

ΟΡΓΑΝΩΣΗ:



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

ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ



ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΗΣ:



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΤΗΣΙΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

14^ο

Σεμινάριο

Διαταραχές
Ηλεκτρολυτών
και Οξεοβασικής
Ισορροπίας



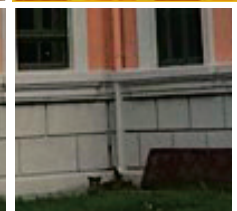
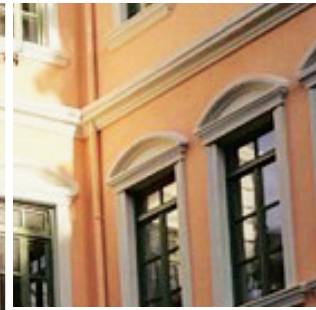
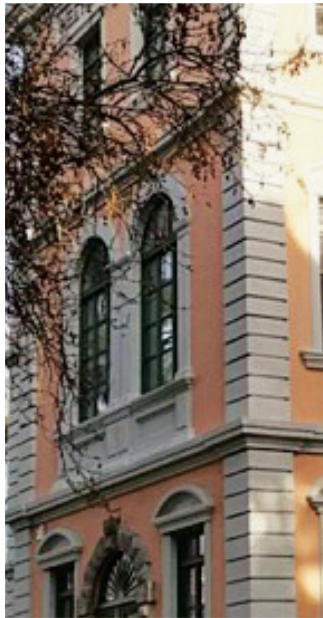
30 Σεπτεμβρίου -
1 Οκτωβρίου 2022

Αμφιθέατρο Ιδρύματος «Παπανικολάου»

www.renalkomotini.gr

Κομοτηνή

Βιβλίο Πρακτικών



ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας
30 Σεπτεμβρίου - 1 Οκτωβρίου 2022
Αμφιθέατρο Ιδρύματος «Παπανικολάου»,
Κομοτηνή**

14^ο Σεμινάριο: Διαταραχές Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής
Ισορροπίας

Διοργάνωση:

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

Σε συνεργασία με την:

Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Δημοκρίτειο», Κομοτηνή

Υπό την αιγίδα:

Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία

Επιμέλεια έκδοσης: Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Copyright

Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση: 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: Διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών

Προεδρείο: **Κ. Σόμπολος, Σ. Σπαΐα**

| | |
|---|----|
| Διαταραχές του νατρίου σε νοσοκομειακούς ασθενείς | 18 |
|---|----|

A. Ντέμκα

| | |
|--|----|
| Διαταραχές του νατρίου στη χρόνια νεφρική νόσο | 51 |
|--|----|

N. Καπλάνης

| | |
|---|----|
| Εκτίμηση του ισοζυγίου του ύδατος και των ηλεκτρολυτών σε άτομα με βαρύ διαρροϊκό σύνδρομο | 88 |
|---|----|

X. Πλέρος

| | |
|---|-----|
| Η χρήση των βαπτανών στην αντιμετώπιση της υπονατριάμιας στην κλινική πράξη (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, βαριά πάσχοντες) | 103 |
|---|-----|

A. Κίτσος

Σχόλια - Παραδείγματα: **Π. Πασαδάκης**

Στρογγυλό τραπέζι II: Διαταραχές ηλεκτρολυτών I

Προεδρείο: Ν. Νικολακάκης, Α. Κυργιαλάνης

Διαταραχές νατρίου και ύδατος στα παιδιά 130

Ν. Πρίντζα

Σημασία της υπο- και υπερ-καλιαιμίας σε ασθενείς με καρδιακή
ανεπάρκεια 149

Η. Μηνασίδης

Καρδιά και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (νατρίου, ασβεστίου,
φωσφόρου, μαγνησίου) 165

Π. Κρίκη

Αντιμετώπιση ασθενούς με διαταραχή του καλίου στο ΤΕΠ 191

Α. Γεωργουλίδου

Σχόλια - Παραδείγματα: Γ. Μπαλτόπουλος

Στρογγυλό τραπέζι III: Διαταραχές ηλεκτρολυτών II

Προεδρείο: Κ. Σιαμόπουλος, Φ. Χρηστίδου

Η χρήση των διουρητικών στην καρδιακή και τη νεφρική ανεπάρκεια 214

Π. Γεωργιανός

Επιπτώσεις της χρήσης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών
φαρμάκων σε υπερτασικούς, σε ασθενείς με νεφρική ή καρδιακή
ανεπάρκεια 234

Κ. Στυλιανού

Η σημασία του ισοζυγίου του νατρίου σε αγγειακά εγκεφαλικά
επεισόδια 259

Δ. Μείμαρίδου

Υποδόρια και ενδοοστική χορήγηση υγρών διαλυμάτων 287

Χ. Μπαντής

Σχόλια - Παραδείγματα: Θ. Ελευθεριάδης

Περιεχόμενα

Στρογγυλό τραπέζι IV: Διαταραχές ηλεκτρολυτών III

Προεδρείο: **Α. Παπαγιάννη, Δ. Παπαδοπούλου**

Ο ρόλος του ασβεστίου και του φωσφόρου στον οργανισμό 308

Μ. Τσιάτσιου

Ασθενής με υπασβεστιαμία 350

Χ. Δημητριάδης

Ασβέστιο και μαγνήσιο. Διαφορές και ομοιότητες των φυσιολογικών
και παθολογικών επιπέδων τους 383

Μ. Γιαννοπούλου

Υπομαγνησισαιμία. Αίτια, κλινικές συνέπειες και αντιμετώπιση 400

Ε. Κασιμάτης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Κ. Κατωπόδης**

Στρογγυλό τραπέζι V: Οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές I

Προεδρείο: **Π. Κυρική, Φ. Παπουλίδου,**

Επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου και οξεοβασικές διαταραχές
- Διάγνωση και αντιμετώπιση 412

Κ. Δερμιτζάκη

Ηλεκτρολύτες και οξεοβασική ισορροπία 430

Μ. Καλιεντζίδου

Καρδιά και οξεοβασικές διαταραχές 452

Ο. Μπαλάφα

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην ηπατική ανεπάρκεια 462

Μ. Διβάνη

Σχόλια - Παραδείγματα: **Μ. Θεοδωρίδης**

Στρογγυλό τραπέζι VI: Οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές II

Προεδρείο: **Ε. Παπαχρήστου, Ρ. Καλαϊτζίδης**

Η σημασία της αλδοστερόνης στην οξεοβασική ισορροπία 484

Ι. Λαμπροπούλου

Ασθενής με οξεοβασική διαταραχή στο ΤΕΠ 506

Σ. Ρουμελιώτης

Μεταβολική αλκάλωση από διουρητικά. Πόσο επικίνδυνη είναι; 529

Κ. Αδαμίδης

Μεταβολική οξέωση στη ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό
εξωνεφρική κάθαρση 551

Γ. Κουτρούμπας

Σχόλια - Παραδείγματα: **Σ. Παναγούτσος**

Κλινικό φροντιστήριο: **Φυσιολογία οξεοβασικής ισορροπίας**

- **Ερμηνεία αερίων αίματος - Αερισμός πνευμόνων** 572

Εισηγητής: **Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**

Χαιρετισμός

Αγαπητές φίλες και φίλοι,

Το 14^ο σεμινάριο υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας είναι επιτέλους γεγονός. Μας έλειψε νομίζω όλους η διοργάνωσή του (προφανώς ο κορωνοϊός έπαιξε το ρόλο του), ωστόσο η θέλησή μας για τη δράση αυτή ήταν τόσο δυνατή, που το επανέφερε με την πρώτη ευκαιρία. Είναι προφανής η χαρά και η ικανοποίησή μου που θα ξανασυναντιόμαστε για να συζητήσουμε αυτά που τόσα χρόνια προσπαθούμε να εμπεδώσουμε, ώστε να είμαστε ικανοί να προσφέρουμε στους ασθενείς μας την καλύτερη δυνατή ιατρική φροντίδα. Η θεματολογία του σεμιναρίου περιλαμβάνει, τόσο τους ηλεκτρολύτες, όσο και από την οξεοβασική ισορροπία. Είναι ηθελημένη η επανάληψη των θεματικών εννοιών και δεν πρόκειται για άσκοπες επαναλήψεις, γεγονός που οφείλεται σε εκπαιδευτικούς λόγους και όχι σε έλλειψη φαντασίας ή αδυναμίας ανεύρεσης νέων θεμάτων. Γίνεται γιατί με τον τρόπο αυτό μπορεί να εμπεδωθεί η γνώση και να αποτελέσει στη συνέχεια εφαλτήριο για εμβάθυνση, μελέτη και ολοκλήρωση.

Η προσπάθεια αυτή και φέτος ήταν πολύ μεγάλη, τόσο στην επιλογή των ομιλητών-σχολιαστών-προέδρων, όσο και στη θεματολογία. Τα κριτήρια είναι πάντοτε επιστημονικά και στοχεύουν οι κάθε είδους επιλογές στο καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, το οποίο κάθε φορά είναι στην κρίση σας, ωστόσο κάθε φορά μας δικαιώνει, αφού όλοι στο τέλος του σεμιναρίου εκφράζονται με τα κολακευτικότερα λόγια για την διεξαγωγή του και τη γνώση που προσφέρει. Στόχος είναι τα θέματα και οι ομιλητές να αποδώσουν αυτό που προσδοκά ο ακροατής-γιατρός που δεν είναι μνημένος σ' αυτά, αλλά και ο απόλυτος γνώστης αυτών, προσφέροντας συχνά και νέες γνώσεις ή ανοίγοντας νέα παράθυρα γνώσεων. Είμαι και φέτος βέβαιος για την θετική έκβαση του σεμιναρίου και σίγουρος ότι θα καλύψει τις ανάγκες όλων μας.

Σας ευχαριστώ για την παρουσία σας και για την στήριξη που παρέχετε στην πολύχρονη αυτή προσπάθεια, που ως μοναδικό στόχο της έχει την κατανόηση θεμάτων καθημερινότητας, που είναι όμως πάρα πολύ παρεξηγημένα και σας εύχομαι καλή διαμονή.

Με εκτίμηση

Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Δ/ντής ΜΧΑ «Δημοκρίτειο», Κομοτηνή

Διοργάνωση

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

Σε συνεργασία με την:

Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Δημοκρίτειο» Κομοτηνή

Υπό την αιγίδα:

Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

Οργανωτική Επιτροπή:

Πρόεδρος: Μαυροματίδης Κωνσταντίνος

Αντιπρόεδρος: Πασαδάκης Πλουμής

Γραμματέας: Καλογιαννίδου Ειρήνη

Μέλη: Μπακαλούδης Αθανάσιος

Γεωργουλίδου Αναστασία

Ρωμανίδου Ιουλία

Οσμάν Ναζλή

Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

| | |
|--------------------------------|--|
| ΑΔΑΜΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ | <i>Νεφρολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος ΜΧΑ «Βιοperhos», Αθήνα</i> |
| ΓΕΩΡΓΙΑΝΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ | <i>MD, PhD, Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας Α.Π.Θ., Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη</i> |
| ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ | <i>Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κομοτηνής</i> |
| ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ ΜΥΡΤΩ | <i>Επιμελήτρια Α', Νεφρολογικό Τμήμα «Αντώνιος Γ. Μπίλλης», Γενικό Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική Αθηνών»</i> |
| ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗ ΚΛΕΙΩ | <i>Νεφρολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Κρήτη</i> |
| ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ | <i>Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη</i> |
| ΔΙΒΑΝΗ ΜΑΡΙΑ | <i>Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β', Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας</i> |
| ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ | <i>Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα</i> |
| ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ ΜΑΡΙΟΣ | <i>Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη</i> |
| ΚΑΛΑΪΤΖΙΔΗΣ ΡΗΓΑΣ | <i>Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας, Πειραιάς</i> |

Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

| | |
|-------------------------------|--|
| ΚΑΛΙΕΝΤΖΙΔΟΥ ΜΑΡΙΑ | <i>Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας</i> |
| ΚΑΠΛΑΝΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ | <i>Νεφρολόγος, Πρότυπο Νεφρολογικό Κέντρο Ιλίου, Αθήνα</i> |
| ΚΑΣΙΜΑΤΗΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ | <i>Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη</i> |
| ΚΑΤΩΠΟΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ | <i>Νεφρολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος «Νεφροξένια», Ιωάννινα</i> |
| ΚΙΤΣΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ | <i>Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων</i> |
| ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ | <i>Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «Αχιλλοπούλειο», Βόλος</i> |
| ΚΡΙΚΗ ΠΕΛΑΓΙΑ | <i>Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη</i> |
| ΚΥΡΓΙΑΛΑΝΗΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ | <i>Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης</i> |
| ΚΥΡΙΚΛΙΔΟΥ ΠΑΡΘΕΝΑ | <i>Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη</i> |
| ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ | <i>Νεφρολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια, Νεφρολογική Κλινική «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη</i> |

Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

- ΜΑΥΡΟΜΑΤΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ** *Νεφρολόγος, Διευθυντής ΜΧΑ
«Δημοκρίτειο», Κομοτηνή*
- ΜΕΪΜΑΡΙΔΟΥ ΔΑΦΝΗ-ΜΑΡΙΑ** *Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,
Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό
Νοσοκομείο Κιλκίς*
- ΜΗΝΑΣΙΔΗΣ ΗΛΙΑΣ** *Νεφρολόγος, Επιμελητής
Νεφρολογίας, 424 Γενικό Στρατιωτικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης &
Επιστημονικός Υπεύθυνος ΜΧΑ,
«Θεραπευτική» Θεσσαλονίκης*
- ΜΠΑΛΑΦΑ ΟΛΓΑ** *Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α',
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Ιωαννίνων*
- ΜΠΑΛΤΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ** *Ομότιμος Καθηγητής Εντατικολογίας
- Πνευμονολογίας, Εθνικό &
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*
- ΜΠΑΝΤΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ** *Νεφρολόγος, Επιμελητής Α',
Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό
Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»,
Θεσσαλονίκη*
- ΝΤΕΜΚΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ** *Νεφρολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια
Νεφρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου
«Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη*
- ΝΙΚΟΛΑΚΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ** *Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής
Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό
Νοσοκομείο Ρεθύμνου, Κρήτη*
- ΠΑΝΑΓΟΥΤΣΟΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ** *Καθηγητής Νεφρολογίας,
Νεφρολογική Κλινική, Δημοκρίτειο
Πανεπιστήμιο Θράκης,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Έβρου, Αλεξανδρούπολη*

Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

- ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ** *Καθηγήτρια Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη*
- ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΔΩΡΟΘΕΑ** *Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Διευθύντρια, Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη*
- ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ** *Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο*
- ΠΑΠΟΥΛΙΔΟΥ ΦΑΝΗ** *Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας*
- ΠΑΣΑΔΑΚΗΣ ΠΛΟΥΜΗΣ** *Ομότιμος Καθηγητής Νεφρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Συνεργάτης ΜΧΑ «Δημοκρίτειο», Κομοτηνή*
- ΠΛΕΡΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ** *Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη*
- ΠΡΙΝΤΖΑ ΝΙΚΟΛΕΤΑ** *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Νεφρολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη*

Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές

- ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ** *Νεφρολόγος, MD, PhD Ακαδημαϊκός
Υπότροφος, Τμήμα Νεφρολογίας,
Α' Παθολογική Κλινική Νοσοκομείο
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη*
- ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ** *Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων, Ιωάννινα*
- ΣΟΜΠΟΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ** *Νεφρολόγος, τ. Συντονιστής
Διευθυντής Νεφρολογικού
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «Γ.
Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη*
- ΣΠΑΪΑ ΣΟΦΙΑ** *Νεφρολόγος, Διευθύντρια
Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό
Νοσοκομείο «Άγιος Παύλος»,
Θεσσαλονίκη*
- ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ** *Νεφρολόγος, Επίκουρος
Καθηγητής Νεφρολογίας,
Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Ηρακλείου, Κρήτη*
- ΤΣΙΑΤΣΙΟΥ ΜΑΡΙΑ** *Επιμελήτρια Α' Μονάδας Τεχνητού
Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο
Χαλκιδικής*
- ΧΡΗΣΤΙΔΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ** *Νεφρολόγος, Συντονίστρια
Διευθύντρια, Διευθύντρια Μονάδας
Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο
Χαλκιδικής*

**Στρογγυλό τραπέζι I: Διαταραχές ύδατος και
ηλεκτρολυτών**

Προεδρείο: Κ. Σόμπολος, Σ. Σπαΐα

Διαταραχές του νατρίου σε νοσοκομειακούς ασθενείς

A. Ντέμκα

Διαταραχές του νατρίου στη χρόνια νεφρική νόσο

N. Καπλάνης

Εκτίμηση του ισοζυγίου του ύδατος και των ηλεκτρολυτών σε άτομα με
βαρύ διαρροϊκό σύνδρομο

X. Πλέρος

Η χρήση των βαπτανών στην αντιμετώπιση της υπονατριάμιας στην
κλινική πράξη

A. Κίτσος

Σχόλια - Παραδείγματα: Π. Πασαδάκης

Διαταραχές του νατρίου σε νοσοκομειακούς ασθενείς

Ντέμκα Αλεξάνδρα, MD,
MSc Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία
MSc in Nanoscience and Nanotechnology
Επικουρική Νεφρολόγος ΓΝ «Άγιος Παύλος» Θεσσαλονίκης

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Φυσιολογία
3. Υπονατριαιμία
 - 3.1. Επιδημιολογία στο νοσοκομείο
 - 3.2. Σημεία και συμπτώματα
 - 3.3. Αξιολόγηση και διάγνωση
 - 3.4. Θεραπεία
4. Υπερνατριαιμία
 - 4.1. Επιδημιολογία στο νοσοκομείο
 - 4.2. Σημεία και συμπτώματα
 - 4.3. Αξιολόγηση και διάγνωση
 - 4.4. Θεραπεία
5. Σύνοψη
6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές του νατρίου και του ύδατος εμφανίζονται ταυτόχρονα, συχνά επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα και δυνητικά οδηγούν σε καταστροφικά αποτελέσματα
- Η ρύθμιση του νατρίου γίνεται μέσω 2 μηχανισμών: της βαζοπρεσίνης και της δίψας
 - Ένας μέσος υγιής ενήλικας απαιτεί πρόσληψη περίπου 1-3 L νερού την ημέρα, που αντικαθιστά την ποσότητα που χάθηκε από τον οργανισμό
 - Σε έναν υγιή ασθενή, οι νεφροί προσπαθούν να επαναρροφήσουν ή να απεκκρίνουν ύδωρ για να διατηρήσουν την ωσμωτικότητα σε φυσιολογικά επίπεδα
 - Η κύρια ορμόνη στη διαχείριση του ύδατος είναι η αργινίνη βαζοπρεσίνη ή αλλιώς αντιδιουρητική ορμόνη
 - Ο μηχανισμός δίψας καθορίζει το ανώτερο όριο της ωσμωτικότητας του πλάσματος, ενώ η έκκριση της ADH καθορίζει το κατώτερο όριο
 - Η υπονατριαιμία προκαλείται συχνά από ελάττωμα στην απέκκριση του ύδατος, ενώ η υπερνατριαιμία από ελάττωμα στη ρύθμιση της δίψας ή στην πρόσληψη ύδατος
 - Η γρήγορη διόρθωση του νατρίου μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα σε ασθενείς με υπερνατριαιμία ή σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης σε ασθενείς με

υπονατριαιμία

- Οι ασθενείς με υπονατριαιμία έχουν έως 33% υψηλότερη θνησιμότητα από τους νορμονατριαιμικούς και συνολική θνησιμότητα μεταξύ 3% και 29%.

- Τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας μπορεί να κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά. Σχετίζονται συνήθως με το επίπεδο, την ταχύτητα μεταβολής της συγκέντρωσης του νατρίου και την παρουσία εγκεφαλικού οιδήματος

- Το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας είναι να αξιολογηθεί η κατάσταση του όγκου του ασθενούς και η ωσμωτικότητα του πλάσματος

- Η αληθής υπονατριαιμία συνυπάρχει με χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος, ενώ οι άλλοι τύποι υπονατριαιμίας προκαλούνται από μεταβολές του ύδατος που προκύπτουν από ωσμωτικά δραστικές διαλυτές ουσίες

- Η υπογκαιμική υπονατριαιμία είναι απώλεια ύδατος και νατρίου. Συνήθως, ο ασθενής παρουσιάζει σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν υπογκαιμία, όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση, ναυτία, έμετο και ταχυκαρδία

- Η υπερογκαιμική υπονατριαιμία αντανακλά μία αύξηση της ολικού σωματικού βάρους με χαμηλά επίπεδα νατρίου και οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν σημεία υπερυδάτωσης, όπως περιφερικό οίδημα, ασκίτη ή πνευμονικό οίδημα

- Οι ασθενείς με ευογκαιμική υπονατριαιμία έχουν συχνά φυσιολογικά επίπεδα ολικού νατρίου, ελαφρώς αυξημένο ενδοαγγειακό όγκο, χωρίς κλινικά σημεία αφυδάτωσης

- Η συνηθέστερη αιτία της ευογκαιμικής υπονατριαιμίας είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH

- Οι συμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται γρήγορα, επειδή οι κίνδυνοι της υπονατριαιμίας που δεν θεραπεύεται ξεπερνούν σαφώς τους κινδύνους της αργής διόρθωσής του, που επιτυγχάνεται με τα συντηρητικά μέτρα

- Για τον ασταθή υπονατριαιμικό ασθενή, δίνονται 2 ml/kgSB 3% N/S έως και 100 ml διάρκειας τουλάχιστον 10 λεπτών και μπορεί να επαναληφθεί μία φορά εάν ο ασθενής εξακολουθεί να είναι ασταθής

- Η θεραπεία ασθενών με υπερογκαιμική και ευογκαιμική υπονατριαιμία απαιτεί συχνά τον περιορισμό νατρίου και ύδατος, περιστασιακά με χρήση διουρητικού της ανγκύλης

- Σε σταθερούς ασθενείς, η θεραπεία της υποκείμενης αιτίας συνήθως διορθώνει την υπονατριαιμία

- Μελέτες έχουν δείξει ότι η διόρθωση του νατρίου δεν πρέπει να γίνεται γρηγορότερα από περίπου 0,5-1 mEq/L/ώρα ή συνολικά 10-12 mEq/L ανά 24ωρο, ενώ όλο και περισσότεροι ειδικοί προτείνουν να μην υπερβαίνει τα 6 mEq/L το 24ωρο

- Το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης αποτελεί ένα ιατρογενές μη αναστρέψιμη κλινική κατάσταση νευρολογικών συμπτωμάτων που συμβαίνει μετά από γρήγορη διόρθωση του νατρίου στον ορό

- Θεραπεία της ευογκαιμικής και της υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας είναι οι βαπτάνες.

- Τα υπότονα διαλύματα δεν συστήνονται πλέον για υγρά συντήρησης στον παιδιατρικό πληθυσμό, εξαιτίας της πρόκλησης ιατρογενούς υπονατριαιμίας

- Η υπερνατριαιμία σχετίζεται πάντοτε με ενδοκυτάρια αφυδάτωση, λόγω μείωσης του ενδοκυττάριου ύδατος, εξαιτίας της μετακίνησής του

- Η υπερβολική απώλεια ύδατος οδηγεί σε υπερνατριαιμία, όταν ο μηχανισμός της δίψας ή η πρόσβαση σε νερό είναι περιορισμένες

- Η υπογκαιμική υπερνατριαιμία προκαλείται συνήθως από διαταραχές στην αίσθη-

ση της δίψας

- Η υπερογκαιμική υπερνατριαιμία δεν είναι σχεδόν ποτέ σποραδική, αλλά συνήθως αποτέλεσμα ιατρογενών επιπλοκών ή τυχαίας ή εκούσιας δηλητηρίασης

- Η ευογκαιμική υπερνατριαιμία προκαλείται συχνότερα από άπιοιο διαβήτη

- Οι ασταθείς ασθενείς με υπερνατριαιμία πρέπει να λαμβάνουν ισότονα υγρά, με στόχο να μειωθεί το νάτριο στον ορό κατά 8 mEq/L με 15 mEq/L τις πρώτες 8 ώρες, ενώ οι σταθεροί ασθενείς 8 mEq/L έως 15 mEq/L το 24ωρο

- Τα βρέφη που θηλάζουν είναι μία από τις ομάδες υψηλότερου κινδύνου για ανάπτυξη υπερνατριαιμίας από αφυδάτωση

- Οι κλινικοί γιατροί δεν πρέπει να χορηγούν αντανακλαστικά ενδοφλέβια υγρά, αλλά να αξιολογούν τις ανάγκες του ασθενή σε κάθε περίπτωση

- Στόχος είναι ο στενός έλεγχος της διαταραχής της συγκέντρωσης του νατρίου

1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές του ισοζυγίου νατρίου εμφανίζονται συνήθως ταυτόχρονα με τις διαταραχές του ύδατος. Είναι από τις συχνότερες διαταραχές ηλεκτρολυτών που συναντούν οι νοσοκομειακοί ιατροί. Περίπου το 10% όλων των ασθενών που φτάνουν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών παρουσιάζουν υπονατριαιμία, ενώ το 2% υπερνατριαιμία.^[1] Λόγω της στενής σύνδεσης του ισοζυγίου νατρίου/ύδατος και των σχετικά άκαμπτων ορίων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από το οστέινο κranίο, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα περισσότερα συμπτώματα που σχετίζονται με τις διαταραχές νατρίου/ύδατος είναι νευρολογικά και ενίοτε καταστροφικά. Αρκετές έννοιες είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση των διαταραχών αυτών, όπως τα διαμερίσματα των υγρών του σώματος, η ρύθμιση της ωσμωτικότητας και η ανάγκη για ταχεία αναγνώριση και κατάλληλη διαχείριση αυτών.

Η διαφορά μεταξύ ενός ήπιου συμπτώματος και μιας απειλητικής για τη ζωή κατάστασης που προκαλείται από τις διαταραχές του νατρίου είναι συχνά αποτέλεσμα της ταχύτητας μεταβολής της συγκέντρωσής του στον ορό και όχι απαραίτητα του συνολικού ελλείμματος. Το κεφάλαιο αυτό περιγράφει τους τύπους διαταραχών του νατρίου και του συνοδού ύδατος, τα σημεία και συμπτώματα, τις παγίδες και τις επιπλοκές της διόρθωσης, όπως και τη διαχείριση των ασθενών αυτών στο νοσοκομείο.

2. Φυσιολογία

Το συνολικό ύδωρ του οργανισμού (Total Body Weight, TBW) αντιπρο-

συντελεί περίπου το 60% του συνολικού σωματικού βάρους στους ενήλικες. Ωστόσο, αυτός ο αριθμός αλλάζει με την ηλικία και το φύλο.^[2] Μία πιο ακριβής εικόνα του TBW μπορεί να υπολογιστεί από την Εξίσωση 1:

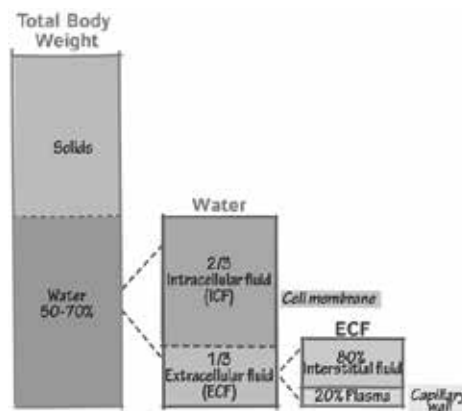
$$TBW = \Sigma B \text{ (kg)} / \text{Συντελεστής διόρθωσης}$$

Στον **Πίνακα 1** συνοψίζονται οι συντελεστές διόρθωσης για την εκτίμηση-ση του όγκου του συνολικού σωματικού βάρους ανάλογα τον ασθενή.

| Ασθενείς | Παράγοντας διόρθωσης ασθενούς |
|---------------------|-------------------------------|
| Νεογέννητο | 0,8 |
| Βρέφος | 0,7 |
| Παιδιατρική | 0,6 |
| Άνδρας, ενήλικας | 0,6 |
| Άνδρας, ηλικιωμένος | 0,5 |
| Γυναίκα, ενήλικας | 0,5 |
| Γυναίκα, ηλικιωμένη | 0,45 |

Πίνακας 1: Συντελεστές διόρθωσης για την εκτίμηση του όγκου TBW

Το TBW, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 1, διαιρείται περαιτέρω στο ενδοκυττάριο υγρό (Intracellular fluid, ICF), περίπου το 40% του TBW και στο εξωκυττάριο υγρό (Extracellular fluid, ECF), περίπου το 20% του TBW. Από το ECF, περίπου τα δύο τρίτα είναι το διάμεσο υγρό και το ένα τρίτο το ενδαγγειακό, περίπου στο 5% του TBW.



Εικόνα 1 Σχέση διαμερισμάτων με το συνολικό σωματικό βάρος. Τα ποσοστά εκφράζονται σε σχέση με το συνολικό σωματικό βάρος

Η κύρια διαλυμένη ουσία του ECF είναι το νάτριο, με φυσιολογική συγκέντρωση το 140 mEq/L. Καθώς η συγκέντρωση του νατρίου αλλάζει, μπορεί να εμφανιστούν νευρολογικά συμπτώματα που εκδηλώνονται λόγω της περιοριστικής φύσης του οστέινου κρανίου. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι μικρής σημασίας ή να οδηγήσουν σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις.

Η ρύθμιση της συγκέντρωσης του νατρίου λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω 2 μηχανισμών: της βαζοπρεσσίνης και της δίψας. Για τη σωστή ισορροπία των υγρών, ένας μέσος υγιής ενήλικας απαιτεί πρόσληψη περίπου 1-3 L νερού το 24ωρο. Αυτή η ποσότητα αντικαθιστά την ποσότητα ύδατος που χάθηκε από τον οργανισμό σε απώλειες και τη διούρηση, όπως περίπου 500-700 mL/24ωρο από την αναπνευστική οδό, 250-350 mL/24ωρο από το δέρμα και 100 ml/24ωρο από τα κόπρανα. Μπορεί να χρειαστεί επιπλέον για μεγαλύτερες απώλειες, όπως εφίδρωση που προκαλείται από άσκηση ή πυρετό.^[3]

Το ύδωρ διαχέεται μέσω των διαύλων μεταφοράς στις κυτταρικές μεμβράνες, επιτρέποντας στην ωσμωτικότητα να παραμείνει σχετικά σταθερή μεταξύ των χώρων, ενώ στην πραγματικότητα αλλάζει τις συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών των διαμερισμάτων. Η φυσιολογική ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι 275-295 mOsm/L H₂O και μπορεί να υπολογιστεί με την Εξίσωση 2:

$$\text{Ωσμωτικότητα ορού (mOsm / kg)} = 2 \times \text{Na} + \text{γλυκόζη (mg/100 ml)} / 18 \times \text{άζωτο ουρίας αίματος (mg/100 ml)} / 2,8$$

Σε έναν υγιή ασθενή, οι νεφροί προσπαθούν να επαναρροφήσουν ή να απεκκρίνουν ύδωρ για να διατηρήσουν την ωσμωτικότητα σε φυσιολογικά επίπεδα. Η κύρια ορμόνη που είναι υπεύθυνη για αυτό είναι η αργινίνη βαζοπρεσσίνη, που επίσης αναφέρεται ως αντιδιουρητική ορμόνη (Antidiuretic Hormone, ADH). Η ADH είναι μία ορμόνη που συντίθεται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης και δρα στο άπω εσπειραμένο και στο αθροιστικό σωληνάριο του νεφρώνα, με αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση ύδατος και το μειωμένο όγκο πυκνών ούρων. Με το σύστημα αυτό, όταν μειώνεται η ωσμωτικότητα του πλάσματος, η ADH δεν απελευθερώνεται, το ύδωρ απεκκρίνεται ελεύθερα και η ωσμωτικότητα των ούρων μειώνεται. Αντίθετα, όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος αυξάνεται, η ADH

απελευθερώνεται, το ελεύθερο ύδωρ επανααρροφάται στο σωληνάριο και η ωσμωτικότητα των ούρων αυξάνεται. Η ωσμωτικότητα του πλάσματος, με ανιχνεύσιμες αλλαγές της τάξης του 1-2%, είναι το συνηθέστερο ερέθισμα για την απελευθέρωση της ADH. Ωστόσο, και άλλοι παράγοντες μπορούν να διεγείρουν την έκκριση της, όπως ο μειωμένος ενδαγγειακός όγκος, η ελαττωμένη αρτηριακή πίεση, ο πόνος, το άγχος, η ναυτία, η εγκυμοσύνη, η εμμηνόρροια, η υπογλυκαιμία, η σοβαρή υποξαιμία, η υπερκαπνία, η συγκέντρωση ύδατος στον τρίτο χώρο (λ.χ. εγκαύματα, τραύμα, παγκρεατίτιδα) και ορισμένα φάρμακα.^[4]

Η άλλη οδός με την οποία ισορροπείται το ισοζύγιο νατρίου/ύδατος είναι μέσω του μηχανισμού της δίψας. Επειδή η ADH είναι σε θέση να ρυθμίζει μόνο το ύδωρ του οργανισμού, ο μηχανισμός της δίψας αποτελεί το ερέθισμα να αλλάξει η ποσότητα του ύδατος που καταναλώνεται και με αυτό τον τρόπο αποτρέπεται η αφυδάτωση, ακόμη και σε συνθήκες με ακραίες απώλειες ύδατος. Γενικά, ο μηχανισμός της δίψας καθορίζει το ανώτερο όριο της ωσμωτικότητας του πλάσματος, ενώ η έκκριση της ADH το κατώτερο όριο. Εάν τα συστήματα αυτορρύθμισης λειτουργούν, τότε επιτυγχάνεται η σωστή ισορροπία νατρίου/ύδατος στον οργανισμό.

3. Υπονατριαιμία

Ήπια υπονατριαιμία ορίζεται ως το επίπεδο του νατρίου στον ορό μικρότερο από 135 mEq/L, ενώ σοβαρή υπονατριαιμία ως κατώτερο από 125 mEq/L και συναντάται συχνότερα σε νοσοκομειακούς ασθενείς ή σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα. Υπονατριαιμία εμφανίζει περίπου το 4% των ενηλίκων ασθενών που αντιμετωπίστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και περίπου το 15% που εισάγονται στο νοσοκομείο.^[5,6] Οι ασθενείς με υπονατριαιμία έχουν έως και 33% υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους νορμονατριαιμικούς και συνολική θνησιμότητα που κυμαίνεται από 3% έως 29%. Ο κίνδυνος θνησιμότητας από υπονατριαιμία μπορεί να σχετίζεται και με άλλες υποκείμενες νόσους όπως καρδιακές παθήσεις, πνευμονία και ηπατική νόσο.^[7,8] Επομένως, η αναγνώριση όλων των ασθενών με υπονατριαιμία είναι υψίστης σημασίας.

Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στους νοσηλευόμενους ασθενείς.[9] Αν και διαφορετικοί ορισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της σοβαρής υπονατριαιμίας, που κυμαίνονται από

110-125 mEq/L [10-13], αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει τη συσχέτιση μεταξύ αυτής και των αυξημένων ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας.^[9-14] Αυτό το δυσμενές αποτέλεσμα οφείλεται είτε σε υποκείμενη νόσο ή/και στις άμεσες επιπλοκές της υπονατριαιμίας, όπως το εγκεφαλικό οίδημα στην οξεία υπονατριαιμία και το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης (Osmotic Demyelination Syndrome, ODS) μετά από γρήγορη διόρθωση της χρόνιας υπονατριαιμίας.[10,14] Η υπονατριαιμία συχνά εγκαθίσταται ή επιδεινώνεται στο νοσοκομείο [9], ενώ πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν αναγνωρισθεί σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών.^[15,16]

3.1. Επιδημιολογία εντός νοσοκομείου

Η υπονατριαιμία αναγνωρίζεται ως η συχνότερη διαταραχή ηλεκτρολυτών που συναντάται στην κλινική πράξη. Ο επιπολασμός στις ΗΠΑ εκτιμάται μεταξύ 3,2 και 6,1 εκατομμύρια ασθενείς/έτος.^[17] Περίπου 1% από αυτές τις περιπτώσεις ταξινομούνται ως οξείες και συμπτωματικές, 4% ως οξείες και ασυμπτωματικές, 15-20% ως χρόνιες και συμπτωματικές και 75-80% ως χρόνιες και ασυμπτωματικές. Ο επιπολασμός της σχετίζεται με σημαντική επιβάρυνση στους πόρους υγείας, ενώ εκτιμάται ότι το 75% αυτών των ασθενών απαιτούν θεραπεία στο νοσοκομείο.

Οι επιδημιολογικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η υπονατριαιμία εμφανίζεται σε περίπου 1-2% των νοσηλευόμενων ασθενών. Ωστόσο, η επίπτωση ποικίλλει ανάλογα με το κατώφλι για διάγνωση και τον πληθυσμό που αξιολογήθηκε. Για παράδειγμα, υπονατριαιμία ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$) περιγράφεται στο 4,4% των ασθενών μετά από χειρουργική επέμβαση και σχεδόν 30% στους ασθενείς που εισήχθησαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας ($\text{Na}^+ < 134 \text{ mEq/L}$). Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν καταγραφεί για τη νοσοκομειακή υπονατριαιμία, όπως η μεγάλη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ), οι χειρουργικές επεμβάσεις, η πνευμονική λοίμωξη, η θεραπεία με διουρητικά, η χορήγηση αντιβιοτικών, η αναλγησία με οπιοειδή και η χορήγηση υπότονων ενδοφλέβιων υγρών.^[18]

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζεται η υπονατριαιμία, επειδή συχνά δεν αποτελεί μία ασήμαντη διάγνωση. Συνδέεται με σοβαρές επιπλοκές που εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.^[19-24] Η παρουσία υπονατριαιμίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς με κίρρωση βρέθηκε ότι προβλέπει τη

θνησιμότητα.[21-23] Παρόμοια, βαριά πάσχοντες με σοβαρή υπονατριαιμία ($\text{Na}^+ < 125 \text{ mEq/L}$) έχει αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας στο νοσοκομείο, με εκτιμώμενο κίνδυνο θανάτου πλησιάζοντας το 40%. Οι Gill και συν. διαπίστωσαν ότι η σοβαρή υπονατριαιμία ($\text{Na}^+ < 125 \text{ mEq/l}$) σχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα (27% έναντι 9%, $p=0,009$) και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (16 ημέρες έναντι 13 ημερών, $p<0,005$). Επιπλέον, η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη για τους ασθενείς των οποίων η υπονατριαιμία επιδεινώθηκε μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο.^[19]

Σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης 98.411 ενηλίκων που νοσηλεύτηκαν μεταξύ 2000 και 2003 σε δύο νοσοκομεία στη Βοστώνη, ασθενείς με Na^+ ορού $< 135 \text{ mEq/L}$ είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου στο νοσοκομείο (HR, hazards ratio, 1,47; 95%CI, 1,33-1,62), σε 1 έτος (HR, 1,38; 95% CI, 1,32-1,46) και στα 5 έτη (HR, 1,25; 95% CI, 1,21-1,30).^[16] Ο αυξημένος κίνδυνος θανάτου ήταν εμφανής ακόμη και σε άτομα με ήπια υπονατριαιμία (130–134 mEq/L ; OR, odds ratio, 1,37; 95% CI, 1,23-1,52). Συνολικά 52.468 ασθενείς στη μελέτη με υπο- ή νορμο-νατριαιμία είχαν 2 ή περισσότερους προσδιορισμούς νατρίου, επιτρέποντας αναλύσεις της σχέσης μεταξύ αλλαγής της συγκέντρωσης του νατρίου στον ορό και των αποτελεσμάτων. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ήταν νορμονατριαιμικοί και στις δύο μετρήσεις (42.176/52.468, 80,4%). Για τους υπόλοιπους ασθενείς, η υπονατριαιμία υποχώρησε για 3.794 (7,2%), παρέμεινε για 4.524 (8,6%), ενώ αποκτήθηκε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για 1.974 (3,8%). Η θνησιμότητα στο νοσοκομείο έναντι νορμονατριαιμίας σε πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν υψηλότερη σ' εκείνους με επίμονη υπονατριαιμία (6,2%, OR, 2,37 [95%CI, 2,03-2,77]) ή ιατρογενή υπονατριαιμία (5,9%, OR, 2,44 [1,97–3,03]), χαμηλότερη σε εκείνους με διορθωμένη υπονατριαιμία (3,9%; OR, 1,26 [1,03-1,52]) ή με νορμονατριαιμία στην πρώτη και τελευταία μέτρηση του Na^+ ορού (1,8%). Τα δεδομένα θνησιμότητας για τον 1^ο - και 5^ο έτος ακολούθησαν παρόμοιο μοτίβο.

Ο επιπολασμός της υπονατριαιμίας στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) μπορεί να είναι τόσο υψηλός ως 30-40%,^[10] ενώ η συχνότητα κατά την εισαγωγή έχει αναφερθεί στο 14% (Na^+ ορού $< 130 \text{ mEq/L}$) σε μία μελέτη [25] και στο 13,8%, 2,7% και 1,2% (Na^+ ορού 130-134, 125-129 και $< 125 \text{ mEq/L}$, αντίστοιχα) σε άλλη.^[7] Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η θνησιμότητα αυξήθηκε σημαντικά σε ασθενείς με υπονατριαιμία σε σύγκριση με

τους νορμονατριαιμικούς.^[12,13] Οι Bennani και συν. ανέφεραν ότι η θνησιμότητα στο νοσοκομείο σε ασθενείς με $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$ ήταν 38%, ενώ η σοβαρή υπονατριαιμία ($< 125 \text{ mEq/L}$) κατά την εισαγωγή αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας ($r=2.10$, $p < 0,001$). Σημαντική παράταση της παραμονής στη ΜΕΘ επίσης αναφέρθηκαν στους ασθενείς με υπονατριαιμία.^[12,13]

3.2. Σημεία και συμπτώματα

Τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας μπορεί να κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά. Ορισμένοι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ενώ άλλοι παρουσιάζουν επιληπτικές κρίσεις. Σχετίζονται συνήθως με τη συγκέντρωση, την ταχύτητα μεταβολής της και την παρουσία εγκεφαλικού οιδήματος. Καθώς το ύδωρ μετακινείται στα εγκεφαλικά κύτταρα, η συγκέντρωση του Na^+ στον ορό μειώνεται και οι ασθενείς αρχίζουν να εμφανίζουν πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο, ανησυχία, ανορεξία, μυϊκές κράμπες, λήθαργο και σύγχυση. Ο εγκέφαλος προσπαθεί να προσαρμοστεί γρήγορα χάνοντας άλλες ενδοκυτταρικές διαλυτές ουσίες προκειμένου να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού οιδήματος.^[26] Οι περισσότεροι ασθενείς με συμπτωματική υπονατριαιμία έχουν κάποιο νευρολογικό σύμπτωμα, ενώ ορισμένοι μπορεί να παρουσιάσουν πρώτα κάποιο τραυματισμό, όπως πτώση.^[1] Εάν η υπονατριαιμία δεν σταθεροποιηθεί ή διορθωθεί, οι ασθενείς μπορούν να εμφανίσουν επιληπτικές κρίσεις, κώμα ή ακόμα και θάνατο.

3.3. Αξιολόγηση και διάγνωση

Το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας είναι να αξιολογηθεί η κατάσταση του όγκου του ασθενούς και η ωσμωτικότητα του πλάσματος.^[27]

Η αληθής υπονατριαιμία συνυπάρχει με χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος, ενώ οι άλλοι τύποι προκαλούνται από μεταβολές του ύδατος που προκύπτουν από ωσμωτικά δραστικές διαλυτές ουσίες, όπως γλυκόζη, ουρία ή μαννιτόλη ή αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης ή λιπιδίων. Οι ασθενείς με υπονατριαιμία μπορεί να είναι υπογκαιμικοί, ευογκαιμικοί ή υπερογκαιμικοί. Η κατάσταση του όγκου του ασθενούς υπαγορεύει διαφορετικές στρατηγικές θεραπείας, χορήγηση έναντι περιορισμού των υγρών. Τα σημεία

και συμπτώματα, όπως και οι εργαστηριακές ενδείξεις, που συχνά συνοδεύουν κάθε τύπο, παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

| Κλινικά σημεία | Εργαστηριακά ευρήματα | Παραδείγματα |
|---|--|--|
| Υπογκαιμική υπονατρίαμια | | |
| Ορθοστατική υπόταση | Χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος | Απώλειες ΓΕΣ |
| Χαμηλή ΑΠ | Αυξημένη ουρία αίματος επίπεδο αζώτου | Νεφρικές απώλειες |
| Ταχυκαρδία | Υποκαλιαιμία Χαμηλή ωσμωτικότητα ούρων Χαμηλό επίπεδο νατρίου στα ούρα | Διουρητική χρήση Νόσος Addison Μετατοπίσεις τρίτου χώρου |
| Ευογκαιμική υπονατρίαμια | | |
| | Χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος | Σύνδρομο SIADH |
| | Υψηλή/χαμηλή ωσμωτικότητα ούρων | Υπερθυρεοειδισμός |
| | Υψηλή/χαμηλή στάθμη νατρίου | Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών Έντονος πόνος ή ναυτία Τραύμα Ποτομανία μπύρας Ψυχογενής πολυδιψία Φάρμακα |
| Υπερογκαιμική υπονατρίαμια | | |
| Ασκίτης | Χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος | Κίρρωση |
| Οίδημα | Χαμηλή ωσμωτικότητα ούρων | Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια |
| Οίδημα ανά σάρκα | Χαμηλό/υψηλό επίπεδο νατρίου | Νεφρωσικό σύνδρομο Νεφρική ανεπάρκεια |
| Άλλες αιτίες (με υψηλή και φυσιολογική ωσμωτικότητα πλάσματος) | | |
| 1°-2°-γενής αδιψία | Ακραία υπεργλυκαιμία | Πολλαπλό μυέλωμα |
| Υποδιψία | Υπερτριγλυκεριδαμία | Υπερλιπιδαιμία |
| Υψηλή ουρία | Ανεπάρκεια επινεφριδίων | Μαννιτόλη |

Πίνακας 2: Αίτια υπονατρίαμιας σύμφωνα με την κατάσταση όγκου (ΓΕΣ, γαστρεντερικός σωλήνας, SIADH, syndrome inappropriate antidiuretic hormone secretion)

Οι ηλεκτρολύτες στα ούρα βοηθούν στην καθοδήγηση της θεραπείας πριν από τη χορήγηση φαρμάκων ή υγρών και θα πρέπει να μετρώνται στην εισαγωγή του ασθενούς. Το έλλειμμα Na^+ στον ορό μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας την Εξίσωση 3:

$$\text{Συνολικό έλλειμμα Na}^+ \text{ οργανισμού (mEq/L) =} \\ (\text{επιθυμητό Na}^+ - \text{πραγματικό Na}^+) \times \text{TBW}$$

Ωστόσο, οι περισσότερες εξισώσεις έχουν κάποια μειονεκτήματα και δεν λαμβάνουν υπόψη τους τις ομοιοστατικές αρχές που διέπουν την φυσιολογία.[28] Επειδή ο οργανισμός δεν είναι κλειστό σύστημα, οι εξισώσεις είναι χρήσιμες για να εκτιμηθεί γρήγορα και κατά προσέγγιση το είδος του διαλύματος που πρέπει να χορηγηθεί αρχικά. Ωστόσο, ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογεί συνεχώς τον ασθενή και να προσαρμόζει τη θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες του.

Υπογκαιμική υπονατριαιμία Η υπογκαιμική υπονατριαιμία χαρακτηρίζεται, τόσο από απώλεια ύδατος, όσο και νατρίου. Συνήθως, ο ασθενής παρουσιάζει σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αφυδάτωση, όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση, ναυτία, έμετο και ταχυκαρδία. Η απώλεια ύδατος και νατρίου μπορεί να προκληθεί από νεφρική δυσλειτουργία. Συχνά παραδείγματα *νεφρικών απωλειών* αποτελούν η υπερβολική χρήση διουρητικών, οι νεφροσωληνιακές οξέωσεις, η νεφρική ανεπάρκεια και η ένδεια κορτικοειδών. Παραδείγματα *εξωνεφρικής απώλειας* ύδατος αποτελούν η διάρροια, οι έμετοι, οι πνευμονικές απώλειες, η έκθεση σε αυξημένες θερμοκρασίες, η εφίδρωση, η αποχέτευση των χοληφόρων, τα συρίγγια του γαστρεντερικού συστήματος και οι απώλειες στον τρίτο χώρο, όπως εγκαύματα ή παγκρεατίτιδα. Ασθενείς με νεφρικές απώλειες ύδατος τείνουν να έχουν υψηλό Na^+ στα ούρα, ενώ με εξωνεφρικές απώλειες ύδατος χαμηλό.

Υπερογκαιμική υπονατριαιμία Η υπερογκαιμική υπονατριαιμία, από την άλλη πλευρά, αντανακλά μία αύξηση του συνολικού σωματικού βάρους με χαμηλά επίπεδα Na^+ . Αυτοί οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν συμπτώματα υπερυδάτωσης, όπως περιφερικό οίδημα, ασκίτη, οίδημα ανα σάρκα ή πνευμονικό οίδημα. Πρόκειται για ασθενείς με ΧΝΝ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο ή κίρρωση. Ασθενείς με ΧΝΝ και υπερυδάτωση έχουν υψηλά επίπεδα Na^+ στα ούρα, ενώ ασθενείς με κίρρωση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρωσικό σύνδρομο χαμηλά.

Ευογκαιμική υπονατριαιμία Οι ασθενείς με ευογκαιμική υπονατριαιμία βρίσκονται μεταξύ υπογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας. Έχουν συχνά φυσιολογικά επίπεδα ολικού Na^+ , ελαφρώς αυξημένο ενδαγ-

γειακό όγκο και χωρίς κλινικά σημεία αφυδάτωσης. Η συνηθέστερη αιτία ευογκαιμικής υπονατριαιμίας είναι το *σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH (Syndrome inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)*. Οι αιτίες ποικίλλουν με πιο συχνές τις βλάβες του νευρικού και αναπνευστικού συστήματος και τα νεοπλάσματα, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Μπορεί επίσης να προκληθεί από υποθυρεοειδισμό, έντονο πόνο, στρες, ναυτία, δηλητηρίαση από ύδωρ ή φάρμακα.^[28]

| |
|---|
| <p>Όγκοι Πνεύμονες/μυοσθωράκιο: βρογχογενή καρκίνωμα, μεσοθηλίωμα, θύμωμα Άλλα: δωδεκαδάκτυλο, παγκρεατικό, ουρητήρων/προστάτη, μήτρας και ρινοφαρυγγικά καρκινώματα, νευροβλάστωμα, λευχαιμία Πνευμονικές διαταραχές Λοιμώξεις: φυματίωση, οξεία βακτηριακή/ιογενής πνευμονία, ασπεργίλλωση, εμπύημα Άλλα: οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος, αερισμός θετικής πίεσης, άσθμα, πνευμοθώρακας Διαταραχές του ΚΝΣ Μαζικές αλλοιώσεις: όγκος, απόστημα, υποδόριο αιμάτωμα Φλεγμονώδεις καταστάσεις: εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα, λύκος, οξεία διαλείπουσα πορφυρία, σκλήρυνση κατά πλάκας Εκφυλιστικές/απομυελινωτικές διαταραχές: Guillain-Barré σύνδρομο, βλάβες του νωτιαίου μυελού Άλλα: αγγειακές ανωμαλίες, υπαραχνοειδής αιμορραγία, εγκεφαλική κάκωση, ψύχωση, τρόμος παραληρήματος, υδροκεφαλία, επέμβαση στην υπόφυση Φάρμακα Αναστολείς ΜΕΑ, αντινεοπλασματικά (λ.χ. κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη), αντιψυχωσικά (λ.χ. αλοπεριδόλη, κλοζαπίνη, φαινοθειαζίνες), καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, χλωροπροπαμίδη, κλοφιμπράτη, δεσμοπρεσσίνη, έκσταση (3,4-μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη), νικοτίνη, ΜΣΑΦ, ομπεπραζόλη, σπιούχα (λ.χ. μορφίνη, μεπεριδίνη), οξυτοκίνη, αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδίνης, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά Άλλα Προχωρημένη νόσος του HIV, παρατεταμένη έντονη άσκηση, γεροντική ατροφία, τραύμα, ιδιοπαθής πόνος</p> |
|---|

Πίνακας 3: Αιτίες συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ΜΕΑ, ένζυμο μετατροπής αγγειοτενσίνης, ΜΣΑΦ, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ΚΝΣ, κεντρικό νευρικό σύστημα) (Από: *Contrib Nephrol* 2004;144:132-57, *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:873-94 και *Am J HealthSyst Pharm* 2005;62:1663-82)

Ένα υποσύνολο ασθενών με ευογκαιμική υπονατριαιμία από SIADH παρουσιάζει επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη και αποτελεί τη δεύτερη πιο κοινή μορφή του SIADH. Οι ασθενείς αυτοί συνεχίζουν να ρυθμίζουν την αποβολή του ύδατος με την ADH, αλλά ο ουδός βρίσκεται σε χαμηλότερο σημείο ωσμωτικότητας ορού και η έκκριση της ADH είναι πρόωρη. Οι ασθενείς αυτοί είναι σε θέση να καταστέλλουν την ADH και να αραιώνουν τα ούρα τους. Η σοβαρότητα της υπονατριαιμίας στους ασθενείς αυτούς

δεν βασίζεται κυρίως στην ποσότητα της ελεύθερης πρόσληψης ύδατος αλλά και στον ουδό. Οι αιτίες μπορεί να είναι παρόμοιες με τους άλλους τύπους SIADH, όπως πνευμονικές διαταραχές, καρκίνωμα ή νόσος του ΚΝΣ.^[29]

Ασθενείς που έχουν πρόσφατα λάβει 3, 4-μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη (MDMA), γνωστό ως έκσταση, μπορεί επίσης να εμφανίσουν το σύνδρομο SIADH. Η υπερβολική εφίδρωση και η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων νερού συμβάλλουν στην εμφάνιση υπονατριαιμίας στον «πληθυσμό των κλαμπ», οι οποίοι μπορεί να εκτεθούν στην χρήση του MDMA.^[30,31] Προηγούμενες μελέτες με μοντέλα αρουραίων έδειξαν ότι το MDMA προκαλεί αυξημένα επίπεδα οξυτοκίνης και ADH, ενώ μία μελέτη από τους Wolff και συν.^[32] οι εθελοντές εμφάνισαν σημεία και συμπτώματα λόγω SIADH μετά τη χρήση MDMA. Οι γιατροί των επειγόντων περιστατικών πρέπει να γνωρίζουν αυτό τον πληθυσμό, επειδή πολλά πρωτόκολλα ύποπτης ή γνωστής χρήσης ναρκωτικών ουσιών περιλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες ενδοφλέβιων υγρών κατά τη διάρκεια της ανάνηψης. Η επιθετική χορήγηση υγρών σε αυτά τα άτομα επιδεινώνει την υπονατριαιμία, προκαλώντας πιθανά επιληπτικές κρίσεις, κώμα ή εγκεφαλικό οίδημα.^[31]

3.4. Θεραπεία

Ασταθείς ασθενείς Όταν οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα λόγω υπονατριαιμίας, αυτή θα πρέπει να εντοπίζεται γρήγορα και να διορθώνεται, επειδή οι κίνδυνοι όταν δεν θεραπεύεται ξεπερνούν σαφώς τους κινδύνους της αργής διόρθωσης που επιτυγχάνεται με τα συντηρητικά μέτρα. Σ' έναν ασθενή με σπασμούς, που βρίσκεται νευρολογικά σε κίνδυνο ή εμφανίζει αναπνευστική ανακοπή θα πρέπει να χορηγείται μία δόση υπέρτονου φυσιολογικού ορού 3% σε δόση 2 ml/kgΣΒ (μέγιστη δόση τα 300 ml).^[33] Η εφάπαξ δόση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 10-60 min και μπορεί να επαναληφθεί εάν τα σοβαρά συμπτώματα είναι ακόμα παρόντα. Μία εφάπαξ δόση των 2 ml/kgΣΒ αυξάνει το επίπεδο του Na⁺ στον ορό κατά περίπου 2 mEq/L. Αυτή η αύξηση της συγκέντρωσης του Na⁺ στον ορό είναι ικανή να περιορίσει τα συμπτώματα και να αποτρέψει άλλες σοβαρές νευρολογικές βλάβες. Κατά την έγχυση υπέρτονου ορού, ο ασθενής και τα επίπεδα του Na⁺ στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, για την ανίχνευση σημείων επιδείνωσης της νευρολογικής κατάστασης ή

υπερυδάτωσης, τα οποία μπορεί να επιβάλλουν περαιτέρω διαχείριση.

Σταθεροί ασθενείς Η θεραπεία της υπονατριαιμίας σε σταθερούς ασθενείς βασίζεται στην κατάσταση του όγκου. Σε ασθενείς με υπογκαιμική υπονατριαιμία, η ενδαγγειακή αναπλήρωση του όγκου παίζει τον πρώτο ρόλο. Σε ασθενείς με υπερογκαιμική ή ευογκαιμική υπονατριαιμία απαιτείται διαφορετική αντιμετώπιση με περιορισμό των υγρών ή η απομάκρυνση της περίσσειας ύδατος. Στόχος της θεραπείας είναι η αύξηση των επιπέδων του Na^+ στον ορό, με ρυθμό διόρθωσης που να μην ξεπερνά τα 10-12 mEq/L τις πρώτες 24 ώρες, με αρκετούς ειδικούς να προτείνουν τα 6 mEq/L τις πρώτες 24 ώρες. Εάν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, τότε πρέπει να αναζητείται η αιτία της υπονατριαιμίας και η διαχείριση της υποκείμενης κατάστασης, αντί στην επιθετική αντιμετώπισή της.

Βασικός στόχος της θεραπείας της υπογκαιμικής υπονατριαιμίας είναι η αύξηση του όγκου, χορηγώντας ενδοφλέβια υγρά και διορθώνοντας οποιοδήποτε υποκείμενη αιτία, όπως την διακοπή φαρμάκων που μπορεί να ευθύνονται. Μόλις ο ασθενής είναι κλινικά ευογκαιμικός, το επίπεδο του Na^+ πρέπει να επανεκτιμηθεί. Εάν εξακολουθεί να υπάρχει διαταραχή, ο γιατρός θα πρέπει να συνεχίσει τη διόρθωση του Na^+ . Συχνά, το αρχικό υγρό που χρησιμοποιείται είναι ο φυσιολογικός ορός (0,9% NaCl). Καθώς ο ενδαγγειακός όγκος αποκαθίσταται, η ADH δεν εκκρίνεται, η νεφρική λειτουργία βελτιώνεται και αποβάλλεται η περίσσεια του ελεύθερου ύδατος. Λόγω αυτής της ομοιοστατικής ισορροπίας και των αλλαγών που συνεχίζουν να συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ανάνηψης, τα επίπεδα του Na^+ θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Επιπλέον, θα πρέπει να διασφαλίζεται αυστηρή παρακολούθηση της διούρησης και αν απαιτείται να τοποθετείται καθετήρας Foley. Σε ασθενείς με διατηρημένη νεφρική λειτουργία, το επίπεδο του Na^+ θα πρέπει να αυξάνεται αργά. Ωστόσο, εάν η συγκέντρωση του Na^+ στον ορό αυξάνεται πολύ γρήγορα, το ελεύθερο ύδωρ που αποβάλλεται μπορεί να αναπληρωθεί με υπότονα υγρά όπως 0,45% NaCl ή ακόμη και D/W 5% (Dextrose in water 5%).

Συχνά, η θεραπεία ασθενών με υπερογκαιμική και ευογκαιμική υπονατριαιμία απαιτεί τον περιορισμό του Na^+ και ύδατος, περιστασιακά με πρόσθετα χρήση φουροσεμίδης ή άλλου διουρητικού της αγκύλης. Ωστόσο, σε σταθερούς ασθενείς, η θεραπεία της υποκείμενης αιτίας συνήθως διορθώνει την υπονατριαιμία. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη διόρθωση της υποκαλσιαιμίας, διότι η χορήγηση K^+ αυξάνει επίσης τα επίπεδα

Na⁺ στον ορό.

Μία άλλη θεραπεία της ευογκαιμικής και της υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας είναι η χρήση των βαππάνων.[34] Παλαιότερα, αυτές οι υποομάδες ασθενών με υπονατριαιμία έπρεπε να οδηγηθούν σε περιορισμό υγρών και χορήγηση διουρητικών της αγκύλης, που προκαλούν άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή φάρμακα με επιπλέον παρενέργειες όπως η δεμεκλοκυκλίνη, το λίθιο ή η φαινυτοΐνη.^[35] Οι βαππάνες δρουν ανταγωνιστικά του υποδοχέα της βαζοπρεσίνης και δεσμεύουν τους τύπου 1 (V₁R) ή τύπου 2 (V₂R). Οι υποδοχείς V₂ εκφράζονται στο νεφρικά κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου. Οι βαππάνες εμποδίζουν τη σύνδεση της ADH στους υποδοχείς V₂, αποτρέποντας την επαναρρόφηση ελεύθερου ύδατος και προκαλώντας αυξημένο όγκο ούρων. Η διούρηση που προκαλείται από τις βαππάνες είναι παρόμοια σε ποσότητα με τη διούρηση που προκαλείται από φουροσεμίδη, αλλά χωρίς την απέκκριση ηλεκτρολυτών. Η αποβολή ύδατος με σχετική εξοικονόμηση ηλεκτρολυτών από τις βαππάνες ονομάζεται aquaresis και οδηγεί σε μείωση της ωσμωτικότητας των ούρων και αύξηση του Na⁺ στον ορό.^[35]

Δύο επιλογές είναι διαθέσιμες, ένα ενδοφλέβιο, η κονιβαππάνη (conivaptan) και ένα πόσιμο παρασκεύασμα, η τολβαππάνη (tolvaptan).^[34] Η κονιβαππάνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της βαζοπρεσίνης (V₁ και V₂) και ενδείκνυται για βραχύχρονη θεραπεία των νοσηλευόμενων ασθενών. Αντίθετα, η τολβαππάνη είναι ένας επιλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα V₂ και δεν πρέπει να χορηγείται για περισσότερο από 30 ημέρες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ξηροστομία, δίψα και αυξημένη διούρηση. Ακόμα, είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σ' όλους τους ασθενείς, ενώ η συνολική διάρκεια της θεραπείας πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς με διαταραχές των ηπατικών δοκιμασιών. Οι βαππάνες μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο στη θεραπεία της χρόνιας ευογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες για τη χρήση τους στη θεραπεία της οξείας συμπτωματικής υπονατριαιμίας.^[35]

Εγκεφαλικό οίδημα-Σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης Το εγκεφαλικό οίδημα προκαλείται από την μετακίνηση του ύδατος από τον εξωκυττάριο χώρο λόγω της σχετικής υπονατριαιμίας του αγγειακού χώρου. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εγκεφαλικό οίδημα είναι οι μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι γυναίκες που λαμβάνουν

θειαζιδικά διουρητικά, τα παιδιά, οι ασθενείς με ψυχογενή πολυδιψία και οι υποξαιμικοί ασθενείς.^[36] Αντιρροπιστικά τα εγκεφαλικά κύτταρα χάνουν γρήγορα ενδοκυττάριας διαλυτές ουσίες για την πρόληψη εμφάνισης εγκεφαλικού οιδήματος. Ωστόσο, εάν η υπονατριαιμία διορθωθεί πολύ γρήγορα, τα εγκεφαλικά κύτταρα συρρικνώνονται καθώς το Na^+ στον ορό επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η διόρθωση του Na^+ δεν πρέπει να πραγματοποιείται γρηγορότερα από περίπου 0,5-1 mEq/L/ώρα ή συνολικά 10-12 mEq/L/24ωρο, ^[37] ενώ όλο και περισσότεροι ειδικοί προτείνουν να μην υπερβαίνει τα 6 mEq/L το 24ωρο. Στη διάρκεια της θεραπείας της υπονατριαιμίας θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του Na^+ συχνά, ιδιαίτερα στους συμπτωματικούς ασθενείς, ελέγχοντας τα επίπεδα κάθε 2 ώρες. Εάν η συγκέντρωση του Na^+ διορθώνεται πολύ γρήγορα και η προσαρμογή των ενδοφλέβιων υγρών δεν είναι επαρκής για να επιβραδύνει την αλλαγή, μπορεί να χορηγηθούν υπότονα υγρά για μείωση της συγκέντρωσης του Na^+ και πάλι.^[38] Αυτά τα μέτρα αποσκοπούν στην αποτροπή της πιο γνωστής επιπλοκής, το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης.

Το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης περιγράφηκε για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία το 1951 και πρόκειται για ένα ιατρογενές μη αναστρέψιμο κλινικό σύνδρομο νευρολογικών συμπτωμάτων που συμβαίνει μετά από πολύ γρήγορη διόρθωση του Na^+ στον ορό.^[36] Ένα υποσύνολο αυτού του συνδρόμου είναι γνωστό ως κεντρική μυελίνωση και αφορά βλάβες στο εγκεφαλικό στέλεχος. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με το σύνδρομο εμφανίζουν εστίες απομυελίνωσης οπουδήποτε εντός του ΚΝΣ. Αυτή η σοβαρή επιπλοκή προκαλείται από την υπέρβαση των γενικά αποδεκτών ορίων διόρθωσης του Na^+ στον ορό, με διορθώσεις μεγαλύτερες από 12 mEq/L σε 24 ώρες, 25 mEq/L σε 48 ώρες, ή ακούσια υπερνατριαιμία κατά τη διάρκεια διόρθωσης υπονατριαιμίας. Η βλάβη προκαλείται από οίδημα του παρεγχύματος του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της χορήγησης υγρών, επειδή δεν μπορεί να προσαρμοστεί αρκετά γρήγορα στην μεταβαλλόμενη ωσμωτικότητα.

Ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία μπορεί επίσης να είναι ευαίσθητοι στην εμφάνιση του συνδρόμου ωσμωτικής απομυελίνωσης, ειδικά όταν συνυπάρχει αλκοολισμός, υποθρεψία, τοξίνες, υποξία και άλλες νόσοι του ΚΝΣ ή μεταβολικά σύνδρομα.^[36] Τα συμπτώματα του συνδρόμου περιλαμβάνουν από κυμαινόμενα επίπεδα συνείδησης ή σύγχυσης, δυσαρθρία,

μεταβολές στη συμπεριφορά, δυσφαγία και επιληπτικές κρίσεις. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να κορυφωθούν και οι ασθενείς να εμφανίσουν τετραπάρεση, είναι ξύπνιοι χωρίς να μπορούν να κινηθούν ή να επικοινωνήσουν.

Παρά τη σοβαρότητα του συνδρόμου και τα καταστροφικά αποτελέσματα που μπορεί να προκύψουν, η πιθανότητα πρόκλησής του δεν θα πρέπει να αποτρέπει τον κλινικό γιατρό από την επιθετική θεραπεία των συμπτωματικών ασθενών με υπονατριάμια. Τα νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με την υπονατριάμια οφείλονται σε εγκεφαλικό οίδημα,^[39] οπότε οι ασθενείς αυτοί χρήζουν άμεσης θεραπεία. Χωρίς αυτή, τα συμπτώματα μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρές κρίσεις, κώμα ή θάνατο και ο κίνδυνος για τον ασθενή υπερτερεί.

Παιδιατρικοί ασθενείς Γενικά, κάθε παιδί που χρήζει χορήγησης ενδοφλέβιου υγρού πρέπει να θεωρείται ότι κινδυνεύει από ανάπτυξη υπονατριάμιας. Η χρήση των ενδοφλέβιων υγρών θα πρέπει να θεωρείται επεμβατική θεραπεία και να δίνεται η ίδια προσοχή με τη χορήγηση οποιασδήποτε άλλης θεραπείας.^[40]

Τα παιδιά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού οιδήματος λόγω της μεγαλύτερης αναλογίας του όγκου του εγκεφαλικού παρεγχύματος προς το μέγεθος του οστέινου κρανίου. Η πραγματική επίπτωση της συμπτωματικής υπονατριάμιας στα παιδιά δεν είναι γνωστή, λόγω έλλειψης προοπτικών μελετών.^[40] Ωστόσο, αναδρομική ανασκόπηση^[41] ανέδειξε ότι περίπου το 22% των παιδιών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο είχαν υπονατριάμια, ενώ το 10% των παιδιών κάτω των 2 ετών που παρουσιάζονταν στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών με επιληπτικές κρίσεις οφειλόταν σε συμπτωματική υπονατριάμια.^[42] Το 53-78% των παιδιών με συγκέντρωση Na^+ στον ορό μικρότερη από 125 mEq/L στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ανέπτυξε συμπτωματική υπονατριάμια.^[43]

Τα παιδιά που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπονατριάμιας είναι τα νεαρότερα της ηλικίας των 16 ετών και τα παιδιά με υποξία.^[40] Η υποξία είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με συμπτωματική υπονατριάμια.^[44] Υπονατριάμια από SIADH είναι ιδιαίτερα επιβλαβής στα παιδιά με νευρολογική νόσο όπως εγκεφαλίτιδα. Η ήπια υπονατριάμια έχει συσχετιστεί με σημαντικές νευρολογικές βλάβες, όπως εγκεφαλοεμβολισμό. Γι' αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και στενή παρακολούθηση των επιπέδων του Na^+ στον ορό σε

οποιοδήποτε παιδί που κινδυνεύει από υπονατριαιμία για την πρόληψη σοβαρών νευρολογικών επιπλοκών.

Η συμπτωματική υπονατριαιμία πρέπει πάντοτε να αντιμετωπίζεται επιθετικά με τη χρήση υπέρτονου αλατούχου διαλύματος 3%.^[40] Το επίπεδο Na^+ στον ορό πρέπει να αυξάνεται περίπου κατά 1 mEq/L/ώρα μέχρι να σταματήσουν οι επιληπτικές κρίσεις. Πιο συγκεκριμένα, το Na^+ στον ορό να έχει διορθωθεί στα 125-130 mEq/L ή το επίπεδο να έχει αυξηθεί κατά 20 mEq/L.^[45] Ο βέλτιστος ρυθμός διόρθωσης του Na^+ στον ορό είναι μεταξύ 15-20 mEq/L τις πρώτες 48 ώρες, επειδή οι ασθενείς με αυτό τον ρυθμό έχουν χαμηλότερη θνησιμότητα, σε σύγκριση με εκείνους με πιο αργό ρυθμό διόρθωσης.^[46]

4. Υπερνατριαιμία

Η υπερνατριαιμία ορίζεται ως επίπεδο του Na^+ στον ορό μεγαλύτερο από 145 mEq/L και είναι λιγότερο συχνή από την υπονατριαιμία. Συνήθως, η υπερνατριαιμία εμφανίζεται σε νοσοκομειακούς ασθενείς, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε περίπου 0,2% των ασθενών στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.^[47]

Η υπερνατριαιμία σχετίζεται πάντοτε με ενδοκυττάρια αφυδάτωση που προκαλείται από μείωση του ολικού σωματικού βάρους και συνδέεται με μειωμένη πρόσληψη ύδατος. Απώλειες διαμέσου του εντέρου, των ούρων και των πνευμόνων χωρίς επαρκή πρόσληψη νερού οδηγούν τον ασθενή σε αφυδάτωση και εμφανίζει υπερνατριαιμία ακόμη και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η υπερνατριαιμία συμβαίνει συνήθως σε ασθενείς με εξασθενημένο αίσθημα δίψας ή αδυναμία πρόσληψης επαρκούς νερού, όπως ηλικιωμένοι, βρέφη ή άτομα με μειωμένη κινητικότητα (λ.χ. ασθενείς με αναπνευστήρα, σε κώμα).

4.1. Επιδημιολογία στο νοσοκομείο

Η υπερνατριαιμία είναι μία συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή που συναντάται στο νοσοκομείο. Μελέτες έχουν περιγράψει την επίπτωση, τον επιπολασμό της^[48-50] και συνδέουν την παρουσία της με ανεπιθύμητα κλινικά συμβάματα.^[51,52] Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες φέρουν σημαντικούς περιορισμούς, όπως μελετούν επιλεγμένες κλινικές καταστάσεις [53-63],

η συγκέντρωση Na^+ στον ορό δεν διορθώνεται σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας.[64] συνυπάρχει δυνητικά εσφαλμένη ταξινόμηση της διαταραχής και της σοβαρότητάς της ή δεν αξιολογείται ολόκληρο το φάσμα υπερνατριαιμίας.

Στην μελέτη των Tsirotis και συν.[65] μελετήθηκε ολόκληρο το φάσμα της υπερνατριαιμίας (διορθωμένο Na^+ ορού) στο νοσοκομείο σε μία μεγάλη μη επιλεγμένη ομάδα ενηλίκων που νοσηλεύτηκαν, με έμφαση την ανεξάρτητη σχέση μεταξύ των διαφορετικών καταστάσεων υπερνατριαιμίας (*υπερνατριαιμία της κοινότητας, επιδεινούμενη υπερνατριαιμία στο νοσοκομείο και νοσοκομειακή υπερνατριαιμία*), θνησιμότητας και χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο.

Σε μη επιλεγμένους νοσοκομειακούς ενήλικες, η υπερνατριαιμία σχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας στο νοσοκομείο, μεγαλύτερο χρόνο νοσηλείας και παραπομπή σε μονάδα βραχύχρονης ή μακροχρόνιας φροντίδας. Τόσο η υπερνατριαιμία κοινότητας όσο και η «νοσοκομειακή», ακόμη και ήπια υπερνατριαιμία ($\text{Na}^+=143-147 \text{ mEq/L}$) σχετίστηκαν με δυσμενή αποτελέσματα, όπως δείχνει η θνησιμότητα στο νοσοκομείο και η παράταση της νοσηλείας σε επιλεγμένους πληθυσμούς.[52,54-56,64] Αυτή η τάση ήταν ιδιαίτερα εμφανής με την σοβαρότητα της υπερνατριαιμίας και την ιατρογενή της μορφή. Διαφορές στο ρυθμό ανάπτυξης της, στο χρόνο διάγνωσης και στην έναρξη θεραπείας μεταξύ αυτών δύο, φαίνεται να δικαιολογούν τη μεγάλη διαφορά στο κίνδυνο θνησιμότητας.

Έχουν αναφερθεί καθυστερήσεις στην αναγνώριση και αντιμετώπιση των ασθενών με «νοσοκομειακή» υπερνατριαιμία. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί πάσχουν από σοβαρότερες νόσους που σχετίζονται με βαρύτερες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, ενώ οι συννοσηρότητες ήταν λιγότερες σε ασθενείς με υπερνατριαιμία της κοινότητας. Η σύνδεση της υπερνατριαιμίας με τη θνησιμότητα ήταν εμφανής σε σχεδόν κάθε υποομάδα, εκτός από τη σήψη, τους ασθενείς <65 ετών και εκείνους με πνευμονία ή πολλαπλές συννοσηρότητες (για την υπερνατριαιμία της κοινότητας).[65] Οι μη ηλικιωμένοι ασθενείς φαίνεται να αντισταθμίζουν τις επιπλοκές της υπερνατριαιμίας της κοινότητας, ενώ η σοβαρότητα ορισμένων νόσων αποκλείει την επίδειξη της επίδρασης της υπερνατριαιμίας στη θνησιμότητα.

Συχνά, έχει προταθεί η πρόκληση υπερνατριαιμίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς ως δείκτης κακής ιατρικής πρακτικής.[65] Αν και οι πα-

ράγοντες ανάπτυξης της υπερνατριαιμίας της κοινότητας σε άτομα που ζουν στο σπίτι ή στα γηροκομεία είναι αποδεκτοί, είναι δυσκολότερο να γίνει αποδέκτη η αυξημένη συχνότητα της επιδεινούμενης υπερνατριαιμίας και της νοσοκομειακής υπερνατριαιμίας (11,7% και 25,9%, αντίστοιχα). Η τελευταία υπερνατριαιμία ήταν σε μεγάλο βαθμό ήπια (143-147 mEq/L), ενώ 13% των ατόμων εμφάνισαν σοβαρή υπερνατριαιμία (≥ 148 mEq/L). Ωστόσο και οι δύο κατηγορίες οφείλονται σαφώς σε κακή ιατρική πρακτική και θα πρέπει σε μεγάλο βαθμό να αποτρέπονται, αποτελώντας δείκτες της ποιότητας της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας.^[52,55-57,66-67]

4.2. Σημεία και συμπτώματα

Τα συμπτώματα της υπερνατριαιμίας είναι παρόμοια με εκείνα της υπονατριαιμίας, λόγω των επιδράσεων της κυρίως στο ΚΝΣ.^[69] Στην υπερνατριαιμία, τα εγκεφαλικά κύτταρα συρρικνώνονται σημαντικά, καθώς το ύδωρ μετακινείται στον εξωκυττάριο χώρο. Αυτή η κατάσταση μπορεί να προκαλέσει ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ως αποτέλεσμα τρώσης των εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων. Άλλες συνέπειες της υπερνατριαιμίας είναι η μειωμένη συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας, ο υπεραερισμός, η μειωμένη χρήση γλυκόζης, οι μυϊκές κράμπες και η ραβδομύλυση.^[69] Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν λήθαργο, αδυναμία ή ανησυχία, ενώ τα βρέφη ευερεθιστότητα. Η νευρολογική εξέταση μπορεί να αναδείξει αυξημένο τόνο, αυχενική ακαμψία, έντονα αντανακλαστικά, μυοκλονίες, αταξία, χορεία ή επιληπτικές κρίσεις. Εάν δεν αξιολογηθεί και αντιμετωπιστεί κατάλληλα, ο ασθενής μπορεί να προχωρήσει σε επιληπτικές κρίσεις, κώμα ή θάνατο.

Μία μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με υπερνατριαιμία είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν θεραπεία και έχουν υψηλότερη θνησιμότητα στο νοσοκομείο. Τα συμπτώματα δεν σχετίζονται μόνο με την απόλυτη αύξηση των επιπέδων του Na^+ στον ορό, αλλά και με την ταχύτητα με την οποία συνέβη η μεταβολή, επειδή αυτό σχετίζεται με την ταχύτητα αφυδάτωσης των εγκεφαλικών κυττάρων.^[1]

4.3. Αξιολόγηση και διάγνωση

Το αρχικό βήμα στην αξιολόγηση ενός ασθενούς με υπερνατριαιμία εί-

να να εκτιμηθεί η κατάσταση του όγκου του, η οποία στη συνέχεια καθοδηγεί τον γιατρό σε συγκεκριμένες θεραπείες.

Υπογκαιμική υπερνατριαιμία Η υπογκαιμική υπερνατριαιμία προκαλείται συνήθως από διαταραχές στην αίσθηση της δίψας. Η πρωτογενής αδιψία ή υποδιψία προκαλείται από βλάβη των υποθαλαμικών ωσμοϋποδοχέων, που ενεργοποιούν το μηχανισμό δίψας όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος αρχίζει να αυξάνεται. Αυτή η κατάσταση εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς που είναι σε εγρήγορση και ξύπνιοι χωρίς νευρολογικά ελλείμματα και με πρόσβαση σε νερό. Η αιτία της υπερνατριαιμίας σ' αυτούς είναι η περιορισμένη πρόσληψη νερού. Αντίθετα, ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη υπερνατριαιμίας και η προσεκτική παρακολούθηση της πρόσληψης και αποβολής νατρίου/ύδατος κρίνεται απαραίτητη για την πρόληψη των ανεπιθύμητων νευρολογικών συνεπειών.^[70]

Μία άλλη αιτία της υπογκαιμικής υπερνατριαιμίας είναι η δευτερογενής αδιψία ή υποδιψία που προκύπτει από βλάβες που ελευθερώνουν τους υποθαλαμικούς ωσμοϋποδοχείς και επηρεάζουν τη συνείδηση, την ομιλία, τη φυσική δραστηριότητα ή την αδυναμία απορρόφησης ύδατος από τη γαστρεντερική οδό. Συχνότερα, πρόκειται για ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχές όπως υπεργλυκαιμία ή ασθενείς που έχουν υποστεί εγκεφαλικά επεισόδια ή μετεγχειρητικοί ασθενείς με αυξημένες νεφρικές ή εξωφρενικές απώλειες, μαζί με περιορισμένη πρόσληψη νερού.^[46]

Υπερογκαιμική υπερνατριαιμία Η υπερογκαιμική υπερνατριαιμία δεν είναι σχεδόν ποτέ σποραδική, αλλά συνήθως αποτέλεσμα ιατρογενών επιπλοκών ή τυχαίας ή εκούσιας δηλητηρίασης. Παραδείγματα αποτελούν η χορήγηση διττανθρακικού νατρίου κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής ή κατά τη διάρκεια θεραπείας της οξέωσης, η χρήση υπέρτονων ορών κατά τη διάρκεια θεραπευτικών αποξέσεων και η ακατάλληλη χορήγηση διαλυμάτων για εντερική ή παρεντερική σίτιση. Τα βρέφη φαίνεται να είναι ο πληθυσμός που κινδυνεύει περισσότερο από υπερογκαιμική υπερνατριαιμία, επειδή είναι λιγότερο ικανά να αποβάλλουν υψηλό φορτίο Na^+ αλλά και να ζητήσουν νερό. Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υπερογκαιμική υπερνατριαιμία, ωστόσο, είναι συνήθως ηπιότερη και δεν οδηγεί σε νευρολογικά συμπτώματα.

Ευογκαιμική υπερνατριαιμία Η ευογκαιμική υπερνατριαιμία προκαλείται συχνότερα από άποιο διαβήτη. Εδώ, ο οργανισμός δεν απαντά στην

ADH, είτε περιφερειακά, είτε κεντρικά. Λόγω διαταραχής στην απάντηση στην ADH, ο ασθενής συνεχίζει να παράγει μεγάλη ποσότητα αραιωμένων ούρων. Η αποβολή Na^+ στα ούρα συνεχίζεται, αλλά είναι μικρότερη από τη συνολική ποσότητα ύδατος που αποβάλλεται, με αποτέλεσμα την υπερνατριαιμία. Τα αίτια του άποιου διαβήτη χωρίζονται σε 2 κατηγορίες: κεντρικά και νεφρογενή. Συχνές αιτίες του κεντρικού άποιου διαβήτη είναι το τραύμα, η χειρουργική επέμβαση υπόφυσης και τα νεοπλάσματα, ενώ του νεφρογενούς διαβήτη η νεφρική νόσο, τα φάρμακα και οι γενετικές διαταραχές.

4.4. Θεραπεία

Ασταθείς ασθενείς Η οξεία υπερνατριαιμία εμφανίζει θνησιμότητα 28-70%.^[1] Τα περισσότερα συμπτώματα προκαλούνται από την ταχύτητα μεταβολής του επιπέδου του Na^+ στον ορό και όχι απαραίτητα από το συνολικό έλλειμμα. Ο κίνδυνος του εγκεφαλικού οιδήματος δεν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη θεραπεία του ασθενούς με οξεία υπερνατριαιμία. Τα ενδογενή ωσμώλια, που προσπαθούν να διατηρήσουν τον όγκο των εγκεφαλικών κυττάρων, δεν έχουν τον χρόνο να εμφανιστούν στα εγκεφαλικά κύτταρα και ο κίνδυνος του εγκεφαλικού οιδήματος από τη γρήγορη διόρθωση είναι ελάχιστος, σε σύγκριση με τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα που σχετίζεται με την οξεία υπερνατριαιμία. Το επίπεδο του Na^+ στον ορό δεν πρέπει να μειώνεται περισσότερο από 8-15 mEq/L σε περίοδο 8 ωρών, εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός.^[64] Υπερβολικά γρήγορη διόρθωση της υπερνατριαιμίας με τη χρήση υπότονων υγρών μπορεί να οδηγήσει σε επιληπτικές κρίσεις, μόνιμες εγκεφαλικές βλάβες ή θάνατο.

Εάν ο ασθενής με υπερνατριαιμία εμφανίζει σημεία αφυδάτωσης, θα πρέπει να χορηγούνται επαρκείς ποσότητες ενδοφλέβιων υγρών για την αποκατάσταση του όγκου του πλάσματος. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ισότονα διαλύματα αφού αυτά παραμένουν υπότονα σε σύγκριση με τον ορό του ασθενούς. Ωστόσο, το Na^+ στον ορό πρέπει να παρακολουθείται στενά για να αποφεύγεται η γρήγορη διόρθωση και οδηγήσει σε επιπλέον νευρολογικά προβλήματα. Περίπου το ήμισυ του ελλείμματος του ύδατος θα πρέπει να καλύπτεται τις πρώτες 12-24 ώρες και το άλλο μισό τις επόμενες 24 ώρες.^[3,18] Το έλλειμμα ύδατος σε ενήλικες μπορεί να υπολογιστεί με την Εξίσωση 4:

$$\text{Έλλειμμα νερού (L)} = (\text{μετρημένο Na}^+ / \text{επιθυμητό Na}^+) - 1$$

Και πάλι, συχνές μετρήσεις του Na^+ στον ορό για γρήγορη προσαρμογή της θεραπείας είναι απαραίτητες, επειδή οι ασθενείς συχνά δεν ακολουθούν με ακρίβεια τις οδηγίες. Εάν η διόρθωση γίνει πολύ γρήγορα ή ο ασθενής αρχίσει να εμφανίζει συμπτώματα εγκεφαλικού οιδήματος ή υπονατριαιμίας, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να σταματήσει αμέσως τη θεραπεία και να αντιμετωπίσει τον ασθενή ωσάν να έχει υπονατριαιμία, με περιορισμό των υγρών ή την προσθήκη ηλεκτρολυτών.

Σταθεροί ασθενείς Η χρόνια ή καθυστερημένα εμφανιζόμενη υπερνατριαιμία δεν προκαλεί τόσα συμπτώματα και δεν σχετίζεται με τόσο υψηλή θνησιμότητα, χάρη στους μηχανισμούς αυτορρύθμισης του εγκεφάλου με την παραγωγή ενδογενών ωσμωλίων που επιτρέπει τη σχετική διατήρηση του όγκου των εγκεφαλικών κυττάρων. Ταχεία αποκατάσταση του Na^+ στον ορό στο φυσιολογικό, σε ασθενείς με χρόνια υπερνατριαιμία μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω επιπλοκές λόγω εγκεφαλικού οιδήματος που προκαλείται από τα ενδογενή ωσμώλια. Στους ασθενείς χωρίς συμπτώματα, η διόρθωση στον ορό θα πρέπει να γίνεται αργά, με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 0,5 mEq/L/ώρα και όχι περισσότερο από 8-15 mEq/L/24ωρο.

Οι συγκεκριμένες αιτίες της υπερνατριαιμίας έχουν και συγκεκριμένες θεραπείες προσαρμοσμένες στη φύση της περίσσειας του Na^+ στον ορό. Σε περιπτώσεις περίσσειας του Na^+ , η απομάκρυνσή του είναι και ο στόχος της θεραπείας. Εάν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός και έχει φυσιολογική νεφρική λειτουργία, τότε ο γιατρός μπορεί να περιμένει την φυσική αποβολή, επειδή δεν προκαλεί μεγάλες αλλαγές στην κατάσταση ενυδάτωσης των εγκεφαλικών κυττάρων. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη, τότε η περίσσεια Na^+ πρέπει να απομακρύνεται μέσω αιμοκάθαρσης. Σε ασθενείς με αδιψία ή υποδιψία, είτε πρωτοπαθή, είτε δευτεροπαθή, η εκπαίδευση των ασθενών, των οικογενειών τους και των φροντιστών είναι υψίστης σημασίας. Ο ασθενής, η οικογένεια ή ο φροντιστής θα πρέπει να εκπαιδευτούν σχετικά με τις απώλειες ύδατος, την ανάγκη για καθημερινή αντικατάσταση των απωλειών αυτών, πώς να παρακολουθούνται και να προσαρμόζονται οι ανάγκες σε νερό καθημερινά. Με επαρκή εκπαίδευση και συχνές επισκέψεις παρακολούθησης που αξιολογούν την ενυδάτωση και το επίπεδο του Na^+ στον ορό, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παραμείνουν ευοκαίμικοι.

Παιδιατρικοί ασθενείς Η υπερνατριαιμία στους παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι σπάνια. Εμφανίζεται περίπου στο 0,004% των νεογνών και ευθύνεται μόνο για το 0,04% περίπου των εισαγωγών στα παιδιατρικά νοσοκομεία.^[71] Ωστόσο, η υπερνατριαιμία σχετίζεται με 15% θνησιμότητα στα παιδιά και γι' αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Η ήπια υπερνατριαιμία δεν πρέπει να θεωρείται καλοήθης, αλλά θα πρέπει να οδηγεί σε περαιτέρω διερεύνηση και προσοχή στη διαχείριση του ύδατος.

Ο πληθυσμός που εμφανίζει ιδιαίτερα υψηλή θνησιμότητα και νοσηρότητα λόγω υπερνατριαιμίας είναι τα βρέφη με αφυδάτωση και τα παιδιά με ηπατική νόσο τελικού σταδίου. Η παιδιατρική ομάδα με τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης υπερνατριαιμίας είναι τα βρέφη που θηλάζουν.^[72] Πιο συγκεκριμένα, τα βρέφη που θηλάζουν και έχουν απώλεια βάρους άνω του 7% ή ίκτερο θα πρέπει να οδηγούνται σε άμεση αξιολόγηση της υπερνατριαιμίας τους.

Η αφυδάτωση από διάρροια είναι μία άλλη αιτία οξείας υπερνατριαιμίας,^[71] αλλά λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας σκευασμάτων ενυδάτωσης από το στόμα, λιγότερο συχνά οι ασθενείς αυτοί φτάνουν να νοσηλεύονται. Οι παιδιατρικοί ασθενείς με υπερνατριαιμία έχουν συχνά υπογκαιμία και πρέπει να δίδεται προσοχή στη διόρθωση της κατάστασης του όγκου τους. Αν είναι ανεκτή, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ενυδάτωση από το στόμα, επειδή επιτρέπει την διόρθωση της οξείας υπερνατριαιμίας γρηγορότερα και οδηγεί σε λιγότερες επιληπτικές κρίσεις.

5. Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών

Στις περισσότερες περιπτώσεις διαταραχών του Na^+ , ο ενδαγγειακός όγκος μειώνεται. Πρώτη προτεραιότητα στη διαχείριση ασθενή με δυσνατριαιμία που σχετίζεται με υπογκαιμία είναι η αποκατάσταση του ενδαγγειακού χώρου. Η έγχυση ισότονου ορού (0,9% NaCl) είναι η καλύτερη αρχική επιλογή διαλύματος. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο ασθενής αποβάλλει είτε Na^+ , είτε ύδωρ διαμέσου των ούρων. Ακόμα κι αν ο ασθενής δεν έχει φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο ενδαγγειακός όγκος έχει προτεραιότητα, έναντι του ισοζυγίου του Na^+ .

Ο κλινικός γιατρός πρέπει να γνωρίζει τα διαθέσιμα υγρά για θεραπεία, τη σημασία της σύνθεσης τους, ενώ πρέπει να αντιμετωπίζει τα ενδοφλέβια υγρά όπως οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που συνταγογραφείται στον

ασθενή. Πολλές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών και του ύδατος όταν χορηγούνται ενδοφλέβια υγρά και ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει τις πιθανές επιπλοκές.

Τα φυσιολογικά ή ισότονα διαλύματα, όπως 0,9% N/S και γαλακτικό διάλυμα Ringer (Ringer's Lactated, R/L), ονομάστηκαν έτσι επειδή έχουν ωσμωτικότητα παρόμοια με εκείνη του πλάσματος (περίπου 275-295 mOsm/L H₂O). Λόγω του κινδύνου πρόκλησης του συνδρόμου ωσμωτικής απομυελίνωσης που σχετίζεται με τη γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας, τα υπέρτονα διαλύματα (3% NaCl) χρησιμοποιείται σπάνια και μόνο για διόρθωση της οξείας συμπτωματικής υπονατριαιμίας. Ορισμένοι συστήνουν την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου με διαλύματα πιο κοντά στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών του πλάσματος, όπως το R/L,^[2] αλλά οι περισσότεροι χρησιμοποιούν το 0,9% NaCl ως το κύριο διάλυμα ανάνηψης. Τα διαλύματα D/W 5%, 0,45% NaCl ή άλλα υπότονα υγρά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως κύρια διαλύματα ανάνηψης, επειδή μπορεί να οδηγήσουν σε ωσμωτική διούρηση.^[73]

Ο γιατρός πρέπει να αξιολογήσει την ποσότητα και τον τύπο του ενδοφλέβιου υγρού που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών. Υπότονα διαλύματα, που συστήνονταν παλαιότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς, έχουν συσχετιστεί με περισσότερους θανάτους ή νευρολογικές βλάβες ως επακόλουθο υπονατριαιμίας.^[47] Υπάρχουν πλέον συστάσεις ότι τα υπότονα διαλύματα θα πρέπει να αποφεύγονται στον παιδιατρικό πληθυσμό, εκτός εάν υπάρχει τεκμηριωμένο έλλειμμα ελεύθερου ύδατος ή συνεχιζόμενες απώλειες ύδατος. Τα περισσότερα παιδιά που χρήζουν ενδοφλέβια χορήγηση υγρών έχουν σημεία μείωσης του ενδαγγειακού όγκου. Οι τρέχουσες συστάσεις, παρόμοιες με τις συστάσεις των ενηλίκων, συστήνουν τα παιδιά να λαμβάνουν ισότονους ορούς που δεν οδηγούν σε υπερνατριαιμία ή υπερυδάτωση.^[40]

5. Σύνοψη

Οι διαταραχές του Na⁺/ύδατος εμφανίζονται πάντα ταυτόχρονα. Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει τις διαταραχές αυτές και να εντοπίζει γρήγορα και με ακρίβεια τις απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Συχνά, οι διαταραχές του Na⁺ είναι χρόνιες, ενώ οι οξείες καταστάσεις απαιτούν ταχεία παρέμβαση. Πριν από την αξιολόγηση και διόρθωση των διαταραχών

του Na^+ , ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να διορθώσει τυχόν απώλειες του ενδαγγειακού όγκου. Αυτή η διόρθωση επιτυγχάνεται καλύτερα με έγχυση ισότονων ορών. Εάν ο μειωμένος ενδαγγειακός όγκος είναι η κύρια αιτία της διαταραχής του Na^+ και η νεφρική λειτουργία παραμένει φυσιολογική, η διαταραχή θα διορθωθεί αυτόματα και χωρίς νευρολογικές επιπλοκές.

Συνοπτικά, η υπονατριαιμία προκαλείται συχνά από ελάττωμα στην αποβολή του ύδατος, ενώ η υπερνατριαιμία από ελάττωμα στη ρύθμιση της δίψας ή στην πρόσληψη νερού. Λόγω των νευρολογικών επιπλοκών, η διαταραχή του Na^+ στον ορό θα πρέπει να διορθώνεται περίπου στο ίδιο χρονικό διάστημα στο οποίο εμφανίστηκε αρχικά. Η υπερβολικά γρήγορη διόρθωση μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης σε ασθενείς με υπονατριαιμία ή εγκεφαλικό οίδημα σε ασθενείς με υπερνατριαιμία. Στόχος του κλινικού γιατρού θα πρέπει να είναι ο στενός έλεγχος της διαταραχής της συγκέντρωσης του Na^+ . Οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι οι διαταραχές του Na^+ είναι συχνές, την παθοφυσιολογία και τις κατάλληλες θεραπείες με βάση τα κλινικά σημεία και την υποκείμενη αιτία.

6. Βιβλιογραφία

1. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med* 2012; 125: 1125.e1-7.
2. Wilson RF, Sibbald WJ. Fluid and electrolyte problems in the emergency department. *JACEP* 1976; 5: 339-346.
3. Kaplan LJ, Kellum JA. Fluids, pH, ions and electrolytes. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 323-331.
4. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144-153.
5. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc* 2006; 4: 10.
6. Lee CT, Guo HR, Chen JB. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 264-268.
7. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Emerg Med* 2009; 122: 857-865.
8. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond

associations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(1): 139-149.

9. Moritz ML, Ayus JC. Dysnatremias in the critical care setting. *Contrib Nephrol* 2004; 144: 132-157.

10. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 70-76.

11. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 627-634.

12. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, et al. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care* 2008; 12: R162.

13. Funk GC, Lindner G, Druml W, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010; 36: 304-311.

14. Adler SM, Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 873-894.

15. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120(Suppl. 1): S1-S21

16. Waikar SS, Mount DB, Curham GC. Mortality and hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; 122: 857-865.

17. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc* 2006; 31: 10.

18. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatremia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 367-372.

19. Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatremia-a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 246-249.

20. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 70-76.

21. Klein L, O'Connor CM, Leimberger CM, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective

Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005; 111: 2454-2460.

22. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Hyponatremia long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 781-786.

23. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802-810.

24. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Ter-rault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 32-39.

25. Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA, et al. Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care. *Rev Med Interne* 2003; 24: 224-229.

26. Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 1976; 10: 104-116.

27. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589.

28. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1618-1622.

29. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1495-1499.

30. Forsling ML, Fallon JK, Shah D, et al. The effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and its metabolites on neurohypophysial hormone release from the isolated rat hypothalamus. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 649-656.

31. Farah R. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine)-induced inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 615-617.

32. Wolff K, Tsapakis EM, Winstock AR, et al. Vasopressin and oxytocin secretion in response to the consumption of ecstasy in a clubbing population. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 400-410

33. Lauriat SM, Berl T. The hyponatremic patient: practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1599-1607.

34. Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, et al. Role of vaptans in the

management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 364-376.

35. Peri A. The use of vaptans in clinical endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1321-1332.

36. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120: 653-658.

37. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1535-1542.

38. Yamada H, Takano K, Ayuzawa N, et al. Relowering of serum Na for osmotic demyelinating syndrome. *Case Rep Neurol Med* 2012; 2012:704639.

39. Ellis SJ. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM* 1995; 88: 905-909.

40. Moritz ML, Ayus JC. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1687-1700.

41. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, et al. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004; 113: 1279-1284.

42. Farrar HC, Chande VT, Fitzpatrick DF, et al. Hyponatremia as the cause of seizures in infants: a retrospective analysis of incidence, severity, and clinical predictors. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 42-48.

43. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Lesson of the week: acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001; 322: 780-782.

44. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, et al. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2003; 95: 335-343.

45. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997; 102: 67-77.

46. Moritz ML, Ayus JC. The changing pattern of hypernatremia in hospitalized children. *Pediatrics* 1999; 104: 435-439.

47. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 197-203.

48. 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.

49. Arampatzis S, Funk GC, Leichtle AB, et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Medicine* 2013; 11: 83.

50. Turgutalp K, Ozhan O, Gok Oguz E, et al. Community-acquired hypernatremia in elderly and very elderly patients admitted to the hospital: clinical characteristics and outcomes. *Med Sci Monit* 2012; 18(12): CR729-CR734.

51. Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia: results from the german competence network CAPNETZ. *Respir Med* 2014; 108(11): 1696-1705.

52. Salahudeen AK, Doshi SM, Shah P. The frequency, cost, and clinical outcomes of hypernatremia in patients hospitalized to a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2013; 21(7): 1871-1878.

53. Lindner G, Funk GC, Lassnigg A, et al. Intensive care-acquired hypernatremia after major cardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Intensive Care Med* 2010; 36(10): 1718-1723.

54. Oude Lansink-Hartgring A, Hessels L, Weigel J, et al. Long-term changes in dysnatremia incidence in the ICU: a shift from hyponatremia to hypernatremia. *Ann Intensive Care* 2016; 6(1): 22.

55. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care* 2008; 12(6): R162.

56. Waite MD, Fuhrman SA, Badawi O, Zuckerman IH, Franey CS. Intensive care unit-acquired hypernatremia is an independent predictor of increased mortality and length of stay. *J Crit Care* 2013; 28(4): 405-412.

57. Zhang YZ, Qie JY, Zhang QH. Incidence and mortality prognosis of dysnatremias in neurologic critically ill patients. *Eur Neurol* 2015; 73(1-2): 29-36. Page 16 of 25.

58. 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.

59. Madsen CM, Jantzen C, Lauritzen JB, Abrahamsen B, Jorgensen HL. Hyponatremia and hypernatremia are associated with increased 30-

day mortality in hip fracture patients. *Osteoporos Int* 2016; 27(1): 397-404.

60. Mc Causland FR, Wright J, Waikar SS. Association of serum sodium with morbidity and mortality in hospitalized patients undergoing major orthopedic surgery. *J Hosp Med* 2014; 9(5): 297-302.

61. Deubner N, Berliner D, Frey A, et al. Dysnatraemia in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(10): 1147-1154.

62. Shorr AF, Tabak YP, Johannes RS, Gupta V, Saltzberg MT, Costanzo MR. Burden of sodium abnormalities in patients hospitalized for heart failure. *Congest Heart Fail* 2011; 17(1): 1-7.

63. Cecconi M, Hochrieser H, Chew M, et al. Preoperative abnormalities in serum sodium concentrations are associated with higher in-hospital mortality in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth* 2016; 116(1): 63-69.

64. Felizardo Lopes I, Dezelee S, Brault D, Steichen O. Prevalence, risk factors and prognosis of hypernatraemia during hospitalisation in internal medicine. *Neth J Med* 2015; 73(10): 448-454.

65. Tsiptotis E, Price LL, Jaber B, Madias N. Hospital-Associated Hyponatremia Spectrum and Clinical Outcomes in an Unselected Cohort. *Am J Med* 2018; 131(1): 72-82.

66. Himmelstein DU, Jones AA, Woolhandler S. Hyponatremic dehydration in nursing home patients: an indicator of neglect. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31(8): 466-471.

67. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, et al. Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(6): 952-957.

68. Polderman KH, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. Hyponatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? *Crit Care Med* 1999; 27(6): 1105-1108.

69. Lindner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *J Crit Care* 2013; 28: 216.e11-20.

70. Lindner G, Kneidinger N, Holzinger U, et al. Tonicity balance in patients with hyponatremia acquired in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 674-679.

71. Forman S, Crofton P, Huang H, et al. The epidemiology of hypernatraemia in hospitalised children in Lothian: a 10-year study showing differences between dehydration, osmoregulatory dysfunction and salt poi-

soning. Arch Dis Child 2012; 97: 502-507.

72. Manganaro R, Mami C, Marrone T, et al. Incidence of dehydration and hypernatremia in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 2001; 139: 673-675.

73. Lin M, Liu SJ, Lim IT. Disorders of water imbalance. Emerg Med Clin North Am 2005; 23: 749-770.

Ερωτήσεις

1. Οι διαταραχές του ισοζυγίου Na^+ και ύδατος εμφανίζονται ταυτόχρονα;

α) Σωστό;

β) Λάθος;

2. Η υπερβολικά γρήγορη διόρθωση μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο ωσμωτικής απομειλίωσης σε ασθενείς με υπερνατριαιμία;

α) Σωστό;

β) Λάθος;

3. Η αληθής υπονατριαιμία συνυπάρχει με υψηλή ωσμωτικότητα πλάσματος:

α) Σωστό;

β) Λάθος;

4. Η υπερνατριαιμία σχετίζεται πάντοτε με ενδοκυτάρια αφυδάτωση που προκαλείται από μείωση του ολικού ύδατος του οργανισμού και συνδέεται πάντοτε με μειωμένη πρόσληψη νερού:

α) Σωστό;

β) Λάθος;

5. Τα υπότονα διαλύματα δεν συστήνονται πλέον για υγρά συντήρησης στον παιδιατρικό πληθυσμό, εξαιτίας της πρόκλησης ιατρογενούς υπονατριαιμίας:

α) Σωστό;

β) Λάθος;

Απαντήσεις

1. α
2. β
3. β
4. α
5. α

Διαταραχές του νατρίου στη χρόνια νεφρική νόσο

Καπλάνης Κ. Νικόλαος,
Νεφρολόγος, Πρότυπο Νεφρολογικό Κέντρο Ιλίου

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Παθοφυσιολογία των διαταραχών νατρίου στη ΧΝΝ
3. Επίπτωση των διαταραχών νατρίου στη ΧΝΝ
4. Κλινική εικόνα σε ασθενείς με δυσνατριαιμία και ΧΝΝ
5. Προγνωστική σημασία των διαταραχών νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ
6. Αντιμετώπιση των διαταραχών νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε χρόνια μέθοδο νεφρικής υποκατάστασης
 - 6.1. Χορήγηση φυσιολογικού ορού για υποκατάσταση όγκου
 - 6.2. Φάρμακα που επηρεάζουν τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης
 - 6.3. Περιορισμός πρόσληψης νερού
 - 6.4. Διουρητικά της αγκύλης
 - 6.5. Αντιμετώπιση της υπερνατριαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ
 - 6.6. Αντιμετώπιση διαταραχών νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ με μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας
7. Διαταραχές νατρίου σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση
 - 7.1. Προγνωστικός ρόλος των διαταραχών νατρίου σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση
 - 7.2. Αντιμετώπιση των διαταραχών νατρίου στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση
8. Διαιτητική πρόσληψη νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ
 - 8.1. Διαιτητική πρόσληψη νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση
9. Διαταραχές νατρίου σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση
10. Διαταραχές νατρίου σε ασθενείς υπό μεταμόσχευση νεφρού
11. Επίλογος
12. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές νατρίου απαντώνται συχνά, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στον πληθυσμό των νοσηλευόμενων ασθενών, με την υπονατριαιμία να είναι συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή που εμφανίζεται και στις δύο ομάδες
- Η ανάπτυξη διαταραχών του νατρίου επηρεάζει, τόσο την κλινική εικόνα, όσο και την πρόγνωση των ασθενών με ΧΝΝ ως προς τη νοσηρότητα και τη θνητότητα
- Οι δυσνατριαιμίες εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ, με συχνότερη διαταραχή την υπονατριαιμία, αν και εκδηλώνονται κλινικά σε προχωρημένα στάδια

της ΧΝΝ

- Στην πορεία της ΧΝΝ διαπιστώνεται αρχικά διαταραχή της συμπτωκνωτικής ικανότητας των νεφρών και με την εξέλιξη της νόσου διαπιστώνεται διαταραχή και της αραιωτικής ικανότητας, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή ισότονων με το πλάσμα ούρων

- Η εμφάνιση διαταραχής του νατρίου στη ΧΝΝ σχετίζεται με τη συνυπάρχουσα παθολογία και τη χορήγηση φαρμάκων

- Η επίπτωση της υπονατριαιμίας σε ΧΝΝ σταδίου μεγαλύτερου του 3b παραμένει σταθερή, ενώ η επίπτωση της υπερνατριαιμίας αυξάνεται με την εξέλιξη της ΧΝΝ

- Η κλινική εικόνα των δυσνατριαιμιών σε ασθενείς με ΧΝΝ εξαρτάται από τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της διαταραχής

- Η οξεία και χρόνια υπονατριαιμία, όπως και η οξεία υπερνατριαιμία αυξάνουν τη θνησιμότητα των ασθενών με ΧΝΝ, σε αντίθεση με την χρόνια υπερνατριαιμία που φαίνεται να μην επηρεάζει τη θνησιμότητα

- Τα θεραπευτικά μέτρα για τις δυσνατριαιμίες δεν διαφοροποιούνται μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια ΧΝΝ

- Σε προχωρημένη ΧΝΝ η αντιμετώπιση των δυσνατριαιμιών συχνά γίνεται με εφαρμογή μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

- Η υπονατριαιμία σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση προκαλεί διαταραχές στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο ανοσοποιητικό, στο σύστημα αγωγιμότητας της καρδιάς και στην οστική πυκνότητα. Οι παράγοντες αυτοί επιδεινώνουν την πρόγνωση ως προς τη θνησιμότητα

- Η διόρθωση των δυσνατριαιμιών σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση στηρίζεται στις διαιτητικές συνήθειες των ασθενών και τις ιατρικές οδηγίες για τη συγκέντρωση νατρίου του διαλύματος

- Ο περιορισμός διαιτητικής πρόσληψης νατρίου βοηθά στην καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και την καθυστέρηση στη εξέλιξη της ΧΝΝ, αλλά μπορεί να συνοδευτεί με υπονατριαιμία και δυσθρεψία, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

- Η περιτοναϊκή κάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού συνηθέστερα συνοδεύονται από υπονατριαιμία έναντι της υπερνατριαιμίας

1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές νατρίου περιγράφουν καταστάσεις, όπου ο οργανισμός αδυνατεί να ρυθμίσει επαρκώς το ισοζύγιο ύδατος και νατρίου και περιλαμβάνουν την υπονατριαιμία ($[Na^+]_{\text{ορού}} \leq 135 \text{ mEq/L}$) και την υπερνατριαιμία ($[Na^+]_{\text{ορού}} > 144 \text{ mEq/L}$). Παρατηρούνται συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Ειδικότερα στο γενικό πληθυσμό η επίπτωση της υπονατριαιμίας φτάνει το 2,3%,⁽¹⁾ ενώ στον πληθυσμό των νοσηλευόμενων ασθενών η επίπτωση της υπονατριαιμίας αγγίζει το 16,8%, με το αντίστοιχο ποσοστό για την υπερνατριαιμία να είναι 1,9%.⁽²⁾ Η αύξηση της επίπτωσης των διαταραχών

του νατρίου στους νοσηλευόμενους ασθενείς οφείλεται κατά κύριο λόγο στη υπάρχουσα συννοσηρότητα που ευνοεί την ανάπτυξη των διαταραχών αυτών, όπως και στην πολυφαρμακία.

Η υπονατριαιμία ή υπερνατριαιμία προκαλούν αντίστοιχες μεταβολές της τονικότητας του εξωκυττάριου υγρού, αφού το νάτριο είναι το ιόν που καθορίζει κατ' εξοχήν την τονικότητα αυτή. Για να εξισορροπηθεί η τονικότητα μεταξύ ενδο- και εξω-κυττάριου χώρου μετακινείται ύδωρ προς και από τον ενδοκυττάριο χώρο των εγκεφαλικών κυττάρων, με τελική συνέπεια το οίδημα ή τη συρρίκνωσή τους αντίστοιχα. Η μεταβολή στον όγκο των εγκεφαλικών κυττάρων μπορεί να είναι ασυμπτωματική, αλλά μπορεί να προκαλέσει και βαριά σημειολογία από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (λ.χ. κώμα), ανάλογα με τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της διαταραχής. Οι διαταραχές του νατρίου και ιδιαίτερα η υπονατριαιμία, αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, τόσο ως προς τη νοσηρότητα, όσο και ως προς τη θνησιμότητα των ασθενών.⁽²⁾

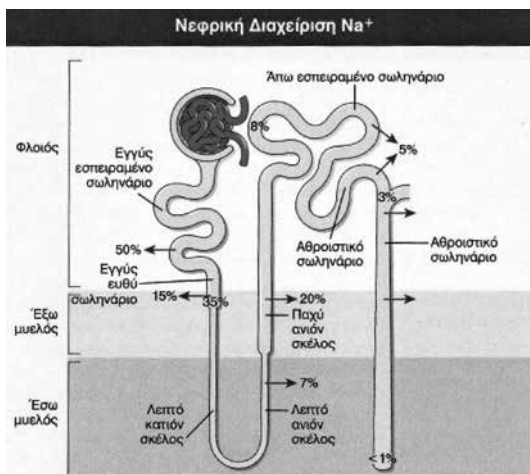
Οι δυσνατριαιμίες συνοδεύουν συχνά μία μεγάλη σειρά νοσημάτων, όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση ήπατος, τα κακοήγη νοσήματα και μεταξύ άλλων και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ). Ως ΧΝΝ χαρακτηρίζεται η διατήρηση τιμών ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate-GFR) <60 ml/min για διάστημα >3 μηνών και η επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 1,5-15,6%.⁽³⁾

Η εμφάνιση διαταραχών του νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ αποτελεί ένα αναμενόμενο εύρημα εξαιτίας του ενεργού ρόλου των νεφρών στην ομοιοστασία των υγρών και του νατρίου. Το συμπέρασμα αυτό φαίνεται να επιβεβαιώνεται από τις υπάρχουσες μελέτες, εντούτοις, όμως υπάρχουν εκκρεμή ερωτήματα για τον ακριβή μηχανισμό ανάπτυξης δυσνατριαιμίας στη ΧΝΝ, για την επίπτωση των δυσνατριαιμιών ανάλογα με το στάδιό της, για το πώς επηρεάζεται η ομοιοστασία του νατρίου από λήψη φαρμάκων και διαιτητικές συνήθειες των νεφροπαθών, για το κατά πόσο επηρεάζεται η πρόγνωση της ΧΝΝ και η συνολική πορεία ασθενών με υπονατριαιμία ή υπερνατριαιμία και τέλος για το πώς επηρεάζουν οι δυσνατριαιμίες την πορεία ασθενών που υποβάλλονται σε μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση, μεταμόσχευση νεφρού). Θα ακολουθήσει μία προσπάθεια κάλυψης αυτών των ερωτημάτων, όπως και πώς αντιμετωπίζονται οι δυσνατριαιμίες.

2. Παθοφυσιολογία των διαταραχών νατρίου στη ΧΝΝ

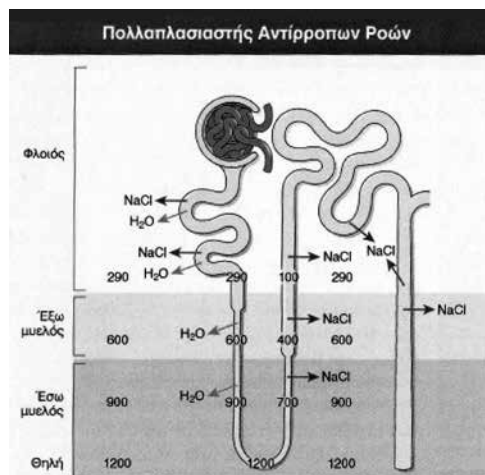
Το ισοζύγιο των υγρών και του νατρίου ελέγχεται από το ΚΝΣ μέσω του αισθήματος της δίψας και της παραγωγής της αντιδιουρητικής ορμόνης (Antidiuretic hormone-ADH) από τον υποθάλαμο και από τους νεφρούς μέσω της διήθησης, επαναρρόφησης και απέκκρισης νατρίου (Εικ. 1) και καλίου, αλλά κυρίως μέσω της ικανότητας συμπύκνωσης ή αραίωσης των παραγόμενων ούρων από το νεφρικό σωληνάριο. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, όπως και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που επηρεάζουν με τη σειρά τους τη λειτουργία ΚΝΣ και νεφρών. Η δυσλειτουργία οποιουδήποτε από τα παραπάνω συστήματα μπορεί να προκαλέσει δυσνατρίαμια.

Οι υγιείς νεφροί έχουν ικανότητα παραγωγής αρκετών λίτρων ούρων ημερησίως, με την ωσμωτικότητα των τελευταίων να κυμαίνεται μεταξύ 50 mOsm/kg H₂O ως ελάχιστη τιμή έως 1200 mOsm/kg H₂O ως μέγιστη τιμή (υπέρπυκνα ούρα), ανάλογα με την αυξημένη ή μειωμένη πρόσληψη ύδατος από το περιβάλλον, αντίστοιχα και την παραγωγή ADH (Εικ. 2). Οι μηχανισμοί αυτοί ενεργοποιούνται και διατηρούν το ισοζύγιο ύδατος και νατρίου σε τέτοιο βαθμό, ώστε να παρατηρούνται φυσιολογικές τιμές νατρίου ορού, ακόμη κι όταν ο GFR είναι λίγο υψηλότερος από τα 10 ml/min.



Εικόνα 1: Νεφρική διαχείριση του νατρίου στο σωληνάριο. Οι αριθμοί εντός του σωληναρίου υποδηλώνουν το ποσοστό του διηθούμενου νατρίου που παραμένει στον αυλό. Οι αριθμοί εκτός του σωληναρίου υποδηλώνουν το ποσοστό διηθούμενου νατρίου που επαναρροφάται⁽⁴⁾

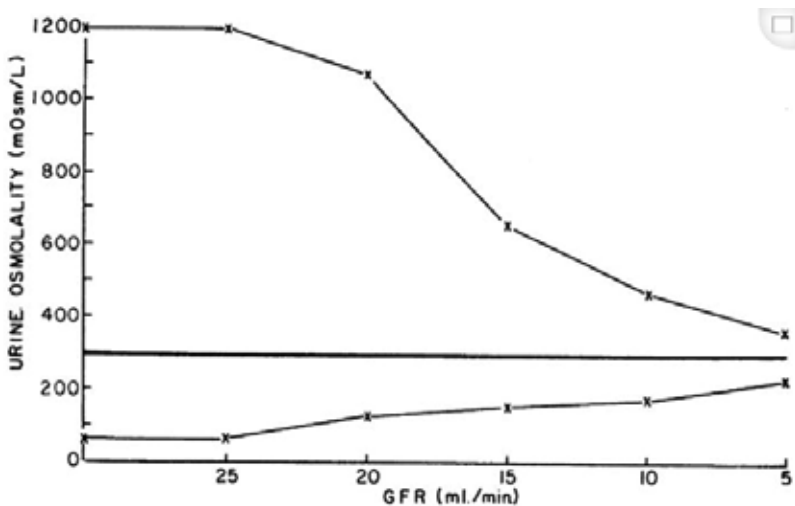
Είναι γνωστό από αρκετά έτη ότι στη ΧΝΝ διαπιστώνεται αρχικά απώλεια της συμπτυκνωτικής ικανότητας των νεφρών⁽⁵⁾ και κατά την εξέλιξη της νόσου εμφανίζεται και απώλεια της αραιωτικής ικανότητας, με συνέπεια τελικά να παράγονται ούρα με ωσμωτικότητα παρόμοια με εκείνη του πλάσματος (ισοσθενουρία), όπως διακρίνεται στην Εικόνα 3.⁽⁶⁾ Στη φάση αυτή και εφόσον δεν υπάρχουν οιδήματα, μία συνολική κατανάλωση 1,5-2 L ημερησίως δε θα μεταβάλλει τα επίπεδα νατρίου του ορού. Κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας υγρών μπορεί να οδηγήσει σε υπονατριαιμία, ενώ κατανάλωση μικρότερης ποσότητας μπορεί να οδηγήσει σε υπερνατριαιμία, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει επαρκής διούρηση. Υπονατριαιμία αναπτύσσεται και σε αυξημένη έκκριση ADH μη ωσμωτικής αιτιολογίας, όπως σε έντονο άλγος, χρήση αναισθητικών, διουρητικών, σε υποξαιμία ή υπογκαιμία, ενώ η υπερνατριαιμία μπορεί να είναι ιατρογενής μετά από παρεντερική χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων.⁽⁷⁾



Εικόνα 2: Πολλαπλασιαστές αντίρροπων ροών. Απεικονίζονται τα σημεία στο νεφρικό σωληνάριο, όπου επαναρροφάται ύδωρ ανάλογα με την ωσμωτική κλίση του διάμεσου ιστού και τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης⁽⁴⁾

Σε κυτταρικό επίπεδο, στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ διαπιστώνεται μειωμένη έκφραση μεταφορέων του νατρίου στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, σε συνδυασμό με διαταραχή της λειτουργίας της αντλίας $\text{Na}^+\text{-K}^+$, με συνέπεια τη μειωμένη επαναρρόφηση νατρίου. Στο τμήμα αυτό λαμβάνει χώρα η επαναρρόφηση του μεγαλύτερου ποσοστού

του διηθημένου νατρίου, με συνέπεια να προκαλείται απώλεια άλατος στα ούρα. Το συγκεκριμένο μοντέλο επιβεβαιώνεται τόσο σε πειραματόζωα, όσο και στους ανθρώπους, ειδικά σε συγκεκριμένα νοσήματα του διαμεσοσωληναριακού χώρου.⁽⁸⁾ Παράλληλα, διαταράσσεται η συμπυκνωτική ικανότητα των ούρων, είτε με την ωσμωτική διούρηση που προκαλεί η αύξηση της ουρίας, είτε με τη μειωμένη ευαισθησία του αθροιστικού σωληναρίου στη δράση της ADH. Έχει διαπιστωθεί σε πειραματόζωα μειωμένη έκφραση τόσο των V_2 -υποδοχέων της ADH (χαμηλά επίπεδα mRNA για την αντίστοιχη πρωτεΐνη), όσο και μειωμένη έκφραση των υδατοπορινών στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου. Το αποτέλεσμα είναι η παραγωγή μεγαλύτερου όγκου ούρων στους ασθενείς με ήπια ΧΝΝ, συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αυξημένη διούρηση, στα αρχικά στάδια ΧΝΝ, ενδέχεται να εξουδετερώνει την αυξημένη απώλεια άλατος, διατηρώντας τα επίπεδα νατρίου ορού κοντά στο φυσιολογικό φάσμα.⁽⁹⁾



Εικόνα 3: Μέγιστη και ελάχιστη ωσμωτικότητα ούρων σε εξελισσόμενη νεφρική νόσο με στόχο ημερήσιας αποβολής 600 mOsm (GFR-ρυθμός σπειραματικής διήθησης)

Η συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών προϋποθέτει εκτός των άλλων και ανατομική ακεραιότητα του νεφρικού μυελού, η οποία διατηρεί την ωσμωτική κλίση στο νεφρικό παρέγχυμα και κατά συνέπεια την επαναρρόφιση ύδατος στο κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στο αθροιστι-

κό σωληνάριο. Σε νοσήματα, όπως η πολυκυστική νόσος των νεφρών, η κυστική μυελώδης νόσος ή η δρεπανοκυτταρική αναιμία, όπου η ανατομία του νεφρικού μυελού έχει διαταραχθεί, το ισοζύγιο του ύδατος και του νατρίου είναι διαταραγμένο ακόμη κι όταν η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας θεωρείται μέτρια.⁽¹⁰⁾

Με τη μείωση του GFR και την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, το ισοζύγιο ύδατος και νατρίου επηρεάζεται σε μεγαλύτερο βαθμό από την πρόσληψη υγρών από τον ασθενή και σε περίπτωση αυξημένης πρόσληψης να αναπτύσσεται υπονατριαιμία.⁽¹¹⁾ Μία τέτοια κατάσταση είναι και η ΧΝΝ τελικού σταδίου όπως θα αναλυθεί παρακάτω.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτεί η αξιολόγηση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Είναι αναμενόμενο τα υψηλά επίπεδα σακχάρου ορού να μετακινούν ωσμωτικά ύδωρ από το ενδοκυττάριο χώρο προς τον ενδαγγειακό, προκειμένου να διατηρηθεί σταθερή η ωσμωτική πίεση του ορού. Για το λόγο αυτό υπάρχουν μαθηματικοί τύποι για τη διόρθωση της συγκέντρωσης νατρίου ορού σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία. Από την άλλη πλευρά, η υπεργλυκαιμία προκαλεί αύξηση του αισθήματος της δίψας και δεν ευνοεί τη στέρηση ύδατος που συστήνεται συχνά σε ασθενείς με υπονατριαιμία, δυσχεραίνοντας την διόρθωσή της.^(9,12)

3. Επίπτωση των διαταραχών νατρίου στη ΧΝΝ

Η αξιολόγηση της επίπτωσης των διαταραχών νατρίου στη ΧΝΝ προϋποθέτει την ταξινόμηση της ΧΝΝ ανάλογα με υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate-eGFR).⁽¹³⁾ Με τον τρόπο αυτό διακρίνονται τα εξής στάδια:

- Στάδιο 3a: $45 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$
- Στάδιο 3b: $30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 45 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$
- Στάδιο 4: $15 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$
- Στάδιο 5: $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$

Η επίπτωση της υπονατριαιμίας φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$ συγκριτικά με πληθυσμό με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (3,4% έναντι 2%), ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο σε ότι αφορά το γενικό πληθυσμό.⁽¹⁾ Αντίστοιχα συμπεράσματα προέκυψαν και από μελέτες νοσηλευόμενων ασθενών, όπου η υπονατριαιμία εμφανιζόταν στο 9% των ασθενών χωρίς ΧΝΝ και η επίπτωση της υπονατριαιμίας αυ-

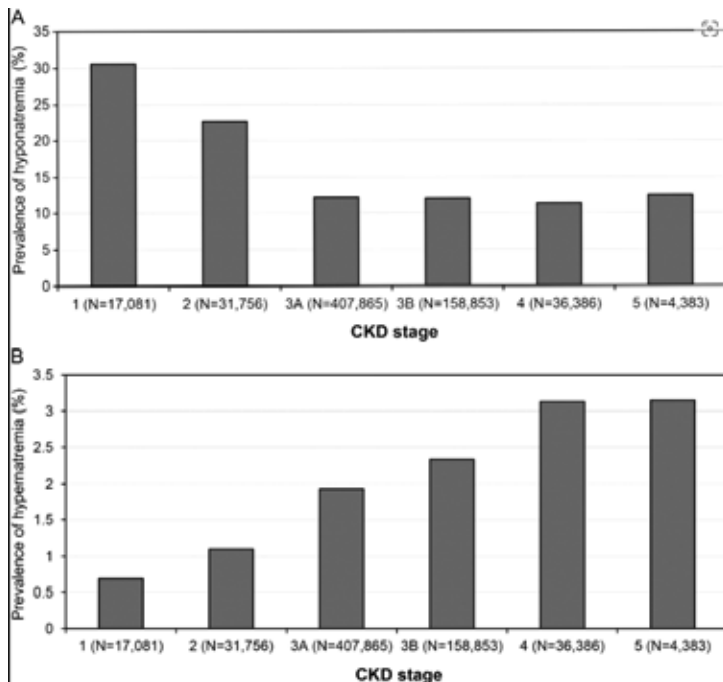
ξήθηκε σταδιακά, με εξέλιξη της ΧΝΝ έως το 18,1% σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5.⁽¹⁴⁾ Σε μελέτη ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια η επίπτωση της υπονατριαιμίας ήταν 22,1%, εάν συνυπήρχε ΧΝΝ, ενώ το ποσοστό ήταν 18,4%, εάν η νεφρική λειτουργία ήταν επαρκής.⁽¹⁵⁾ Φαίνεται ότι η αύξηση της επίπτωσης της υπονατριαιμίας δεν σχετίζεται μόνο με την καρδιακή και τη νεφρική νόσο, αυτές καθ' αυτές, αλλά και με τη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων. Ιδιαίτερα επιβαρυντικά αποδεικνύονται οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II, τα θειαζιδικά διουρητικά, αλλά και τα διουρητικά της αγκύλης. Αντίθετα, μειωμένη επίπτωση εμφανίζει αυτή η ομάδα ασθενών που χορηγήθηκαν αναστολείς διαύλων ασβεστίου.⁽¹⁶⁾

Σε μελέτη 665.493 ασθενών με διαγνωσμένη ΧΝΝ που δεν χρειάζονταν υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και ήταν σε πρόγραμμα παρακολούθησης διάρκειας 5,5 ετών, η χρόνια υπονατριαιμία εμφανιζόταν στο 13% των ασθενών, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τη χρόνια υπερνατριαιμία ήταν στο 2%. Εάν καταμετρηθεί το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν έστω και μία παθολογική τιμή νατρίου ορού, τότε η επίπτωση της υπονατριαιμίας φτάνει το 26% και της υπερνατριαιμίας το 7%.⁽¹⁷⁾ Η πιθανότητα εμφάνισης της υπονατριαιμίας αυξάνεται σε ασθενείς με ΧΝΝ που είναι μικρότεροι σε ηλικία, στις γυναίκες, σε άτομα με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, σε όσους πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, κατάθλιψη, έχουν υψηλότερα επίπεδα eGFR, υψηλότερα επίπεδα σακχάρου στο αίμα και μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αλβουμίνης ορού, καθώς και σ' εκείνους που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.^(17,9) Από την άλλη πλευρά η υπερνατριαιμία παρατηρείται συχνότερα σε νεφροπαθείς μεγαλύτερης ηλικίας, με χαμηλότερο eGFR (Εικ. 4) και χαμηλότερα επίπεδα σακχάρου ορού, σε ασθενείς με μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος, υψηλότερη αρτηριακή πίεση και υψηλότερα επίπεδα αλβουμίνης. Η παραπάνω ανάλυση αναδεικνύει το ρόλο της συννοσηρότητας στην ανάπτυξη δυσνατριαιμίας, αλλά και τη σημασία της έκπτωσης πρώτα της συμπτωκνωτικής και στη συνέχεια της αραιωτικής ικανότητας των νεφρών, όσο εξελίσσεται η ΧΝΝ.

Από την άλλη πλευρά, αναδρομική μελέτη από την Ιαπωνία ανέδειξε αύξηση της επίπτωσης της υπονατριαιμίας με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, ενώ η υπερνατριαιμία συνοδευόταν από αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος και μείωση των επιπέδων καλίου στον ορό. Τα παραπάνω

συνηγορούν υπέρ της σημασίας της χρήσης των διουρητικών στην ανάπτυξη των δυσνατριαιμιών, που συνήθως αυξάνει αναλογικά με τη νεφρική νόσο.⁽¹⁸⁾

Παράδειγμα πρόκλησης υπονατριαιμίας από διουρητικά, αποτελούν τα θειαζιδικά διουρητικά και συγκεκριμένα η χλωροθαλιδόνη. Χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς σταδίου 3b, με ανθεκτική υπέρταση και οιδήματα. Σε βαρύτερη ΧΝΝ, το διουρητικό αποτέλεσμα της χορήγησης χλωροθαλιδόνης θεωρείται φτωχό, διότι για να δράσει στο άπρω εσπειραμένο σωληνάριο, απεκκρίνεται μέσω μεταφορέων οργανικών ανιόντων και σε προχωρημένη νεφρική νόσο πρέπει να ανταγωνιστεί ως προς τους μεταφορείς αυτούς μία μεγάλη σειρά ουραιμικών τοξινών. Εντούτοις, σε μέτρια βαρύτητα και μετά από χορήγηση λίγων εβδομάδων, η χλωροθαλιδόνη επιτυγχάνει να μειώσει την υπερυδάτωση, ενώ φαίνεται να πλεονεκτεί και στη καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τον περιορισμό πρόσληψης άλατος.⁽¹⁹⁾ Η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ανάπτυξη υπονατριαιμίας 4-8 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής.⁽²⁰⁾



Εικόνα 4: Επίπτωση της υπονατριαιμίας (Α) και της υπερνατριαιμίας (Β) σε διαφορετικά στάδια ΧΝΝ⁽¹⁷⁾

4. Κλινική εικόνα σε ασθενείς με δυσνατριαιμία και ΧΝΝ

Η κλινική εικόνα, τόσο της υπονατριαιμίας, όσο και της υπερνατριαιμίας, σε ασθενείς με ΧΝΝ δε διαφοροποιείται από τις αντίστοιχες εκδηλώσεις στις συγκεκριμένες διαταραχές του γενικού πληθυσμού και εκδηλώνεται ανάλογα με τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης. Οι χρόνιες διαταραχές, οι οποίες παραμένουν για διάστημα >48 ωρών, συνήθως εξελίσσονται ασυμπτωματικά, ενώ σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων συνήθως αυτά προέρχονται από το ΚΝΣ.

Οι εκδηλώσεις της ήπιας υπονατριαιμίας περιλαμβάνουν καταβολή, ναυτία και κεφαλαλγία, η μέτρια υπονατριαιμία εμφανίζει λήθαργο, σύγχυση και αποπροσανατολισμό, ενώ η βαριά χαρακτηρίζεται από σπασμούς, κώμα, δευτεροπαθή υποξία εξαιτίας μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος ή/και υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, ενώ φτάνει μέχρι το θάνατο λόγω εγκολεασμού. Η υπονατριαιμία, ακόμη και σε ήπια μορφή, φαίνεται να σχετίζεται με διαταραχές βάδισης και ανάπτυξη οστεοπόρωσης, με συνέπεια οι ασθενείς να είναι επιρρεπείς σε οστικά κατάγματα.⁽⁹⁾

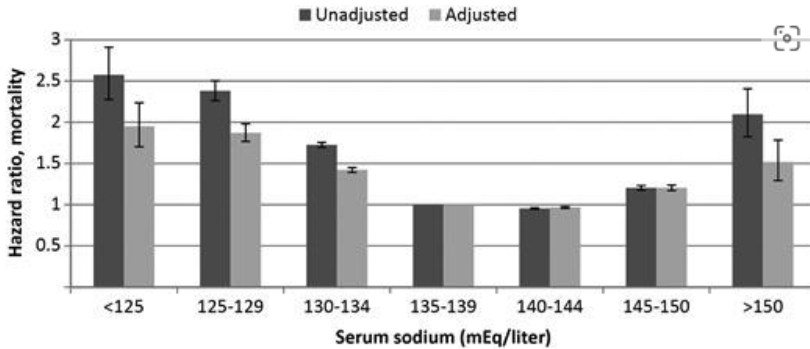
Η υπερνατριαιμία χαρακτηρίζεται από συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων. Αυτό οδηγεί σε ανάπτυξη υποσκληρίδιων συλλογών, σε πετεχειώδεις και υπαραχνοειδείς αιμορραγίες, αιματώματα, αγγειακή συμφορήση και φλεβικές θρομβώσεις. Οι ηλικιωμένοι σπάνια αναπτύσσουν σπασμούς, αλλά συνήθως εμφανίζουν λήθαργο, παραλήρημα (delirium) και κώμα, ενώ σπανιότερα προκαλείται πυρετός, ναυτία και έμετοι. Στα παιδιά συνήθως εμφανίζεται ανησυχία, ευερεθιστότητα, μυικές συσπάσεις και σπασμοί.

Στους ασθενείς με ΧΝΝ τα νευρολογικά συμπτώματα των δυσνατριαιμιών πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από τα συμπτώματα που προκαλούνται από τα αυξημένα επίπεδα ουρίας στα πλαίσια ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας.

5. Προγνωστική σημασία των διαταραχών νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ

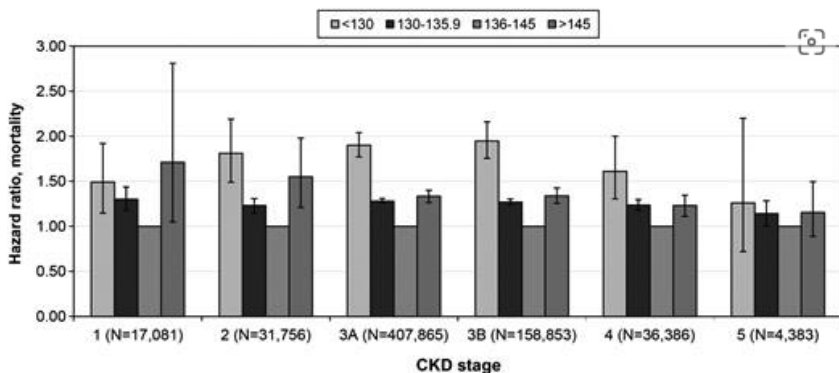
Η εμφάνιση διαταραχών νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ συνδυάζεται με αυξημένη θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Στη στατιστική ανάλυση διαπιστώνεται ότι η θνησιμότητα αυξάνεται εκθετικά, όσο απομακρύνονται

οι τιμές νατρίου ορού, είτε προς τα πάνω, είτε προς τα κάτω από το φυσιολογικό φάσμα, σχηματίζοντας μία καμπύλη U, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 5.^(17,21,22)



Εικόνα 5: Αναλογία κινδύνου θνητότητας ανεξάρτητα από το αίπιο ανάλογα με τα επίπεδα νατρίου ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου I-IV χωρίς προσαρμογή (unadjusted) και με πολυπαραγοντική προσαρμογή (adjusted)

Οι διαταραχές του νατρίου επιδεινώνουν την πρόγνωση ως προς τη θνησιμότητα, περισσότερο σε ασθενείς που εμφανίζουν, είτε οξείες διαταραχές νατρίου (υπονατριαιμία ή υπερνατριαιμία), είτε έχουν χρόνια σταθερή υπονατριαιμία και λιγότερο σε ασθενείς που έχουν χρόνια σταθερή υπερνατριαιμία. Συγκεκριμένα, η περιστασιακή υπονατριαιμία προκαλεί αύξηση της θνησιμότητας κατά 41% συγκριτικά με τους νορμονατριαιμικούς ασθενείς, η περιστασιακή υπερνατριαιμία αυξάνει τη θνησιμότητα κατά 65%, ενώ η χρόνια υπονατριαιμία αυξάνει τη θνησιμότητα κατά 34%. Αυτό πιθανά εκφράζει την επικινδυνότητα των οξέων μεταβολών.^(23,24) Μία ακόμη διαφοροποίηση ανάμεσα στην υπονατριαιμία και την υπερνατριαιμία είναι ότι σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III & IV, η πρώτη αυξάνει τη θνησιμότητα καρδιαγγειακής, κακοήθους και μη καρδιαγγειακής/μη κακοήθους αιτιολογίας. Αντίθετα η δεύτερη αυξάνει τη θνησιμότητα μόνο μη καρδιαγγειακής/μη κακοήθους αιτιολογίας.⁽²²⁾



Εικόνα 6: Πολυπαραγοντική προσαρμογή αναλογίας κινδύνου θνητότητας ανάλογα με τα επίπεδα νατρίου ορού και του σταδίου της ΧΝΝ

Η υπονατριαιμία φαίνεται να προκαλεί παρόμοια αύξηση της θνησιμότητας ανεξάρτητα από το στάδιο της ΧΝΝ, σε αντίθεση με την υπερνατριαιμία, όπου στο στάδιο 5 αυτή είναι μικρότερη σε σύγκριση με τα προηγούμενα στάδια, όπως διακρίνεται και στην Εικόνα 6. Αυτό το αρχικά παράδοξο εξηγείται από την προσαρμογή των εγκεφαλικών κυττάρων στο υπέρτονο εξωκυττάριο περιβάλλον με τη αντίστοιχη αύξηση ωσμωλίων στον ενδοκυττάριο χώρο, ωσμώλια που είναι αποτέλεσμα της συσσώρευσης ουραιμικών τοξινών.⁽¹⁷⁾

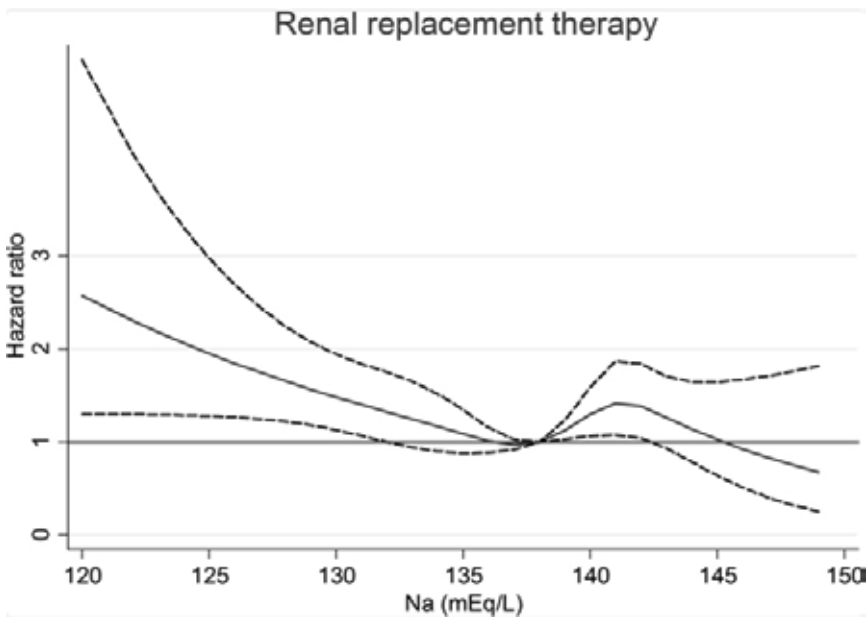
Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, ο συνδυασμός υπονατριαιμίας και ΧΝΝ θεωρείται περισσότερο επιβαρυντικός ως προς τη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους καρδιοπαθείς που ανέπτυξαν νεφρική νόσο χωρίς υπονατριαιμία ή υπονατριαιμία χωρίς νεφρική νόσο, όπου η θνησιμότητα ήταν παρόμοια.⁽¹⁵⁾

Η αύξηση της θνησιμότητας δεν φαίνεται να είναι η μόνη προγνωστική επίδραση της υπονατριαιμίας στη ΧΝΝ. Διαπιστώνεται αυξημένη επίπτωση στις διαταραχές βάδισης και επικείμενες πτώσεις, στα οστικά κατάγματα, στο χρόνο, αλλά και στο κόστος νοσηλείας των ασθενών. Τα ευρήματα είναι εντονότερα σε ασθενείς ηλικίας >60 ετών.⁽²⁵⁾

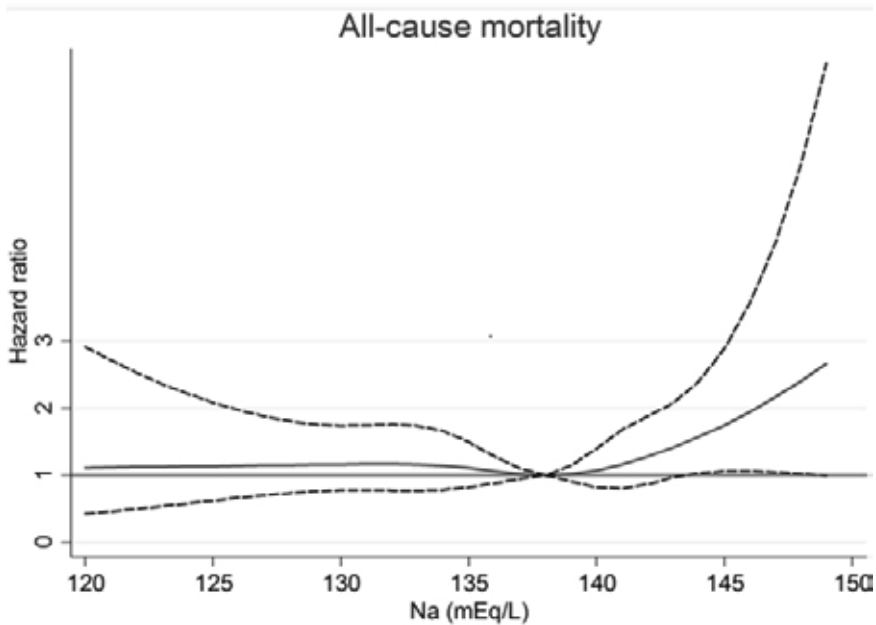
Αξιοσημείωτη είναι και η επίδραση της υπονατριαιμίας στην εξέλιξη της ήδη υφιστάμενης νεφρικής νόσου προς το τελικό στάδιο συγκριτικά με τους ασθενείς με νορμονατριαιμία.⁽²⁶⁾ Η υπονατριαιμία διαπιστώθηκε πιο συχνά σε νεφροπαθείς που λάμβαναν διουρητική αγωγή έναντι εκείνων με ίδια νεφρική λειτουργία που δεν χορηγήθηκε διουρητικό. Η πιθανή εξήγηση

έχει να κάνει με την ένδεια όγκου και τις χαμηλές τιμές αρτηριακής πίεσης, που μπορεί να προκαλέσουν τα διουρητικά, ενώ ενεργοποιώντας νευροορμονικούς μηχανισμούς, όπως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, πιθανολογείται απευθείας βλαπτική επίδραση των διουρητικών στους νεφρούς προκαλώντας παράλληλα και δυσνατρίαμια. Προγνωστικά η υπονατρίαμια σχετίζεται με την αυξημένη ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ενώ η υπερνατρίαμια αυξάνει την ολική θνητότητα, όπως φαίνεται και στις Εικόνες 7 και 8.⁽²⁷⁾

Σε ασθενείς με άλλες συννοσηρότητες, η υπονατρίαμια δυσχεραίνει την πρόγνωση ασθενών με ΧΝΝ προτελικού σταδίου που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση,⁽²⁸⁾ ενώ αυξάνει τη θνητότητα ασθενών που εμφάνισαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τόσο τις πρώτες ημέρες, όσο και ένα μήνα μετά από αυτό,⁽²⁹⁾ πιθανά εξαιτίας αύξησης του οξειδωτικού stress και ενεργοποίησης της φλεγμονής.⁽²²⁾



Εικόνα 7: Αναλογία κινδύνου ένταξης σε χρόνια πρόγραμμα αιμοκάθαρσης ανάλογα με τα επίπεδα νατρίου του ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ που λαμβάνουν διουρητικά



Εικόνα 8: Αναλογία κινδύνου θνητότητας από όλα τα αίτια ανάλογα με τα επίπεδα νατρίου ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ που λαμβάνουν διουρητικά

6. Αντιμετώπιση των διαταραχών νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε χρόνια μέθοδο νεφρικής υποκατάστασης

Η αντιμετώπιση των διαταραχών του νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-4 δεν διαφοροποιείται ιδιαίτερα με τα μέτρα που απαιτούνται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και με αντίστοιχες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Οι χειρισμοί αυτοί περιλαμβάνουν τη διόρθωση της υπογκαιμίας, τη διακοπή χορήγησης τυχόν φαρμακευτικής αγωγής που οδηγεί σε δυσνατρία, στην αντιμετώπιση τυχόν ενδοκρινικών διαταραχών και στην προσοχή σε συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως η ηπατική νόσος ή η καρδιακή ανεπάρκεια που ευνοούν την ανάπτυξη κατά κύριο λόγο της υπονατρίαμίας. Ανάλογα με το στάδιο της νεφρικής νόσου, μπορεί να υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στην εφαρμογή των παραπάνω μέτρων ή μπορεί να χρησιμοποιηθούν κάποια άλλα μέτρα που εφαρμόζονται κατά αποκλειστικότητα στους νεφροπαθείς.⁽¹⁰⁾

6.1. Χορήγηση φυσιολογικού ορού για υποκατάσταση όγκου

Η χορήγηση φυσιολογικού ή υπέρτονου ορού θεωρείται μέθοδος εκλογής σε συνθήκες υπογκαιμικής υπονατριαιμίας. Η μειωμένη ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν τόσο το ύδωρ, όσο και το νάτριο, επιδεινώνεται με την πρόοδο της νεφρικής νόσου, ενώ και ο δείκτης της κλασματικής απέκκρισης νατρίου στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν είναι αξιόπιστος, με τελική συνέπεια να μην είναι λίγες οι περιπτώσεις που προκύπτει υπερυδάτωση. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση των ασθενών.

6.2. Φάρμακα που επηρεάζουν τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης

Είναι γνωστή από το παρελθόν η δράση της δεμεκλοκυκλίνης και του λιθίου στην αντιμετώπιση της απρόσφορης έκκρισης ADH περιορίζοντας τη δράση της. Εντούτοις και οι δύο αυτοί φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν σημαντικούς περιορισμούς στη χρήση σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ειδικότερα η δεμεκλοκυκλίνη αποβάλλεται κατά το ήμισυ από τους νεφρούς, μπορεί να προκαλέσει εμέτους αυξάνοντας τις απώλειες υγρών, ενώ σε περίπτωση ηπατικής βλάβης θεωρείται ότι έχει νεφροτοξική δράση. Το λίθιο έχει επίσης νεφρική αποβολή και σε έκπτωση νεφρικής λειτουργία έχει νευρο- και νεφρο-τοξική δράση, με συνέπεια να μη συστήνεται η χρήση του.

Οι ανταγωνιστές των V_2 -υποδοχέων της ADH, γνωστοί και ως βαπτάνες, έχουν μελετηθεί για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια. Η δράση τους θεωρείται ικανοποιητική ως προς τη διόρθωση της υπονατριαιμίας, καθώς και ως προς την αύξηση της αποβολής των ούρων. Αντίστοιχα αποτελέσματα αναδεικνύουν μελέτες με την τολβαπτάνη και σε ασθενείς με συνδυασμό καρδιακής ανεπάρκειας και μέτριας ή βαριάς ΧΝΝ, επιτυγχάνοντας και μείωση του σωματικού βάρους των ασθενών.⁽³⁰⁾ Η χορήγησή της έγινε σε συνδυασμό με φουροσεμίδα και επέτρεψε τη μείωση της δόσης του διουρητικού της αγκύλης και κατ' επέκταση τη μείωση της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης που προκαλεί η φουροσεμίδα, λειτουργώντας νεφροπροστατευτικά. Από την άλλη πλευρά, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της τιμής της κρεατινίνης πιθανά εξαιτίας του

περιορισμού του ενδαγγειακού όγκου, ενώ η ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας δε μείωνε τον κίνδυνο ανάπτυξης ωσμωτικής μυελινόλυσης. Για το λόγο αυτό προτάθηκε η χορήγηση ελάχιστης δόσης τολβαπατάνης.⁽³¹⁾ Η εναλλακτική λύση της χορήγησης ουρίας ως φαρμακευτικού σκευάσματος για την ηπιότερη και χωρίς επιπλοκές διόρθωση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία,⁽³²⁾ στους νεφροπαθείς αποκλείεται για ευνόητους λόγους. Σε γενικές γραμμές η χορήγηση βαπτανών σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο, αν και μπορεί να είναι αποτελεσματική, αποτελεί ένα βήμα για τη αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας πριν τη χρήση μεθόδων νεφρικής υποκατάστασης.⁽³³⁾

6.3. Περιορισμός πρόσληψης νερού

Ο περιορισμός πρόσληψης νερού ενδεχομένως αποτελεί τη βέλτιστη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η αδυναμία του νεφρού να συμπυκνώσει τα ούρα επιτυγχάνει καλή ανοχή των ασθενών σε ένα τέτοιο μέτρο, δεν μπορεί όμως να αποκλειστεί ότι μία πολύ αυστηρή εφαρμογή να οδηγήσει σε ανάπτυξη υπερνατριαιμίας. Για την αποφυγή τέτοιας εξέλιξης κρίνεται απαραίτητη στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών.

6.4. Διουρητικά της αγκύλης

Η ΧΝΝ, όσο εξελίσσεται, δημιουργεί ανθεκτικότητα στη δράση των διουρητικών της αγκύλης σε συνήθεις δόσεις, με συνέπεια να απαιτούνται αυξημένες δόσεις. Εάν η διούρηση αυξηθεί αναλόγως της δόσης, οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης υπογκαιμίας, αλλά και ηλεκτρολυτικών διαταραχών, όπως η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία. Υπάρχει βασική ανάγκη παρακολούθησης και αυτών των ηλεκτρολυτών σε σταθερή βάση.

6.5. Αντιμετώπιση της υπερνατριαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ

Η αντιμετώπιση της υπερνατριαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ βασίζεται στη χορήγηση υπότονων διαλυμάτων, με σημαντικό σημείο την πολύ προσεκτική διόρθωση για αποφυγή των επιπλοκών μιας ταχείας διόρθωσης. Ο

στόχος περιλαμβάνει τη μείωση του νατρίου του ορού με ρυθμό όχι μεγαλύτερο των 0,5-1,0 mEq/L/ώρα ή 8-10 mEq/L για το πρώτο 24ώρο. Ένας προτεινόμενος τύπος διόρθωσης είναι η παρακάτω εξίσωση⁽⁹⁾:

$$\text{Νχορηγούμενος} = \text{TBWαρχικός} \times \frac{[\text{Na}^+] \text{ αρχικό} - [\text{Na}^+] \text{ τελικό}}{[\text{Na}^+] \text{ τελικό} - [\text{Na}^+] \text{ διαλύματος}}$$

6.6. Αντιμετώπιση διαταραχών νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ με μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

Στους ασθενείς με ΧΝΝ, οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, ορισμένες φορές και ιδιαίτερα εάν εμφανίζουν βαριά νευρολογική κλινική εικόνα, σε συνθήκες μονάδας εντατικής θεραπείας, κρίνεται απαραίτητη η διόρθωση των διαταραχών του νατρίου με κάποια μέθοδο κάθαρσης. Αυτή συμπεριλαμβάνει τις συνεχείς μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (συνεχής αιμοδιήθηση),⁽³⁴⁻³⁶⁾ την διαλείπουσα αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση. Ειδικά στις θεραπείες συνεχούς υποκατάστασης προσαρμόζεται η συγκέντρωση νατρίου του διαλύματος σε τιμές πλησίον των συγκεντρώσεων του ορού για να αποφεύγεται η ταχεία διόρθωση.

Η διόρθωση της υπονατριαιμίας με κλασική διαλείπουσα αιμοκάθαρση συνήθως δε συνοδεύεται από επιπλοκές της ωσμωτικής μυελινόλυσης, ακόμη κι όταν η διόρθωση είναι ταχύτερη του επιθυμητού. Η αζωθαιμία θεωρείται προστατευτική, αυξάνοντας τα ωσμώλια στον ενδοκυττάριο χώρο των εγκεφαλικών κυττάρων και περιορίζοντας τη ταχεία μετακίνηση ύδατος σε περίπτωση ταχείας αύξησης του νατρίου του ορού. Παρόλα αυτά έχουν καταγραφεί περιστατικά ασθενών που ανέπτυξαν ωσμωτική μυελινόλυση με ταχεία αύξηση του νατρίου του ορού. Οι περιπτώσεις αυτές αφορούσαν ασθενείς που δεν ακολουθούσαν χρόνια πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, αλλά υποβλήθηκαν σε συνεδρία για πρώτη φορά. Ο τρόπος περιορισμού αυτής της επιπλοκής είναι ο μειωμένος ρυθμός κάθαρσης, με μειωμένο χρόνο θεραπείας, μειωμένη ροή αίματος και διαλύματος και λιγότερο αποτελεσματικά φίλτρα.

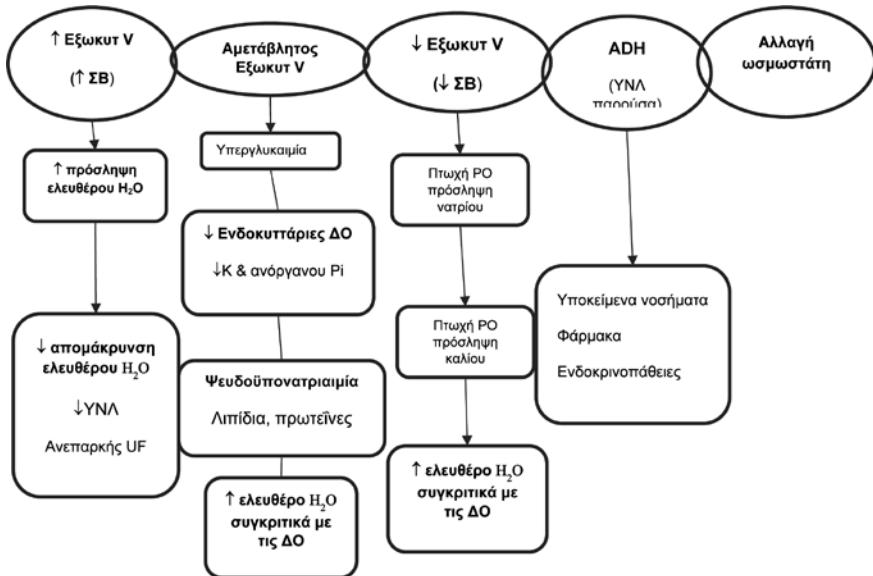
Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση οι συχνές αλλαγές με υπέρτονα περιτοναϊκά διαλύματα (4,25% δεξτρόζης), φαίνεται να αυξάνει την κάθαρση ελευθέρου ύδατος. Δεν είναι απίθανη και σ' αυτή

τη μέθοδο η ανάπτυξη ωσμωτικής μυελινόλυσης.⁽⁹⁾

7. Διαταραχές νατρίου σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Οι διαταραχές του νατρίου σε πληθυσμούς με ήπια και μέτρια ΧΝΝ συνήθως χαρακτηρίζονται από κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, έχουν παρόμοια κλινική εικόνα και αντιμετώπιση και επηρεάζουν παρόμοια και την πρόγνωση των ασθενών. Στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, οι διαταραχές του νατρίου εμφανίζουν ορισμένες ιδιαιτερότητες, τόσο ως προς τη παθοφυσιολογία τους και την κλινική εμφάνισή τους, όσο και ως προς την αντιμετώπισή τους.⁽³⁷⁾ Κοινό στοιχείο μεταξύ των δύο ομάδων νεφροπαθών είναι ο ρόλος των διαταραχών του νατρίου ως δυσμενής προγνωστικός παράγοντας.

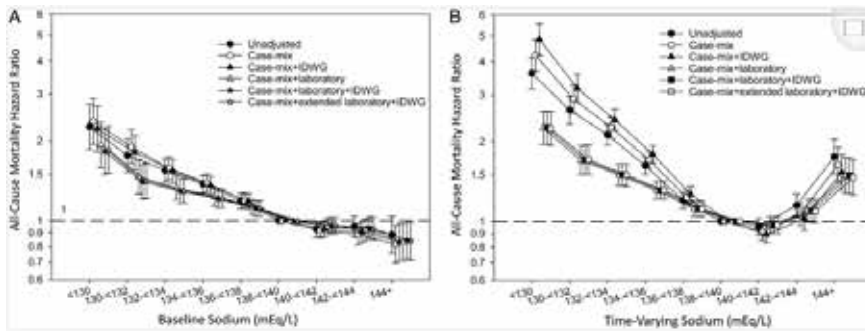
Η επίπτωση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς που βρίσκονται σε χρόνιο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης κυμαίνεται από 6-29%. Βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός, ιδιαίτερα σε ανουρικούς ασθενείς είναι η αύξηση του κένδρους βάρους (ύδατος) που λαμβάνει χώρα μεταξύ των συνεδριών, χωρίς δυνατότητα άλλης παρέμβασης εκτός από την αιμοκάθαρση, δημιουργώντας υπερογκαιμική υπονατριαιμία. Σ' αυτή τη συνθήκη, προστίθενται οι διαταραχές στο αίσθημα της δίψας, από παθολογικά ή φαρμακευτικά αίτια, η μείωση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας, καθώς και η ανεπαρκής υπερδιήθηση, δηλαδή η μειωμένη απομάκρυνση υγρών μέσω του φίλτρου αιμοκάθαρσης. Συνθήκες που ευνοούν τη νορμονατριαιμία είναι το υψηλότερο εκτιμώμενο ξηρό βάρος, η μεγαλύτερη υπολειμματική νεφρική λειτουργία και τα υψηλότερα επίπεδα αλβουμίνης και κρεατινίνης ορού.⁽³⁸⁾ Η υπολειμματική νεφρική λειτουργία βοηθά έστω και σε περιορισμένο βαθμό στην απομάκρυνση ουραιμικών τοξινών, ύδατος και ωσμωλίων. Σε αντιδιαστολή, υψηλοί όγκοι υπερδιήθησης, υποκείμενος σακχαρώδης διαβήτης, υψηλά επίπεδα γλυκόζης, δυσθρεψία και αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CRP>6,0 mg/L) ευνοούν την ανάπτυξη υπονατριαιμίας. Συνοπτικά πιθανοί μηχανισμοί ανάπτυξης υπονατριαιμίας σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς περιλαμβάνονται στην Εικόνα 9.⁽³⁹⁾



Εικόνα 9: Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπονατριαιμίας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Εξωκυτ V=εξωκυτταρίος όγκος, ΥΝΛ=υπολειμματική νεφρική λειτουργία, ADH=αντιδιουρητική ορμόνη, ΔΟ=διαλυμένες ουσίες)

7.1. Προγνωστικός ρόλος των διαταραχών νατρίου σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Όπως και σε ασθενείς με ηπιότερη νεφρική νόσο, έτσι και σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι δυσνατριαιμίες σε τιμές προ αιμοκάθαρσης, φαίνεται να αυξάνουν τη θνησιμότητα, όσο απομακρύνονται οι μετρήσεις από το φυσιολογικό φάσμα τιμών νατρίου ορού, είτε προς την υπο-, είτε προς την υπερ-νατριαιμία. Επιβεβαιώνεται και στους αιμοκαθαιρόμενους, ότι η θνησιμότητα αυξάνεται κατά κύριο λόγο από τις οξείες μεταβολές νατρίου, σχηματίζοντας στατιστικά μία καμπύλη U και τη χρόνια υπονατριαιμία και όχι τόσο από μία χρόνια, σταθερή υπερνατριαιμία, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 10.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Είναι χαρακτηριστικό ότι η θνησιμότητα αυξάνει ανάλογα με την απόσταση μεταξύ της μεγαλύτερης και της μικρότερης τιμής νατρίου ορού του ίδιου ασθενή στην πορεία του χρόνου.⁽⁴³⁾ Η αύξηση της θνησιμότητας εξαιτίας υπονατριαιμίας εξηγείται από την τοξικότητα που προκαλείται στο ΚΝΣ, από τη αυξημένη συχνότητα των καταγμάτων, από τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και από διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας.



Εικόνα 10: Συσχέτιση της θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας με τα επίπεδα νατρίου ορού σε ασθενείς με σταθερά επίπεδα (Α) και με περιστασιακές μεταβολές νατρίου ορού (Β). IDWG- αύξηση σωματικού βάρους μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης

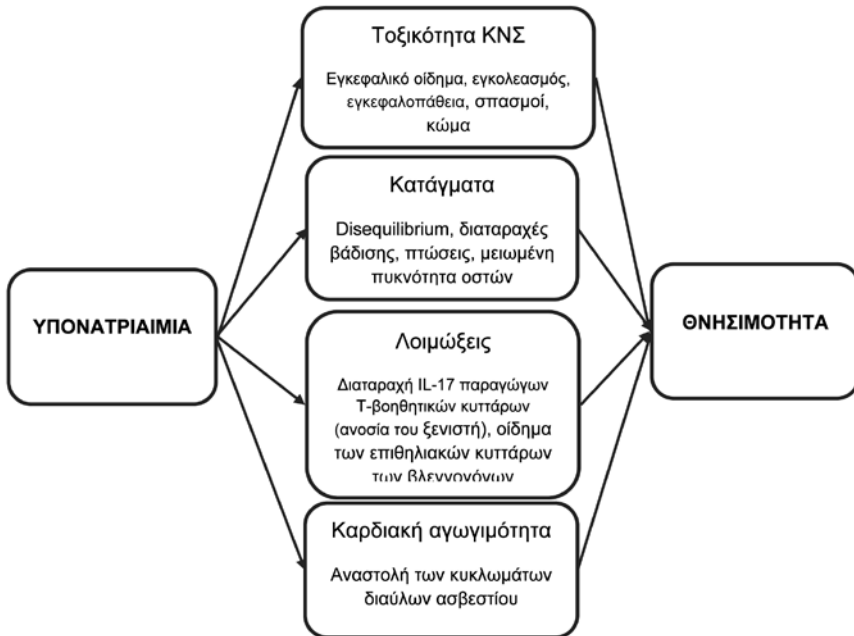
Αναλυτικότερα έχει περιγραφεί παραπάνω η επίδραση της υπονατριαιμίας στα εγκεφαλικά κύτταρα γενικά. Στον πληθυσμό των αιμοκαθαιρόμενων, ακόμη και μέτρια υπονατριαιμία (131-135 mEq/L) έχει συσχετιστεί με περιορισμό της γνωσιακής και λειτουργικής ικανότητας και μείωση των δραστηριοτήτων της καθημερινότητας.⁽⁴⁴⁾ Αντίστοιχη επίδραση έχει η υπονατριαιμία και στην εμφάνιση κλινικής κατάθλιψης.⁽⁴⁵⁾ Πέραν αυτών βασική παράμετρος που επιδεινώνει τη θνησιμότητα είναι η αστάθεια βάδισης, που οδηγεί σε συχνές πτώσεις και τραυματισμούς.

Οι πτώσεις προκαλούν συχνά κατάγματα, τα οποία στην πλειοψηφία τους είναι παθολογικά, εξαιτίας της μειωμένης οστικής πυκνότητας που προκαλεί η υπονατριαιμία πέραν της οστεοπόρωσης που προκαλεί η ΧΝΝ. Οι αιμοκαθαιρόμενοι που ανέπτυξαν υπονατριαιμία εμφάνισαν συχνότερα υπερασβεσταιμία, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, υποπαραθυρεοειδισμό και μειωμένα επίπεδα 25-OH βιταμίνης D.⁽⁴⁶⁾ Η οστεοπόρωση σχετίστηκε με την αυξημένη παραγωγή και δραστηριότητα των οστεοκλαστών και τη μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης D από το έντερο. Στην ίδια μελέτη, εκτός από τα οστικά προβλήματα, η υπονατριαιμία είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αυξημένη θνησιμότητα κατά το πρώτο έτος μετά την ένταξη στο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης.

Μείωση του νατρίου ορού μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων. Προκαλεί διαταραχή των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων που παράγουν την ιντερλευκίνη-17 (IL-17) και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση. Επιπρόσθετα, το οίδημα που εμφανίζεται στα

επιθηλιακά κύτταρα των βλεννογόνων καταργεί κατ' ουσία το μικροβιακό φραγμό, με συνέπεια να εμφανίζεται ευκολότερα συστηματική φλεγμονή.

Στο επίπεδο της καρδιακής αγωγιμότητας, η υπονατριαιμία επηρεάζει δυσμενώς τα κυκλώματα των διαύλων ασβεστίου, ευνοώντας την ανάπτυξη αρρυθμιών και κατ' επέκταση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μία ανασκόπηση των τρόπων που επηρεάζει η υπονατριαιμία τη θνησιμότητα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς διακρίνεται στην Εικόνα 11.⁽³⁹⁾



Εικόνα 11: Πιθανοί μηχανισμοί συσχέτισης υπονατριαιμίας και θνητότητας στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Ασθενείς που πριν την ένταξή τους σε χρόνιο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης είχαν υπονατριαιμία (<130 mEq/L) εμφάνισαν υψηλότερη πιθανότητα θανάτου ή ανάγκης για νοσηλεία για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών μετά την ένταξη. Το νάτριο βελτιώθηκε μετά από διάστημα 6-8 μηνών μετά την αιμοκάθαρση. Αυτό δείχνει πιθανά το ρόλο του νατρίου σαν δείκτη άλλου υποκείμενου νοσήματος, το οποίο σταδιακά βελτιώθηκε με την αιμοκάθαρση. Με βάση την εκτίμηση αυτή, προτείνεται η ένταξη να συμβεί νωρίτερα, όταν η υπονατριαιμία είναι ηπιότερη.⁽⁴⁷⁾

Πέρα από τη θνησιμότητα, η μέτρηση χαμηλών τιμών νατρίου ορού

πριν τη συνεδρία συσχετίζεται με την ανάπτυξη δυσθρεψίας στους αιμοκαθαιρόμενους. Χρησιμοποιώντας ως μέτρο μυικής ισχύος τη δύναμη της λαβής του αριστερού χεριού βρέθηκε μειωμένη μυική ισχύς σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, αλλά και σε περιτοναϊκή κάθαρση, όταν το νάτριο είναι χαμηλό. Η κατάσταση βελτιωνόταν με τη σταδιακή διόρθωση των επιπέδων νατρίου. Δεν επιβεβαιώνεται αιτιολογική σχέση των δύο καταστάσεων, αλλά εκτιμάται ότι σύνδρομο απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας που οδηγεί σε μείωση μυικής ισχύος εκδηλώνεται και με υπονατριαιμία.⁽⁴⁸⁾

7.2. Αντιμετώπιση των διαταραχών νατρίου στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Η υπονατριαιμία για τους ασθενείς με ΧΝΝ προτελικού σταδίου διορθώνεται, όπως αναφέρθηκε εκτός των άλλων και με μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, όπως η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση, προσαρμόζοντας τη συγκέντρωση νατρίου στο διάλυμα. Στους ασθενείς που ήδη υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, υπάρχει σαν εναλλακτική και η παραπάνω επιλογή, αλλά συνήθως η αντιμετώπιση βασίζεται σε δύο παραμέτρους:

- τον περιορισμό πρόσληψης υγρών μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης από την πλευρά του ασθενή και
- τη συνταγογράφηση των συνθηκών αιμοκάθαρσης από την πλευρά του γιατρού.⁽¹⁰⁾

Για μεγάλο διάστημα στο παρελθόν η αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης θεωρήθηκε η λύση για την αποφυγή ανάπτυξης συμπτωμάτων αιμοδυναμικής αστάθειας κατά τη διάρκεια της συνεδρίας και υποτασικών επεισοδίων. Αν και είχε ενοχοποιηθεί για εμφάνιση αυξημένων τιμών αρτηριακής πίεσης και αύξηση του αισθήματος της δίψας στους ασθενείς, θα μπορούσε να διορθώσει τυχόν υπονατριαιμία που διαπιστωνόταν πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης. Μελέτη 2.272 ασθενών σε τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, ανέδειξε ότι η υψηλή συγκέντρωση νατρίου διαλύματος δε βελτίωσε αντίστοιχα και τη συγκέντρωση νατρίου του ορού προ αιμοκάθαρσης, δεν επηρέασε τις τιμές αρτηριακής πίεσης, αλλά έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών μεταξύ των συνεδριών, προφανώς με την επίταση της δίψας και την επακόλουθη αυξημένη κατανάλωση υγρών. Εξάλλου, η μεγάλη δι-

αφορά μεταξύ νατρίου ορού και νατρίου διαλύματος ελλοχεύει τον κίνδυνο ταχείας διόρθωσης και ανάπτυξης ωσμωτικής μυελινόλυσης. Περιγράφονται περιστατικά ασθενών με μικρά αιμορραγικά στοιχεία στον έλεγχο του εγκεφάλου με μαγνητικό συντονισμό, έστω και χωρίς κλινικά ευρήματα. Αντίθετα, σε ασθενείς με υπερνατριαιμία η εφαρμογή διαλύματος με χαμηλό νάτριο επιτυγχάνει μερική διόρθωση της ηλεκτρολυτικής διαταραχής.^(49,50)

Η χρήση διαλύματος στην αιμοκάθαρση με συγκέντρωση νατρίου 134-138 mEq/L μπορεί να διορθώσει, ενδεχομένως, προϋπάρχουσα υπονατριαιμία, να προκαλέσει μικρή αύξηση βάρους στον ασθενή μεταξύ των συνεδριών και να ρυθμίσει καλύτερα τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, φαίνεται όμως να μη περιορίζει υποτασικά επεισόδια ή εμφάνιση κραμπών κατά την αιμοκάθαρση. Πρώτη προτεραιότητα είναι να απομακρύνεται η κατακράτηση ύδατος («volume first»), περιορίζοντας παράλληλα την διαιτητική πρόσληψη νατρίου.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

Στον Πίνακα 1 περιλαμβάνονται προτάσεις για την αντιμετώπιση οξείας και χρόνιας βαριάς υπονατριαιμίας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.⁽⁵⁴⁾

| | |
|--|---|
| Βαριά Οξεία υπονατριαιμία <ul style="list-style-type: none"> • $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/L}$ • Έναρξη <48 ώρες | <ul style="list-style-type: none"> - 3% NaCl bolus (150 ml ΕΦ) για βαριά συμπτώματα(να αποφεύγεται σε υπερογκαιμικούς ασθενείς) - Ταχεία διόρθωση με διαλείπουσα αιμοκάθαρση (Na^+ διαλύματος 136-145 mEq/L) - Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH δεν συνιστώνται |
| Βαριά Χρόνια υπονατριαιμία <ul style="list-style-type: none"> • $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/L}$ • Έναρξη >48 ώρες | <ul style="list-style-type: none"> - 3% NaCl bolus (150 ml ΕΦ) για βαριά συμπτώματα(να αποφεύγεται σε υπερογκαιμικούς ασθενείς) - Καθημερινές μικρές συνεδρίες αιμοκάθαρσης με χαμηλό Na^+ διαλύματος (=130 mEq/L) και χαμηλή ροή διαλύματος (50-100 ml/ώρα) ή καθημερινές συνεδρίες CVVH με προσαρμοσμένο ως προς τη συγκέντρωση Na^+ διάλυμα υποκατάστασης - Συνιστώμενος ρυθμός διόρθωσης Na^+ ορού 4-8 mEq/L/24ωρο - Ωριαίος έλεγχος Na^+ ορού και 5% dextrose IV, εάν η διόρθωση υπερβεί το όριο - Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH δεν συστήνονται |

Πίνακας 1: Αντιμετώπιση βαριάς οξείας και χρόνιας υπονατριαιμίας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (CVVH- συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση)

Μία παράμετρος που επηρεάζει το ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και καθυστερεί την επίτευξη του

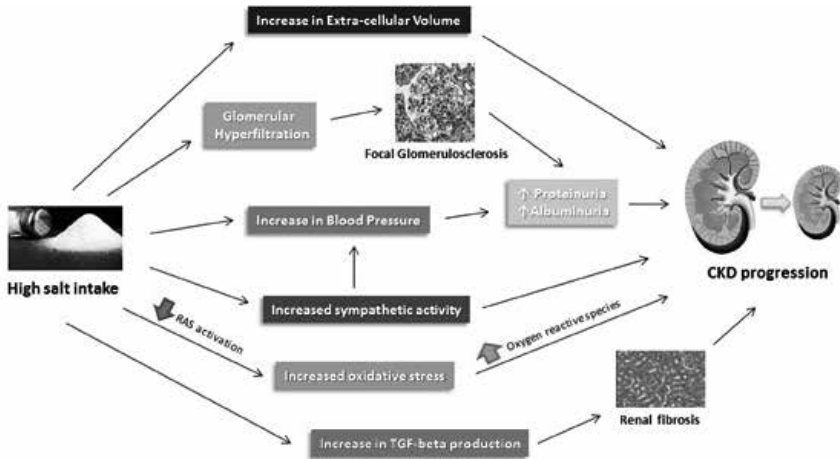
στόχου, αποτελεί η εναπόθεση νατρίου στο συνδετικό ιστό του δέρματος και των χόνδρων, όπου το αυτό αποθηκεύεται με μη ωσμωτικό μηχανισμό, συνδεδεμένο με πρωτεογλυκάνες. Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίζουν αυξημένη δερματική αναδιαμόρφωση (remodeling) και δερματική φλεγμονή, όπως διαπιστώνεται από την δραστηριότητα μακροφάγων και CD3 T-λεμφοκυττάρων, με συνέπεια να εναποτίθεται εντονότερα νάτριο στο δέρμα, επηρεάζοντας το νάτριο του ορού.⁽⁵⁵⁾

Οι μεταβολές του νατρίου και της τονικότητας του πλάσματος επηρεάζονται κυρίως από το διάλυμα της αιμοκάθαρσης. Μελέτη που διερεύνησε το ενδεχόμενο να επηρεάζονται από τη μέθοδο (κλασική αιμοκάθαρση, αιμοδιαδιήθηση) ή τη διαπερατότητα του φίλτρου (χαμηλής, υψηλής διαπερατότητας) ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα στο νάτριο των ασθενών ανεξαρτήτως της μεθόδου που εφαρμόστηκε.⁽⁵⁶⁾ Περιπτώσεις απότομων μεταπτώσεων νατρίου και ιατρογενούς υπερνατριαιμίας αποδείχτηκαν τεχνικό σφάλμα του μηχανήματος στη σύνθεση του διαλύματος.⁽⁵⁷⁾

Κατά την αιμοκάθαρση, η αγωγιμότητα του διαλύματος καθορίζεται εκτός από τη συγκέντρωση NaCl και από τη συγκέντρωση διττανθρακικού νατρίου. Οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνουν στο ρόλο του διττανθρακικού νατρίου στην πρόκληση αλκαλαιμίας μετά την αιμοκάθαρση και όχι τόσο στις μεταβολές που προκαλούνται στο νάτριο του ορού, που φαίνεται να μην είναι καθοριστικές.^(58,59)

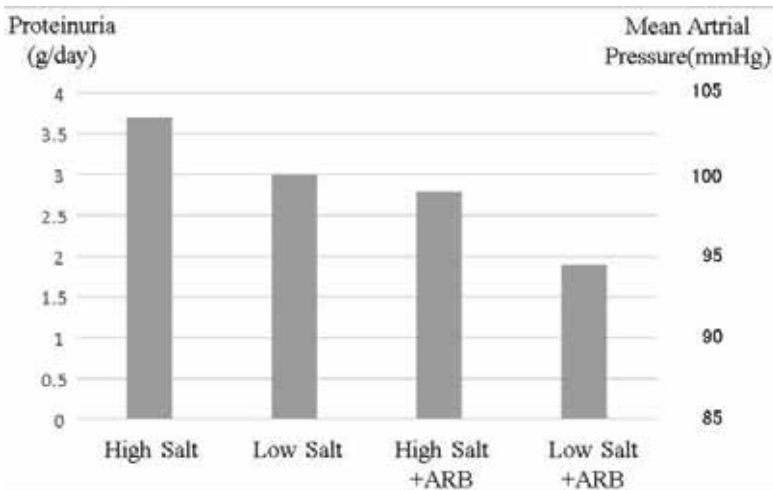
8. Διαιτητική πρόσληψη νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ

Η γενική σύσταση προς τους ασθενείς με ΧΝΝ είναι ο περιορισμός διαιτητικής πρόσληψης νατρίου σε τιμές που φτάνουν <2,3 gr την ημέρα (~<5 gr αλατιού/24ωρο).⁽⁶⁰⁾ Ποσότητες μεγαλύτερες οδηγούν σε προοδευτική επιδείνωση της ΧΝΝ, επιδεινώνοντας τις τιμές αρτηριακής πίεσης και την πρωτεϊνουρία. Η βλάβη του νεφρικού σωληναρίου οδηγεί σε αδυναμία απομάκρυνσης της περίσσειας νατρίου που καταναλώνεται, ενώ η αρτηριακή υπέρταση προκαλεί αντίστοιχη αύξηση της πίεσης στα πειραματικά τριχοειδή και οδηγεί σε αύξηση της πρωτεϊνουρίας. Οι δράσεις του νατρίου στη νεφρική δυσλειτουργία και την εξέλιξη της ΧΝΝ με άμεσο και έμμεσο τρόπο απεικονίζονται στην Εικόνα 12.⁽⁶¹⁾



Εικόνα 12: Επίδραση της πρόσληψης αυξημένης ποσότητας νατρίου στη ΧΝΝ

Ο περιορισμός πρόσληψης του νατρίου οδηγεί σε καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, αλλά και σε μείωση της πρωτεϊνουρίας.⁽⁶²⁾ Η μικρότερη ποσότητα προσλαμβανόμενου άλατος επιπλέον ενισχύει και τη δράση φαρμάκων, όπως αυτών που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, τόσο ως προς τη ρύθμιση της αρτηριακή πίεσης, όσο και ως προς τη αντιπρωτεϊνουρική δράση (Εικ. 13)⁽⁶³⁾ και γενικότερα μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.



Εικόνα 13: Επίδραση συνδυασμού διαιτητικής πρόσληψη νατρίου και χορήγησης αναστολέα υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARB) στην πρωτεϊνουρία και τη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ)

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη, όπου η αυστηρά άναλος δίαιτα ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, μειώνοντας την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης και επιδεινώνοντας το μεταβολισμό τη γλυκόζης. Δεν είναι σπάνιες και οι περιπτώσεις υπονατριάμιας, γι' αυτό προτείνεται η εφαρμογή πιο εξατομικευμένων οδηγιών ως προς το νάτριο.⁽⁶⁴⁾

8.1. Διαιτητική πρόσληψη νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση

Η μειωμένη πρόσληψη άλατος είναι μία σχεδόν γενική οδηγία για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, διότι επιτυγχάνει καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους και καλύτερη επιβίωση. Το προσλαμβανόμενο από τη διατροφή νάτριο αυξάνει το αίσθημα της δίψας περισσότερο από την ποσότητα νατρίου που χορηγείται από το διάλυμα αιμοκάθαρσης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας και από τον αυξημένο όγκο υπερδιήθησης που αυξάνει με μη ωσμωτικό τρόπο τη δίψα.⁽⁶⁵⁾

Τα μειονεκτήματα του αυστηρού περιορισμού νατρίου στη διατροφή αιμοκαθαίρομενων ασθενών είναι η ανάπτυξη υπονατριάμιας, με όποια νευρολογική συμπτωματολογία και σημειολογία τη συνοδεύει, καθώς και η εμφάνιση δυσθρεψίας. Οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και ειδικά οι γηραιότεροι, εμφανίζουν μείωση της αίσθησης της γεύσης, κυρίως της αίσθησης του αλμυρού και του πικρού. Η άναλος δίαιτα οδηγεί σε απώλεια γεύσης και σε μείωση της προσλαμβανόμενης ποσότητας φαγητού και της αντίστοιχης κάλυψης θερμίδων και θρεπτικών στοιχείων, δηλαδή σε υποθρεψία. Σε μελέτη από την Ιαπωνία προτείνεται η μέση ημερήσια πρόσληψη άλατος να φτάνει τα 9 gr.⁽⁶⁶⁾ Ένας συνδυασμός περιορισμού του αλατιού και επαρκούς πρόσληψης ενέργειας και θρεπτικών συστατικών θεωρείται ιδανικός, όχι μόνο για την επιβίωση, αλλά και για τις γνωσιακές λειτουργίες των ασθενών.⁽⁶⁷⁾

Η χαμηλή πρόσληψη νατρίου στη διατροφή των αιμοκαθαίρομενων ασθενών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από τη συμμόρφωση, η οποία είναι δυσχερής για μεγάλο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα στους νεαρότερους.

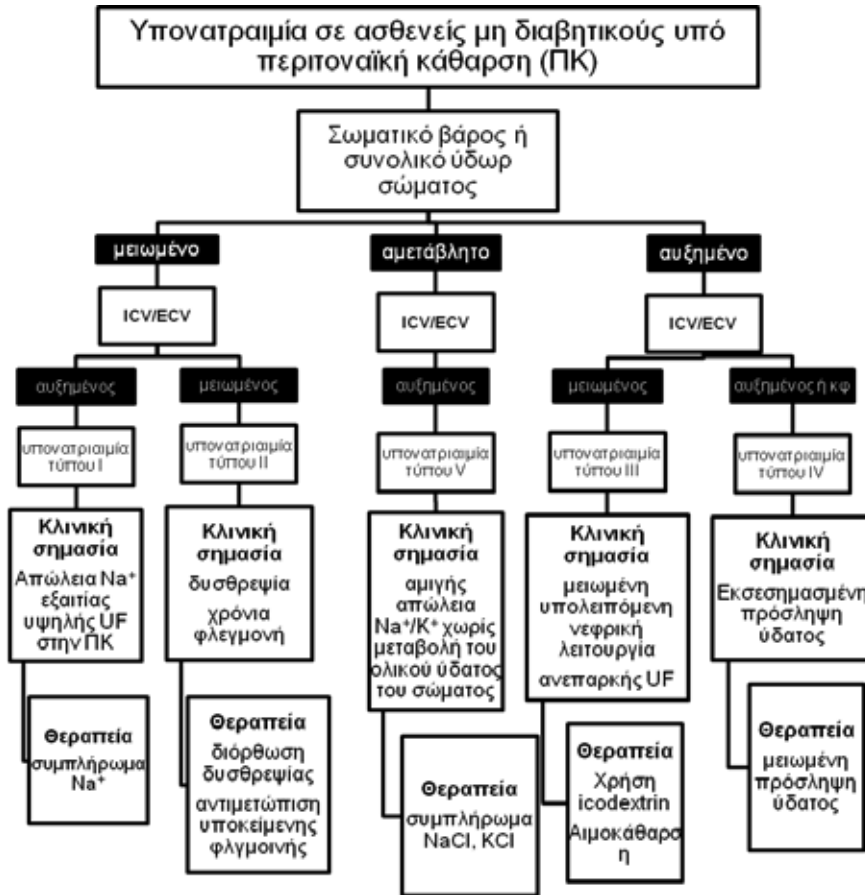
⁽⁶⁸⁾

9. Διαταραχές νατρίου σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση

Η διαταραχή νατρίου που απαντάται συνηθέστερα σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό περιτοναϊκή κάθαρση είναι η υπονατριαιμία, η οποία μπορεί να σχετίζεται με εξωγενείς παράγοντες, όπως η πρόσληψη ύδατος, με την υπολειμματική νεφρική λειτουργία, με την κατάσταση θρέψης του ασθενή και με την ίδια τη μέθοδο.⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾ Τα επίπεδα νατρίου του ορού έχουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα αλβουμίνης του ορού και με την υπολειμματική νεφρική λειτουργία, ενώ έχουν αρνητική συσχέτιση με τον όγκο υπερδιήθησης από την περιτοναϊκή κάθαρση.⁽⁷¹⁾ Στην Εικόνα 14 απεικονίζεται ένας αλγόριθμος προσέγγισης της υπονατριαιμίας σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση.⁽⁷²⁾

Η μείωση του νατρίου του ορού αυξάνει τη θνησιμότητα των ασθενών, ιδιαίτερα αν έχει περιστασιακό χαρακτήρα, ακόμη και σε τιμές που δεν χαρακτηρίζονται ως υπονατριαιμία. Η ολική θνητότητα και η θνησιμότητα από λοιμώξεις είναι 3,35 και 3,18 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση που έχουν Na^+ ορού <137 mEq/L συγκριτικά με εκείνους που έχουν Na^+ ορού ≥ 139 mEq/L. Αν συγκριθεί το αντίστοιχο ποσοστό για την ολική θνητότητα μεταξύ του πληθυσμού με Na^+ ορού <137 mEq/L και αυτού με Na^+ ορού ≥ 140 mEq/L βρίσκεται υψηλότερο κατά 45%.

⁽⁷¹⁾



Εικόνα 14: Αλγόριθμος προσέγγισης της υπονατριαιμίας σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση (UF=υπερδιήθηση, ICV=ενδαγγειακός όγκος, ECV=εξωαγγειακός όγκος)

10. Διαταραχές νατρίου σε ασθενείς υπό μεταμόσχευση νεφρού⁽⁷³⁾

Η συχνότητα εμφάνισης διαταραχών νατρίου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού δεν είναι τόσο υψηλή, όσο σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό άλλες μεθόδους υποκατάστασης. Η διαταραχή που εμφανίζεται κυρίως είναι η υπονατριαιμία και σχετίζεται με την ανάπτυξη ανοσολογικών, λοιμωδών, ογκολογικών διαταραχών ή με τη συγχορήγηση φαρμάκων. Συνοπτικά αυτές οι καταστάσεις περιγράφονται στον Πίνακα 2.

| Υπονατρίαμια | Επίπτωση | Κλινική συνάφεια | Αντιμετώπιση |
|---|--|--|--|
| Νορμοτονική ΕΦ ανοσοσφαιρίνη | Υψηλή | Χαμηλή | Επιλύεται μετά τη διακοπή του φαρμάκου |
| Υπερτονική Υπεργλυκαιμία | Υψηλή | Χαμηλή | Γλυκαιμικός έλεγχος |
| Υποτονική με χαμηλό ΕΞΚΥ Νεφρική απώλεια νατρίου (διουρητικά, απόρριψη) Εξωνεφρική απώλεια νατρίου (διάρροιες) Ανεπάρκεια επινεφριδίων Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα | Υψηλή Υψηλή Υψηλή Υψηλή | Υψηλή Υψηλή Υψηλή Χαμηλή | Υποκατάσταση νατρίου και αντιμετώπιση του αιτίου Υποκατάσταση νατρίου και αντιμετώπιση του αιτίου Ορμονική υποκατάσταση Φθοριοκορτιζόνη |
| Υποτονική με υψηλό ΕΞΚΥ Καρδιακή ανεπάρκεια Ηπατική κίρρωση Νεφρωσικό σύνδρομο Νεφρική ανεπάρκεια | Χαμηλή Χαμηλή Υψηλή Υψηλή | Υψηλή Υψηλή Υψηλή Υψηλή | Περιορισμός ύδατος και νατρίου/ διουρητικά Περιορισμός ύδατος και νατρίου/διουρητικά Περιορισμός ύδατος και νατρίου/ διουρητικά/ αντιμετώπιση αιτίου Περιορισμός ύδατος και νατρίου/ διουρητικά/ αντιμετώπιση αιτίου, αιμοκάθαρση |
| Υποτονική με κΦ ΕΞΚΥ SIADH Υποθυρεοειδισμός Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών Ψυχοτρόπα φάρμακα | Υψηλή Χαμηλή Χαμηλή Υψηλή | Υψηλή Χαμηλή Υψηλή Χαμηλή | Περιορισμός ύδατος/ διουρητικά Ορμονική υποκατάσταση Ορμονική υποκατάσταση Αντικατάσταση φαρμάκου |

Πίνακας 2: Μηχανισμοί ανάπτυξης υπονατρίαμιας σε μεταμοσχευμένους νεφρού, η επίπτωση, η κλινική συνάφεια και η αντιμετώπισή τους

11. Επίλογος

Η ανάπτυξη διαταραχών νατρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ ανεξάρτητα από το στάδιο, καθώς και ανεξάρτητα από τη μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα, με αξιόλογη σημασία, τόσο για την κλινική εικόνα, όσο και τη νοσηρότητα και την πρόγνωση των ασθενών. Η αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών δεν είναι εύκολη και ορισμένες φορές δεν συνδυάζεται με το προσδοκώμενο, που δεν είναι άλλο από τη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των νεφροπαθών.

Ακρογωνιαίος λίθος για τη διόρθωση αυτών των προβλημάτων είναι ο εξατομικευμένος σχεδιασμός, προκειμένου κάθε ασθενής να λάβει και να ακολουθήσει τις καταλληλότερες για αυτόν οδηγίες. Η στενή παρακο-

λούθηση και η συνεχής ενημέρωση του υγειονομικού προσωπικού είναι απαραίτητη για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα.⁽⁷⁴⁾

12. Βιβλιογραφία

1. Overwyk KJ, Pfeiffer CM, Storandt RJ, et al. Serum sodium and potassium distribution and characteristics in the US population, National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2016. *JALM* 2021; 6(01): 63-78.
2. Hu J, Wang Y, Geng X, Chen R, et al. Dysnatremia is an independent indicator of mortality in hospitalized patients. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2408-2425.
3. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
4. Floege J, Johnson RJ, Feehally J, *Comprehensive Clinical Nephrology* 4th edition Chapter 2. 2010, Ελληνική έκδοση, Μαυροματίδης Κ, Εκδόσεις Ποτόντα, 2012.
5. Polak A. Sodium depletion in chronic renal failure. *J R Coll Physicians Lond* 1971; 5(4): 333-343
6. 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.
7. Alcazar Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 2008; 28(3): 87-93.
8. Shimizu T, Terao M, Hara H, Iwashita T, Ogawa T, Kanozawa K, Hasegawa H. Dysnatremia in renal failure. *Contrib Nephrol* 2018; 196: 229-236.
9. Arzhan S, Lew SQ, Ing TS, Tzamaloukas AH, Unruh ML. Dysnatremias in chronic kidney disease: Pathophysiology, manifestations, and treatment. *Front Med* 2021; 8: 769287.
10. Combs S, Berl T. Dysnatremias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(2): 294-303.
11. Kovesdy CP. Significance of hypo- and hyper-natremia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3): 891-898.
12. Kurniawan AL, Yang YL, Hsu CY, et al. Association between meta-

bolic parameters and risks of anemia and electrolyte disturbances among stages 3–5 chronic kidney disease patients in Taiwan. *BMC Nephrology* 2021; 22: 385.

13. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3(1): 5-14.

14. Golenstaneh L, Neugarten J, Kaskel F, McGinn AP. Progressive kidney disease may not alter the association of hyponatremia with mortality. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(4): 889-897.

15. Arevalo-Lorido JC, Carretero-Gomez J, Robles NR, et al. Prognostic role of hyponatremia in heart failure patients depending on renal disease: *Clinical Evidence Cardiology* 2019; 144(1-2): 1-8.

16. Velat I, Basic Z, Culic V. Clinical predictors of hyponatremia in patients with heart failure according to severity of chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr* 2022. Doi 10.1007/s00508-022-02040-z.

17. Kovedsy CP, Lott EH, Ling Lu J, et al. Hyponatremia, hypernatremia and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation* 2012; 125(5): 677-684.

18. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al. Prevalence of hyperuricemia and electrolyte abnormalities in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *Plos One* 2020; 15(10): e0240402.

19. Bovee DM, Visser WJ, Middel I, et al. A Randomized trial of distal diuretics versus dietary sodium restriction for hypertension in chronic kidney disease. *JASN* 2020; 31: 650-662.

20. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease-an interventional pilot study. *Am J Nephrol* 2014; 39: 171-182.

21. Khan S, Floris M, Pani A, Rosner MH. Sodium and volume disorders in advanced chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016; 23(4): 240-246.

22. Huang H, Jolly SE, Airy M, et al. Associations of dysnatremias with mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1204-1210.

23. 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 Rep* 2017; 7: 15949.

24. Yuan Yng Chiu D, 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(6):476-82.

25. Nigwekar SU, Negri AL, Bajpai D, et al. Chronic prolonged hyponatremia and risk of hip fracture in elderly patients with chronic kidney disease. *Bone* 2019; 127: 556-562.

26. Han SW, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum sodium levels and patient outcomes in an ambulatory clinic-based chronic kidney disease cohort. *Am J Nephrol* 2015; 41(3): 200-209.

27. 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. *Scientific Reports* 2016; 6: 36817.

28. Shavit L, Merin O, Grenader T, et al. Hyponatremia predicts poor outcomes in patients with chronic kidney disease undergoing heart operation. *Ann Thorac Surg.* 2018; 106(3): 696-701.

29. Lasek-Bal A, Holecki M, Kret B, Hawrot-Kawecka A, Dulawa J. Evaluation of influence of chronic kidney disease and sodium disturbances on clinical course of acute and sub-acute stage first-ever ischemic stroke. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1389-1394.

30. Tominaga N, Kida K, Inomata T, Sato N, Izumi T, Akashi YJ, Shibagaki Y. Effects of tolvaptan addition to furosemide in normo- and hyponatremia patients 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.

31. Shoaf SE, Brickmont 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.

32. Gankam Kengne F, Couturier BS, Soupart A, Decaux G. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. *Kidney Int* 2015; 87(2): 323-331.

33. 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.

34. Yessayan LT, Szamosfalvi B, Rosner MH. Management of dysnatremias with continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2021; 34(6):472-479.

35. Neyra JA, Ortiz-Soriano VM, Ali Dina, Morris PE, Johnston CM. A multidisciplinary approach for the management of severe hyponatremia in patients requiring continuous renal replacement therapy. *Kidney Int Rep* 2019; 4: 59-66.

36. Rosner MH, Connor Jr MJ. Management of severe hyponatremia with continuous renal replacement therapies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 787-789.

37. Zhang R, Wang S, Zhang M, Cui L. Hyponatremia in patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2017; 21(1): 3-10.

38. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med* 2011;124: 77-84.

39. Rhee CM, Ayus JC, Kalantar-Zadeh K. Hyponatremia in the dialysis population. *Kidney International Reports* 2019; 4: 769-780.

40. 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.

41. Perez-Garcia R, Palomares I, Merello JI, et al. Hyponatraemia, mortality and haemodialysis. An unexplained association. *Nefrologia* 2016; 36: 42-50.

42. Oliva-Damaso N, Baamonde-Laborda E, Oliva-Damaso E, et al. Fluctuation of pre-hemodialysis serum sodium. *Clin Nephrol* 2018; 90(6): 396-403.

43. Ye X, Kooman JP, van der Sande FM, Cana M, et al. Increased mortality associated with higher pre-dialysis serum sodium variability—results of the International MONitoring Dialysis Outcome Initiative. *Am J Nephrol* 2019; 49(1): 1-10.

44. Shavit L, Mikeladze I, Torem Carmit, Slotki I. Mild hyponatremia is associated with functional and cognitive decline in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2014; 82(5): 313-319.

45. Fan SS, Lin LF, Chin-Hung Chen V, et al. Effects of lower past-year serum sodium and hyponatremia on depression symptoms and cognitive

impairments in patients with hemodialysis *Ther Apher Dial* 2020; 24(2): 169-177.

46. Nigwekar SU, Wenger J, Thadhani R, Bhan I. Hyponatremia, mineral metabolism, and mortality in incident maintenance hemodialysis patients: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(4): 755-762.

47. Marroquin MV, Sy J, Kleine CE, et al. Association of pre-ESKD hyponatremia with post-ESKD outcomes among incident ESKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37: 358-365.

48. Markaki A, Kyriazis P, Dermizaki EK, et al. The association between handgrip strength and predialysis serum sodium level in patients with chronic kidney disease stage 5D. *Front Med* 2021; 7: 610659.

49. McCausland FR, Brunelli SM, Waikar SS. Dialysate sodium, serum sodium and mortality in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1613-1618.

50. Chiang WF, Hsiao PJ, Wu KL, Chan JS. Association of predialysis serum sodium level with fluid status in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2020; 52(8): 1571-1579.

51. Weiner DE, Brunelli SM, Hunt A, et al. Improving clinical outcomes among hemodialysis patients: a proposal for a “volume first” approach from the chef medical officers of US dialysis providers. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(5): 685-695.

52. Georgianos PI, Agarwal R. Blood pressure control in conventional hemodialysis. *Semin Dial* 2018; 31(6): 557-562.

53. Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR. Low dialysate sodium levels for chronic hemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD011204.

54. Pirklbauer M. Hemodialysis treatment in patients with severe electrolyte disorders: Management of hyperkalemia and hyponatremia. *Hemodial Int* 2020; 24: 282-289.

55. Hijmans RS, van Londen M, Sarprong KA, et al. Dermal tissue remodeling and non-osmotic sodium storage in kidney patients. *J Transl Med* 2019; 17:88.

56. La Milia V, Ravasi C, Carfagna F, Alberghini E, Baragetti I, Buzzi L. Sodium removal and plasma tonicity balance are not different in hemodialysis and hemodiafiltration using high-flux membranes. *J Nephrol* 2019; 32(3): 461-469.

57. Obialo CI, John S, Bashir K. Iatrogenic hypernatremia in hemodialysis patients: A result of erroneous online conductivity monitor and conductivity meter reading. *Hemodial Int* 2017; 21(4): E73-E75.
58. Voiculet C, Zara O, Bogueanu C, Vacarioiu I, Aron G. The role of oral sodium bicarbonate supplementation in maintaining acid-base balance and its influence on the cardiovascular system in chronic hemodialysis patients-results of a prospective study. *J Med Life* 2016; 9(4): 449-454.
59. Bozikas A, Kiriakoutzik I, Petrou I, et al. Aiming for the optimal bicarbonate prescription for maintenance hemodialysis therapy in end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2019; 23(2): 173-180.
60. Marcucilli M, Kendrick J, Chonchol M. Sodium and fluid management in the conservative management of chronic kidney disease. *Panminerva Med* 2017; 59(2): 116-123.
61. Mallamaci F, Tripepi G. Salt restriction in chronic kidney disease: a simple need or a must? *Kidney Blood Press Res* 2014; 39:124-128
62. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2018, 10.732; doi: 10.3390/nu10060732.
63. Nagasawa Y. Positive and negative aspects of sodium intake in dialysis and non-dialysis CKD patients. *Nutrition* 2021; 13: 951.
64. Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM. Dietary approaches in the management of diabetic patients with kidney disease. *Nutrients* 2017, 9, 824; doi: 10.3390/nu9080824.
65. Mc Causland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012; 82(2): 204-211.
66. Ikenoue T, Koike K, Fukuma S, Ogata S, Iseki K, Fukuhara S. Salt intake and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2018; 48(2): 87-95.
67. Ookawara S, Kaku Y, Ito K, et al. Effects of dietary and nutritional status on cerebral oxygenation in patients with chronic kidney disease not undergoing dialysis: a cross-sectional study. *Plos One* 2019; 14(10): e0223605.
68. Hu L, St-Jules DE, Popp CJ, Sevick MA. Determinants and the role of self-efficacy in a sodium-reduction trial in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2019; 29(4): 328-332.

69. Al-Chidadi A, Nitsch D, Davenport A. The effect of serum sodium on survival in patients treated by peritoneal dialysis in the United Kingdom. *Perit Dial Int* 2017; 37(1): 70-77.

70. Zanger R. Hyponatremia and hypokalemia in patients on peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2010; 23(6): 575-580.

71. Chang TI, Kim YL, Kim H, et al. Hyponatremia as a predictor of mortality in peritoneal dialysis patients. *Plos One* 2014; 9(10):e111373.

72. Yan MS, Cheng CJ, Wang HY, Yang CS, Peng SJ, Lin SH. Evaluating hyponatremia in non-diabetic uremic patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Inter* 2016; 36: 196-204.

73. Musso CG, Castaneda A, Giordani M, et al. Hyponatremia in kidney transplant patients: its pathophysiologic mechanisms. *Clin Kidney J* 2018; 11(4):581-585.

74. Golestaneh L, Neugarten J, Southern W, Kargoli F, Raff A. Improving the diagnostic workup of hyponatremia in the setting of kidney disease: a continuing medical education (CME) initiative. *Int Urol Nephrol* 2017; 49(3): 491-497.

Ερωτήσεις

1. Στα αρχόμενα στάδια ΧΝΝ πώς επηρεάζεται κατά κύριο λόγο η παραγωγή των ούρων στο νεφρικό σωληνάριο:

α) Μειώνεται η συμπτυκνωτική ικανότητα των ούρων;

β) Μειώνεται η αραιωτική ικανότητα των ούρων;

γ) $\alpha+\beta$;

δ) Κανένα από τα παραπάνω;

2. Σε ασθενείς με ΧΝΝ ποιος από τους παρακάτω παράγοντες ευνοεί την ανάπτυξη υπερνατρηαιμίας;

α) Μικρότερη ηλικία ασθενών;

β) Υψηλότερα επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR);

γ) Μεγαλύτερος δείκτης μάζας σώματος;

δ) Μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης;

3. Σε ασθενείς με ΧΝΝ ποια από τις παρακάτω διαταραχές δεν αυξάνει τη θνησιμότητα;

- α) Περιστασιακή (οξεία) υπονατριαιμία;
- β) Περιστασιακή (οξεία) υπερνατριαιμία;
- γ) Χρόνια υπονατριαιμία;
- δ) Χρόνια υπερνατριαιμία;

4. Σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση η ανάπτυξη υπονατριαιμίας ευνοείται από:

- α) Το υψηλότερο εκτιμώμενο ξηρό βάρος;
- β) Οι υψηλότεροι όγκοι υπερδιήθησης;
- γ) Τα υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης;
- δ) Τα υψηλότερα επίπεδα αλβουμίνης;

5. Σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ποιο από τα παρακάτω φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο το ισοζύγιο νατρίου:

- α) Η διαπερατότητα του φίλτρου;
- β) Η συγκέντρωση NaCl του διαλύματος;
- γ) Η συγκέντρωση διττανθρακικού νατρίου;
- δ) Η μέθοδος κάθαρσης

Απαντήσεις

- 1. α
- 2. γ
- 3. δ
- 4. β
- 5. β

Εκτίμηση του ισοζυγίου του ύδατος και των ηλεκτρολυτών σε άτομα με βαρύ διαρροϊκό σύνδρομο

Πλέρος Χρήστος,
Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Φυσιολογία εντερικής απορρόφησης και απέκκρισης
3. Ορισμοί-Κατηγοριοποίηση
4. Σύσταση κοπράνων
5. Υπογκαιμία
6. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
 - 6.1. Διαταραχές νατρίου
 - 6.2. Διαταραχές καλίου
 - 6.3. Διαταραχές μαγνησίου-Ασβεστίου-Φωσφόρου
7. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας
8. Συμπεράσματα
9. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Τα διαρροϊκά σύνδρομα λοιμώδους αιτιολογίας ευθύνονται για περίπου 1,8 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος στις αναπτυσσόμενες χώρες
- 7-8 L υγρών απεκκρίνονται καθημερινά κατά μήκος του εντερικού σωλήνα και τελικά αποβάλλονται από το ορθό περί τα 100-150 ml το 24ωρο
- Το αίτιο, τα συμπτώματα και η συννοσηρότητα του πάσχοντος καθορίζουν τη βαρύτητα και την κλινική σημασία ενός διαρροϊκού συνδρόμου
- Τα διαρροϊκά κόπρανα έχουν ωσμωτικότητα παρόμοια με αυτή του πλάσματος και υψηλή περιεκτικότητα σε ιόντα νατρίου, καλίου και διπτανθρακικών
- Βαριά διαρροϊκά σύνδρομα μπορούν να προκαλέσουν σημαντική υπογκαιμία, έως και shock
- Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις εκκρηκτικού τύπου διάρροιας με ημερήσια απώλεια υγρών έως και 20 L
- Οι συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε διαρροϊκά σύνδρομα είναι η υπονατρίαemia και η υποκαλιαemia
- Η απώλεια βάσεων διαμέσου του ΓΕΣ σε περίπτωση διάρροιας οδηγεί συχνά σε υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση
- Πρωταρχικό μέλημα στην αντιμετώπιση ενός ασθενή με διαρροϊκό σύνδρομο είναι η αποκατάσταση του ενδογειακού όγκου με ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα

1. Εισαγωγή

Κάθε χρόνο Παγκοσμίως, περισσότεροι από ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι εμφανίζουν ένα ή περισσότερα επεισόδια διαρροϊκού συνδρόμου. Τα οξέα λοιμώδους αιτιολογίας διαρροϊκά σύνδρομα ευθύνονται για περίπου 1,8 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος στις Αναπτυσσόμενες Χώρες, ιδίως σε βρέφη οικογενειών με συνθήκες διαβίωσης κατώτερες του ορίου της φτώχειας⁽¹⁾. Τα τελευταία 30 έτη, η έμφαση στα μέτρα υγιεινής και επεξεργασίας πόσιμου νερού σε συνδυασμό με την εξέλιξη ιατρικών θεραπευτικών και προληπτικών στρατηγικών, έχουν μειώσει σημαντικά τη θνησιμότητα σχετιζόμενη με διαρροϊκό σύνδρομο στις Αναπτυσσόμενες Χώρες. Δε συνέβη το ίδιο ωστόσο με την επίπτωση της νοσηρότητας του συνδρόμου, η οποία παρέμεινε σχετικά αμετάβλητη επιβαρύνοντας σημαντικά το κόστος των συστημάτων υγείας⁽²⁾. Τα άκρα του ηλικιακού φάσματος αποτελούν το πιο ευάλωτο τμήμα του πληθυσμού και στις Αναπτυσσόμενες Χώρες όπως οι ΗΠΑ, όπου το 83% των θανάτων σχετιζόμενων με διαρροϊκό σύνδρομο αφορά ασθενείς άνω των 65 ετών.

Η εκτίμηση του ισοζυγίου του ύδατος και των ηλεκτρολυτών αποτελεί πρώτιστο μέλημα στην κλινική εκτίμηση ενός ασθενή με διάρροια και καθοριστικό παράγοντα διαμόρφωσης της θεραπευτικής στρατηγικής και της τελικής έκβασης⁽³⁾. Μεταξύ των επιπλοκών ενός βαρέος διαρροϊκού συνδρόμου, οι διαταραχές του ύδατος και των ηλεκτρολυτών κατέχουν σημαντική θέση και συνήθως αποτελούν ένδειξη εισαγωγής στο νοσοκομείο. Αξίζει να τονιστεί ότι η αφυδάτωση-υπογκαιμία αποτελεί τη βασική αιτία θανάτου των ασθενών με χολέρα, μιας νόσου υπεύθυνης για πανδημίες στο παρελθόν και με σημαντική θνητότητα ακόμη και σήμερα στις Αναπτυσσόμενες Χώρες^(4,5).

2. Φυσιολογία εντερικής απορρόφησης και απέκκρισης

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, 7-8 L υγρών εκκρίνονται καθημερινά κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ) και αναμειγνύονται με τα εξωτερικώς προσλαμβανόμενα υγρά και στερεά τροφές. Η απορροφητική δραστηριότητα έχει ως αποτέλεσμα την προώθηση μόλις 1 L υγρών από τον τελικό ειλεό προς το τυφλό και τελικά την αποβολή 100-150 ml υγρών από το ορθό με την διαδικασία της αφόδευσης. Το παχύ έντερο διαθέτει αξιοσημείωτες λειτουργι-

κές εφεδρείες και υπό συνθήκες μπορεί να τετραπλασιάσει την συνήθη απορροφητική του ικανότητα (~0,8 L/24ωρο), εφόσον ο ρυθμός ροής του εντερικού περιεχομένου το επιτρέπει, αντισταθμίζοντας έως έναν βαθμό πιθανές διαταραχές απέκκρισης ή απορρόφησης σε ανώτερα τμήματα του ΓΕΣ^(1,6).

Το επιθήλιο του λεπτού εντέρου έχει λαχνωτή διάταξη μεγιστοποιώντας την επιφάνεια αλληλεπίδρασης με τον εντερικό «χυμό». Η απεκκριτική δραστηριότητα είναι εντονότερη στις κρύπτες που σχηματίζονται μεταξύ των λαχνών, ενώ η απορροφητική δραστηριότητα επιτελείται κατά κύριο λόγο στην επιφάνεια των λαχνών. Η διαφορετική πυκνότητα έκφρασης των ιοντικών μεταφορέων και διαύλων στα επιθηλιακά κύτταρα λαχνών και κρυπτών εξηγεί πιθανότατα και την λειτουργική διαφοροποίηση των συγκεκριμένων διαμερισμάτων, της οποίας ωστόσο η τελεολογική σημασία παραμένει αδιευκρίνιστη. Η απορροφητική ικανότητα του εντερικού επιθηλίου στηρίζεται, όπως και στο νεφρικό σωληνάριο, στη δραστηριότητα της αντλίας $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$), στη βασικοπλάγια επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων. Τα βασικά ιόντα που απεκκρίνονται στον αυλό του εντέρου είναι το Cl^- και το HCO_3^- . Βασικός δίαυλος απέκκρισης Cl^- είναι ο CFTR, του οποίου η δραστηριότητα δρα ρυθμιστικά στους λοιπούς μεταφορείς ιόντων⁽⁷⁾. Ο CFTR αποτελεί στόχο μικροβιακών τοξινών που προκαλούν εκκριτική διάρροια (λ.χ. χολέρα)⁽⁸⁾, ενώ μεταλλάξεις απώλειας λειτουργικότητάς του ευθύνονται για την εκδήλωση του συνδρόμου της κυστικής ίνωσης⁽⁹⁾. Το επιθήλιο του παχέος εντέρου διαθέτει κρύπτες αλλά στερείται λαχνών, και η διαδικασία απορρόφησης-απέκκρισης προσομοιάζει σε εκείνη του λεπτού εντέρου. Το τελικό τμήμα του παχέος εντέρου χαρακτηρίζεται από αυξημένη δυνατότητα απέκκρισης ιόντων K^+ , κάτι που αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με προχωρημένα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου⁽¹⁰⁾. Τέλος, η μετακίνηση του ύδατος κατά μήκος του εντερικού επιθηλίου γίνεται μέσω ώσμωσης ακολουθώντας διακυτταρικές και παρακυτταρικές οδούς.

Οι διαδικασίες απορρόφησης και απέκκρισης κατά μήκος του ΓΕΣ υπόκεινται σε πολύπαραγοντική ρύθμιση από τον οργανισμό. Το ακρωνύμιο MALPINES (Microbes-Autocrine-Luminal-Paracrine-Immune-Neural-Endocrine-Signals) συνοψίζει τους παράγοντες που συμμετέχουν στην ρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ απορρόφησης και απέκκρισης, καθώς και της κινητικότητας του εντέρου. Συνήθως τα στοιχεία των MALPINES επηρεάζουν τόσο την απορρόφηση, όσο και την απέκκριση ιόντων, αλλά προς αντίθετες κατευθύνσεις⁽⁷⁾.

3. Ορισμοί-Κατηγοριοποίηση

Ως διάρροια ορίζεται η αποβολή ασυνήθιστα ρευστών ή ασχημάτιστων κοπράνων με αυξημένη ημερήσια συχνότητα. Για ενήλικες με τυπική δίαιτα δυτικού τύπου, ημερήσια συνολική μάζα κοπράνων >200 gr ορίζεται επίσης ως διάρροια. Ο ορισμός βάσει του ποσοτικού προσδιορισμού της μάζας κοπράνων βοηθά στη διάκριση μεταξύ διάρροιας, ψευδοδιάρροιας και ακράτειας κοπράνων. Βασικός διαχωρισμός των διαρροϊκών συνδρόμων γίνεται ανάλογα με τη διάρκεια των συμπτωμάτων σε:

- οξύ διαρροϊκό σύνδρομο: < 2 εβδομάδες,
- εμμένον διαρροϊκό σύνδρομο: 2-4 εβδομάδες και
- χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο: > 4 εβδομάδες⁽¹⁾.

Περαιτέρω διαχωρισμός των διαφόρων τύπων διαρροϊκού συνδρόμου γίνεται βάσει της υφής των κοπράνων και της υποκείμενης παθοφυσιολογίας (Πίν. 1)⁽¹¹⁾.

| Τύπος | Μηχανισμός | Συχνότερα αίτια |
|-----------------------|--|---|
| Αιματηρή | Φλεγμονώδης-Εξιδρωματική | <i>Φλεγμονώδη</i> : N. Crohn, Ελκώδης κολίτιδα, Εκκολπωματίτιδα <i>Λοιμώδη</i> : Cl. difficile, Shigella, E. Coli, Yersinia, TB, Giardia, Cryptosporidium, Entamoeba, Cytomegalovirus κ.ά <i>Νεοπλασματικές νόσοι</i> : καρκίνωμα κόλου, λέμφωμα, λαχνωτό αδενοκαρκίνωμα <i>Ακτινική κολίτιδα</i> |
| Υδαρής | Εκκριτική Ωσμωτική Λειτουργική | Βακτηριακές ενδοτοξίνες (λ.χ. χολέρα), αλκοολισμός, δυσαπορρόφηση χολικών αλάτων Συγγενή σύνδρομα, N. Crohn, ενδοκρινικές διαταραχές (λ.χ. υπερθυρεοειδισμός) Φάρμακα (λ.χ. αντιβιοτικά, αντινεοπλασματικά) Μικροσκοπική κολίτιδα, νευροενδοκρινικοί όγκοι (λ.χ. γαστρίνωμα, VIPoma, καρκινοειδείς όγκοι) Μετεγχειρητική (λ.χ. γαστρεκτομή, χολοκυστεκτομή) Δυσαπορρόφηση υδατανθράκων, κοιλιοκάκη, ωσμωτικά καθαρτικά και αντιόξινα, μαννιτόλη, σορβιτόλη Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου |
| Λιπώδης (στεατόρροια) | Δυσαπορρόφηση | Παγκρεατική ανεπάρκεια, αμυλοείδωση, γαστρικό bypass, σύνδρομο βραχείου εντέρου, τροπικό sprue, v. Whipple |

Πίνακας 1: Ταξινόμηση διαρροϊκών συνδρόμων βάσει μορφολογικής σύστασης κοπράνων και παθοφυσιολογικού μηχανισμού.

Ο συνδυασμός του αιτίου, των συμπτωμάτων και της συννοσηρότητας

του πάσχοντος καθορίζουν την κλινική σημασία ενός διαρροϊκού συνδρόμου. Ως βαρύ χαρακτηρίζεται οποιοδήποτε διαρροϊκό σύνδρομο εμφανίζει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- περισσότερες από 6 κενώσεις ανά ημέρα,
- διάρκεια > 72 ώρες,
- φλεγμονώδης αντίδραση (λευκά >15.000/mm³, υψηλός πυρετός, εικόνα δυσεντερίας),
- μειωμένη αποβολή ούρων,
- μεγάλη ηλικία ασθενούς ή παρουσία συννοσηρότητας,
- λευκωματίνη <2,5 g/dl και
- ασθενής νοσηλεύμενος σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας⁽³⁾.

Πάσχοντες από βαρύ διαρροϊκό σύνδρομο κινδυνεύουν πρωτίστως από υπογκαιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Η αναγνώριση και η σωστή αντιμετώπιση των παραπάνω επιπλοκών αποτελούν τμήμα της αρχικής κλινικής εκτίμησης ενός ασθενή με βαρύ διαρροϊκό σύνδρομο, με καθοριστική σημασία για την τελική έκβαση.

4. Σύσταση κοπράνων

Η ωσμωτικότητα και περιεκτικότητα των κοπράνων σε ηλεκτρολύτες θα καθορίσει και τις επιπτώσεις ενός διαρροϊκού συνδρόμου στο ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών.

- τα φυσιολογικά κόπρανα έχουν σχετικά ουδέτερο pH⁽¹²⁾,
- οι βασικές διαλυμένες ουσίες στα κόπρανα είναι άλατα Na⁺ και K⁺. Η αθροιστική συγκέντρωση ιόντων Na⁺-K⁺ στα φυσιολογικά κόπρανα κυμαίνεται μεταξύ 130-150 mEq/L. Η συγκέντρωση άλλων κατιόντων, όπως Ca²⁺ και Mg²⁺, είναι πολύ χαμηλή^(6,13),
- τα βασικά ανιόντα των κοπράνων είναι οργανικά (οξικό, προπιονικό, βουτυρικό), με συγκεντρώσεις της τάξης των 80-90 mEq/L και παράγονται από το μικροβίωμα του εντέρου. Τα βασικά ανόργανα ανιόντα στα κόπρανα είναι το HCO₃⁻ (~30 mEq/L) και το Cl⁻ (10-20 mEq/L) και
- η ωσμωτικότητα των φυσιολογικών κοπράνων προσεγγίζει αυτή του ορού (~300 mOsm/kg H₂O)⁽⁷⁾.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι υπό φυσιολογικές συνθήκες ημε-

ρήσιες απώλειες ύδατος μέσω των κοπράνων είναι περίπου 100-150 ml. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η σχετικά υψηλή ωσμωτικότητα των κοπράνων να μη συνοδεύεται από σημαντικές απώλειες ηλεκτρολυτών ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ < 20 \text{ mEq}/24\omega\rho$)⁽¹²⁾.

Στα διάφορα διαρροϊκά σύνδρομα έχει βρεθεί ότι η ωσμωτικότητα των κοπράνων δεν μεταβάλλεται ουσιαστικά, συγκριτικά με τη φυσιολογική εντερική λειτουργία, με εξαίρεση την ωσμωτική διάρροια όπου η ωσμωτικότητα των κοπράνων μπορεί να φτάσει τα 410 mOsm/kg H_2O ^(6,12-16). Λόγω αυξημένου όγκου αποβαλλόμενων κοπράνων αυξάνονται οι απώλειες ύδατος, ηλεκτρολυτών και άλλων ωσμωτικά δραστικών μορίων που περιέχονται στα κόπρανα. Ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό πρόκλησης διαρροϊκού συνδρόμου, οι ωσμωτικά δραστικές ουσίες των κοπράνων μπορεί να είναι άλατα Na^+ , άλατα K^+ , άλατα Mg^{2+} , άλατα φωσφόρου, υδατάνθρακες (λ.χ. μαννιτόλη, σορβιτόλη, λακτουλόζη), προϊόντα μεταβολισμού του εντερικού μικροβιώματος (γαλακτικά, οξικά, προπιονικά, βουτυρικά ανιόντα κ.ά), μεγάλα συνθετικά μόρια όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη και διάφοροι συνδυασμοί τους⁽¹¹⁾. Η σύσταση των κοπράνων σε συνδυασμό με την σοβαρότητα της ενδεχόμενης υπογκαιμίας καθορίζει τελικά τις ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές που επιπλέκουν ένα διαρροϊκό σύνδρομο.

5. Υπογκαιμία

Δεδομένης της ισο-ωσμωτικότητας των διαρροϊκών κοπράνων σε σχέση με το πλάσμα, ένα βαρύ διαρροϊκό σύνδρομο μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπογκαιμία έως και shock. Σε περιπτώσεις εκκριτικής διάρροιας έχουν περιγραφεί απώλειες έως και 20 L/24ωρο⁽¹⁾. Η διάγνωση της υπογκαιμίας στηρίζεται στην εκτίμηση των ζωτικών σημείων του ασθενή (σφύξεις, αρτηριακή πίεση, πίεση σφυγμού, αναπνευστική συχνότητα, θερμοκρασία) και σε κλινικά ευρήματα που παραπέμπουν σε αφυδάτωση ή ιστική υποάρδευση (ορθοστατική υπόταση, αυξημένος χρόνος τριχοειδικής επαναπλήρωσης, μειωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα βλεννογόνων, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, ολιγουρία, ωχρότητα, περιφερική κυάνωση)⁽¹⁷⁾. Η αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου πρέπει να γίνεται με ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα, λαμβάνοντας υπόψη τις διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας και ηλεκτρολυτών του εκάστοτε ασθενή και να

τιτλοποιείται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση⁽¹⁸⁾. Ο αρχικός ρυθμός χορήγησης ενδοφλέβιων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων εξαρτάται από τη βαρύτητα της υπογκαιμίας και τη συννοσηρότητα του ασθενή. Οι Cieza και συν. σε μελέτη ασθενών με βαρύ διαρροϊκό σύνδρομο οφειλόμενο σε χολέρα, χρησιμοποίησαν ρυθμούς χορήγησης N/S 0,9% 50 ml/kgΣΒ/ώρα έως την επίτευξη επαρκούς διούρησης (>40 ml/ώρα)⁽¹⁹⁾. Μετά την αρχική αναζωογόνηση με ενδοφλέβια υγρά, ασθενείς με ικανοποιητικό επίπεδο συνείδησης που δεν εμφανίζουν ναυτία και εμέτους, πρέπει να ενυδατώνονται *per os* με ισότονα διαλύματα γλυκόζης και ηλεκτρολυτών. Όταν δεν συνυπάρχει δυσεντερικό σύνδρομο, κοιλιακό άλγος ή άλλα σημεία φλεγμονώδους αιτιολογίας διαρροϊκού συνδρόμου, η χρήση λοπεραμίδης (Imodium) μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη ύφεση των συμπτωμάτων, χωρίς όμως να επηρεάζει την τελική έκβαση και τη συνολική διάρκεια της νόσου⁽³⁾.

6. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

6.1. Διαταραχές νατρίου

Οι διαταραχές συγκέντρωσης του νατρίου αντικατοπτρίζουν διαταραχές του ισοζυγίου του ύδατος και αποτελούν συχνή επιπλοκή των διαφόρων διαρροϊκών συνδρόμων⁽²⁰⁾. Η ωσμωτικότητα και η τονικότητα των αποβαλλόμενων κοπράνων, η δυνατότητα πρόσληψης ύδατος και ο βαθμός της νεφρικής αντιρρόπησης καθορίζουν την εμφάνιση και την βαρύτητά τους.

Σε περιπτώσεις ωσμωτικής διάρροιας τα κόπρανα χαρακτηρίζονται από φυσιολογική ή υψηλή ωσμωτικότητα και χαμηλή τονικότητα συγκριτικά με το πλάσμα, με αποτέλεσμα να αντιπροσωπεύουν αυξημένη απέκκριση ελευθέρου ύδατος. Τέτοιου είδους διαρροϊκά σύνδρομα, όταν ο όγκος των αποβαλλόμενων κοπράνων είναι μεγάλος και οι πάσχοντες δεν έχουν την δυνατότητα αντίστοιχης αναπλήρωσης του αποβαλλόμενου ύδατος, οδηγούν σε εμφάνιση υπερνατριαιμίας^(6,13,21,22). Η υπερνατριαιμία δεν θεωρείται συχνή επιπλοκή της διάρροιας. Σε μελέτη των Soleimani και συν. όπου αξιολογήθηκαν οι διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών σε οξεία βαριά διαρροϊκά σύνδρομα, η επίπτωση της υπερνατριαιμίας ήταν 5,8%⁽²³⁾. Γενικότερα η εμφάνιση υπερνατριαιμίας είναι συχνή όταν οι ασθενείς δεν μπορούν να ανταποκριθούν επαρκώς στο αίσθημα της δίψας, όπως συμβαίνει σε καταστάσεις έκπτωσης του επιπέδου συνείδησης (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδο-

διο, σήψη κ.ά), γνωσιακών διαταραχών (άνοια, νοητική στέρωση κ.ά) και σε περιπτώσεις όπου η προσφορά ύδατος εξαρτάται από κάποιον φροντιστή (ηλικιωμένοι, νεογνά, βρέφη)⁽²⁰⁾.

Σε αντιδιαστολή με την υπερνατριαιμία, η υπονατριαιμία εμφανίζεται πολύ πιο συχνά και επιπλέκει το 67,8% των βαρέων διαρροϊκών συνδρόμων⁽²³⁾. Συνοδεύει την υπογκαιμία και εκφράζει αφενός την αδυναμία του πάσχοντος να αναπληρώσει τις αυξημένες απώλειες Na^+ και K^+ (ολικό ανταλλάξιμο Na^+) και αφετέρου την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης ως απάντηση στο υπογκαιμικό ερέθισμα. Η αντιμετώπιση των διαταραχών του Na^+ στοχεύει πρωτίστως στην αποκατάσταση του όγκου με ισότονα διαλύματα, η οποία ως επί το πλείστον αποκαθιστά πλήρως και την υπονατριαιμία που ενδεχομένως συνυπάρχει. Σε περιπτώσεις υπερνατριαιμίας, μετά την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, η συνέχιση της ενυδάτωσης πρέπει να γίνεται με υπότονα διαλύματα και στόχο τη διόρθωση της συγκέντρωσης του Na^+ κατά 5-6 mEq/24ωρο, έως την πλήρη αποκατάσταση της διαταραχής⁽²⁴⁻²⁶⁾.

6.2. Διαταραχές καλίου

Τα κόπρανα έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο, τόσο υπό φυσιολογικές συνθήκες (55-75 mEq/L), όσο και στην περίπτωση διάρροιας (15-80 mEq/L), ειδικά στις περιπτώσεις συγγενούς χλωριδόρροιας και λαχνωτού αδενώματος⁽⁶⁾. Οι Soleimani και συν. διαπίστωσαν την παρουσία υποκαλιαιμίας στο 33,88% των περιπτώσεων βαρέος διαρροϊκού συνδρόμου, όπου στις περισσότερες συνυπήρχε με οξεία νεφρική βλάβη⁽²³⁾. Η αναπλήρωση γίνεται με ταυτόχρονη χορήγηση παρεντερικών διαλυμάτων και τροφών ή συμπληρωμάτων υψηλής περιεκτικότητας καλίου, εφόσον ο ασθενής μπορεί να σιπαστεί με ασφάλεια. Συνήθως για το σκοπό αυτό ενδείκνυται η χορήγηση ισότονων διαλυμάτων υψηλής περιεκτικότητας σε κάλιο με συνυπολογισμό των συνεχιζόμενων απωλειών καλίου σε ούρα και κόπρανα. Πρέπει να τονιστεί ότι για τη διόρθωση της βαριάς υποκαλιαιμίας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται παρεντερικά διαλύματα γλυκόζης. Η ενδοφλέβια χορήγησης γλυκόζης θα οδηγήσει σε ανάλογη έκκριση ινσουλίνης, ενεργοποίηση της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ άσης και τελικά σε πιθανή επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υποκαλιαιμίας και σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης επικίνδυνων αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου. Η χορήγηση διαλυμάτων

KCl από περιφερική φλέβα συστήνεται να γίνεται σε ρυθμό που δεν ξεπερνά τα 20 mEq/ώρα και σε συγκεντρώσεις <60 mEq/L^(27,28). Υψηλότεροι ρυθμοί και συγκεντρώσεις χορήγησης έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις όπου για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται κεντρικοί φλεβοκαθετήρες και υπό συνθήκες αυξημένης φροντίδας και παρακολούθησης^(29,30). Σε περιπτώσεις μέτριας και σοβαρής υποκαλιαιμίας ($K^+ < 2,5-3$ mEq/L) επιβάλλεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό, συνήθως 3-4 φορές την ημέρα, έως ότου επιτευχθούν και επιβεβαιωθούν σε διαδοχικές μετρήσεις τιμές $K^+ > 3$ mEq/L.

6.3. Διαταραχές μαγνησίου-Ασβεστίου-Φωσφόρου

Το έντερο συμμετέχει στην ομοίωση των δισθενών κατιόντων και του φωσφόρου ρυθμίζοντας την απορρόφησή τους. Χρόνια σοβαρά διαρροϊκά σύνδρομα οδηγούν μέσω δυσαπορρόφησης, μεταξύ άλλων σημαντικών κλινικών και εργαστηριακών διαταραχών, σε σοβαρό έλλειμμα των προαναφερθέντων ηλεκτρολυτών⁽³¹⁾. Η παρουσία συνδρόμου δυσαπορρόφησης πρέπει να πιθανολογείται σε περιπτώσεις χρόνιων διαρροϊκών συνδρόμων με ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους. Τα εργαστηριακά ευρήματα, αν και δεν είναι παθογνωμονικά, θέτουν συνήθως εύκολα την υποψία δυσαπορρόφησης, καθότι διαπιστώνεται συχνά η συνύπαρξη πολλαπλών βιοχημικών διαταραχών όπως αναιμία, έλλειμμα σιδήρου - βιταμινών (B_{12} , 25-OH D_3)-φυλλικού οξέος, υποαλβουμιναιμία, υπασβεστιαιμία, υποφωσφαταιμία, υπομαγνησισαιμία. Η θεραπεία είναι αρχικά υποστηρικτική με αναπλήρωση των ελλειμμάτων και υποστήριξη της θρέψης, ακολουθούμενη από αιτιολογική διερεύνηση και κατάλληλη στοχευμένες παρεμβάσεις^(32,33).

7. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας

Οι διάφοροι τύποι διαρροϊκού συνδρόμου και ειδικά η εκκριτική διάρροια, συνοδεύονται από αυξημένες απώλειες διττανθρακικών μέσω του εντέρου (10-75 mEq/L). Η εκδήλωση οξεοβασικών διαταραχών σε καταστάσεις διάρροιας προϋποθέτει την αποβολή ικανής ποσότητας διαρροϊκών κοπράνων, ώστε η νεφρική αντιρρόπηση να καταστεί ανεπαρκής⁽⁶⁾. Εκτός της άμεσης αποβολής διττανθρακικών, η διάρροια οδηγεί και σε έμ-

μεση απώλεια βάσεων με τη μορφή των οργανικών ανιόντων που αποβάλλονται με τα κόπρανα (οξικό, προπιονικό, βουτυρικό), τα οποία με όρους οξεοβασικής θεωρίας ισοδυναμούν με αλκάλια, καθότι ο μεταβολισμός τους θα οδηγούσε σε δημιουργία διττανθρακικών ή κατανάλωση υδρογονοκατιόντων. Η υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση που επιπλέκει συνήθως τα διαρροϊκά σύνδρομα ανήκει από άποψη παθοφυσιολογίας στις οξέώσεις με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων. Σε περίπτωση που το ιστορικό ενός ασθενούς είναι ασαφές, ο υπολογισμός του χάσματος ανιόντων των ούρων θα βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση μεταξύ διάρροιας και νεφροσωληναριακών οξέσεων. Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερχλωραιμικής οξέωσης και της συνεπαγόμενης οξυαιμίας υπερκαλύπτονται συνήθως από αυτές της υπογκαιμίας, οι οποίες προηγούνται, και των οποίων η αντιμετώπιση προέχει. Διαρροϊκά σύνδρομα που οδηγούν σε shock συνοδεύονται από διπλή μεταβολική οξέωση, διότι συνυπάρχουν η υπερχλωραιμική οξέωση της διάρροιας και η γαλακτική οξέωση λόγω ιστικής υποαέρδευσης και συνεπαγόμενης υποξίας⁽³⁴⁾.

Στην περίπτωση του συνδρόμου της συγγενούς χλωριοδιάρροιας η οξεοβασική διαταραχή που συνοδεύει το διαρροϊκό σύνδρομο είναι η μεταβολική αλκάλωση. Πρόκειται για νόσο που ακολουθεί αυτοσωματικό υπολειπόμενο κληρονομικό πρότυπο, προκαλεί δυσλειτουργία του αντιμεταφορέα $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ κατά μήκος του εντερικού σωλήνα και εκδηλώνεται ως σοβαρή, εκκριτικού τύπου διάρροια, με βαριές ηλεκτρολυτικές διαταραχές και μεταβολική αλκάλωση. Η δυσλειτουργία του αντιμεταφορέα $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ επηρεάζει δευτερογενώς και τον αντιμεταφορέα Na^+/H^+ και οδηγεί σε σημαντικές απώλειες NaCl και ύδατος, υπογκαιμία, ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και μέγιστη νεφρική κατακράτηση Na^+ με συνεπαγόμενη αποβολή K^+ και H^+ . Η παρουσία πολυϋδραμνίου και διατεταμένων εντερικών ελίκων του εμβρύου κατά τον προγεννητικό έλεγχο θέτει την υπόνοια της νόσου, η οποία συνήθως διαγιγνώσκεται κατόπιν γονιδιακού ελέγχου στα πλαίσια διερεύνησης διαρροϊκού συνδρόμου κατά τη νεογνική ηλικία⁽³⁵⁾.

8. Συμπεράσματα

Η διάρροια συνοδεύεται μερικές φορές από βαριά κλινική εικόνα με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, ειδικά στις Αναπτυσσόμενες Χώρες.

Στις περισσότερες περιπτώσεις διαρροϊκών συνδρόμων τα κόπρανα έχουν ωσμωτικότητα παρόμοια με εκείνη του πλάσματος και η αποβολή μεγάλης ποσότητας διαρροϊκών κοπράνων μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπογκαιμία. Η σωστή εκτίμηση του ισοζυγίου του ύδατος και η αναζήτηση των πιθανών ηλεκτρολυτικών διαταραχών, βάσει της παθοφυσιολογίας των διαρροϊκών συνδρόμων, θέτουν τις βάσεις για την κατάλληλη αρχική αντιμετώπιση. Πρωταρχικό μέλημα του θεραπευτικού αλγόριθμου αποτελεί η έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου με ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα και η διόρθωση της υποκαλιαιμίας και υπονατριάιμίας που συχνά επιπλέκουν τα βαριά διαρροϊκά σύνδρομα.

9. Βιβλιογραφία

1. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: 20th ed. p.p. 259-67.
2. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(1): 12-20.
3. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med* 2014; 370(16): 1532-40.
4. Piarroux R, Faucher B. Cholera epidemics in 2010: respective roles of environment, strain changes, and human-driven dissemination. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 18(3): 231-8.
5. Cholera [Internet]. [cited 2022 Jun 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera>.
6. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *CJASN* 2008; 3(6): 1861-8.
7. Rao MC. Physiology of electrolyte transport in the gut: Implications for disease. *Compr Physiol* 2019; 9(3): 947-1023.
8. Ma T, Thiagarajah JR, Yang H, Sonawane ND, et al. Thiazolidinone CFTR inhibitor identified by high-throughput screening blocks cholera toxin-induced intestinal fluid secretion. *J Clin Invest* 2002; 110(11): 1651-8.
9. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? *Cells* 2021; 10(11): 2844.
10. Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev* 2002; 82(1):

245-89.

11. Corinaldesi R, Stanghellini V, Barbara G, Tomassetti P, De Giorgio R. Clinical approach to diarrhea. *Intern Emerg Med* 2012; 7 Suppl 3: S255-262.

12. Rose C, Parker A, Jefferson B, Cartmell E. The Characterization of feces and urine: A review of the literature to inform advanced treatment technology. *Crit Rev Environ Sci Technol* 2015; 45(17): 1827-79.

13. Steffer KJ, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. The practical value of comprehensive stool analysis in detecting the cause of idiopathic chronic diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41(3): 539-60.

14. Nishimuta M, Inoue N, Kodama N, et al. Moisture and mineral content of human feces--high fecal moisture is associated with increased sodium and decreased potassium content--. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006; 52(2): 121-6.

15. Ruz M, Solomons NW. Mineral excretion during acute, dehydrating diarrhea treated with oral rehydration therapy. *Pediatr Res* 1990; 27(2): 170-5.

16. Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, Fordtran JS. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose. *J Clin Invest* 1989; 84(4): 1056-62.

17. McGee S, Abernethy WB, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281(11): 1022-9.

18. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med* 2021; 49(11): e1063-143.

19. Cieza J, Sovero Y, Estremadoyro L, Dumler F. Electrolyte disturbances in elderly patients with severe diarrhea due to cholera. *JASN* 1995; 6(5): 1463-7.

20. Agrawal V, Agarwal M, Joshi SR, Ghosh AK. Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance. *J Assoc Physicians India*. 2008 Dec;56:956-64.

21. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995; 332(11): 725-9.

22. Allerton JP, Strom JA. Hypernatremia due to repeated doses of charcoal-sorbitol. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1991; 17(5): 581-4.

23. Soleimani A, Foroozanfard F, Tamadon MR. Evaluation of water and electrolytes disorders in severe acute diarrhea patients treated by WHO protocol in eight large hospitals in Tehran; a nephrology viewpoint. *J Ren Inj Prev* 2017; 6(2): 109-12.

24. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581-9.

25. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(20): 1493-9.

26. Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia. *CJASN* 2018; 13(4): 641-9.

27. Brenner & Rector's The Kidney. In: 11th ed. Elsevier, 2020. p.p. 550-64.

28. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339(7): 451-8.

29. Schaefer M, Link J, Hannemann L, Rudolph KH. Excessive hypokalemia and hyperkalemia following head injury. *Intensive Care Med* 1995; 21(3): 235-7.

30. Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med* 1990; 150(3): 613-7.

31. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2021; 160(1): 63-75.

32. Hylander E, Jarnum S, Nielsen K. Calcium treatment of enteric hyperoxaluria after jejunioileal bypass for morbid obesity. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15(3): 349-52.

33. Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(5): 660-9.

34. Halperin ML, Kamel K.S. Fluid, Electrolyte, and acid-base physiology. In: 5th ed. Elsevier, 2017; p.p. 68-97.

35. Gils C, Eckhardt MC, Nielsen PE, Nybo M. Congenital chloride diarrhea: Diagnosis by easy-accessible chloride measurement in feces. *Case Rep Pediatr* 2016; 2016: 2519498.

Ερωτήσεις

1. Ποιο τμήμα του εντέρου έχει τη μεγαλύτερη δυνατότητα απέκκρισης καλίου;

- α) Η νήστιδα;
- β) Ο τελικός ειλεός;
- γ) Το ανιόν και εγκάρσιο κόλο;
- δ) Το σιγμοειδές και το ορθό;

2. Πόση είναι η ωσμωτικότητα των κοπράνων σε περιπτώσεις εκκριτικής διάρροιας;

- α) 100-150 mOsm/kg H₂O;
- β) 250-300 mOsm/kg H₂O;
- γ) 400-450 mOsm/kg H₂O;
- δ) 550-600 mOsm/kg H₂O;

3. Ποια από τις παρακάτω ηλεκτρολυτικές διαταραχές παρατηρείται συχνότερα σε διαρροϊκά σύνδρομα;

- α) Υποκαλιαιμία;
- β) Υπερνατριαιμία;
- γ) Υπομαγνησiaiμία;
- δ) Υπερασβεστιαiμία;
- ε) Υποφωσφαταιμία;

4. Ποιος είναι ο μέγιστος επιτρεπτός ρυθμός χορήγησης καλίου ενδοφλεβίως;

- α) 10 mEq/ώρα;
- β) 20 mEq/ώρα;
- γ) 30 mEq/ώρα;
- δ) 40 mEq/ώρα;

5. Ποιο από τα παρακάτω συμβάλει στην εκδήλωση υπερχλωραιμικής οξέωσης σε περιπτώσεις διάρροιας;

- α) Η αποβολή NaCl;
- β) Η δυσαπορρόφηση βιταμίνης D;
- γ) Η αποβολή οργανικών ανιόντων (βουτυρικό, οξικό κ.ά) που παράγονται

από το μικροβίωμα του εντέρου;
δ) Η σοβαρή αφυδάτωση;

Απαντήσεις

1. α
2. γ
3. δ
4. β
5. β

Η χρήση των βαπτανών στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στην κλινική πράξη (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, βαριά πάσχοντες)

Κίτσος Αθανάσιος,
Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ταξινόμηση της υπονατριαιμίας
3. Έκκριση και μηχανισμοί δράσης της αργινίνης-βαζοπρεσίνης (AVP)
4. Ανταγωνιστές υποδοχέων AVP
 - 4.1. Αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών υποδοχέων AVP στη διόρθωση της υπονατριαιμίας
 - 4.2. Περιορισμοί στη χρήση των ανταγωνιστών υποδοχέων AVP
5. Η θέση των βαπτανών στην θεραπεία της υπονατριαιμίας σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες
6. Υπονατριαιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια
 - 6.1. Ενδείξεις θεραπείας υπονατριαιμίας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια
 - 6.2. Ο ρόλος των βαπτανών στη θεραπεία της υπονατριαιμίας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια
7. Υπονατριαιμία σε ασθενείς με κίρρωση
 - 7.1. Ενδείξεις θεραπείας υπονατριαιμίας σε κίρρωση-Θεραπευτικοί στόχοι
 - 7.2. Ο ρόλος των βαπτανών στη θεραπεία της υπονατριαιμίας ασθενών με κίρρωση
8. Υπονατριαιμία σε βαριά πάσχοντες ασθενείς-Υπονατριαιμία στη μονάδα εντατικής θεραπείας
 - 8.1. Ο ρόλος των βαπτανών στη θεραπεία της υπονατριαιμίας σε βαριά πάσχοντες
9. Συμπεράσματα
10. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στην κλινική πράξη και η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεσή της
- Οι ανταγωνιστές υποδοχέων της ADH είναι μη πεπτιδικά μόρια που αναστέλλουν τη σύνδεσή της με έναν ή περισσότερους από τους υποδοχείς της και έχουν

μελετηθεί στην αντιμετώπιση της υπονατρίαμίας, αλλά και ως διουρητικά σε οιδηματικές καταστάσεις

- Παρά την αποτελεσματικότητα των βαπτανών στην αύξηση των επιπέδων του νατρίου, η ηπατοτοξικότητα, η απότομη διόρθωση του νατρίου, η περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε οξεία συμπτωματική υπονατρίαμια και το αυξημένο κόστος είναι παράγοντες που περιορίζουν τη χρήση τους στην κλινική πράξη

- Η υπονατρίαμια στην καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται έως και στο 27% των περιπτώσεων

- Η θεραπεία της υπονατρίαμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να περιορίζεται στους συμπτωματικούς ασθενείς και σε επίπεδα νατρίου ορού <120-125 mEq/L

- Οι βαπτάνες έχουν βραχυχρόνια οφέλη στη θεραπεία της υπονατρίαμίας που σχετίζεται με καρδιακή ανεπάρκεια

- Υπονατρίαμια οριζόμενη ως νάτριο ορού <135 mEq/L απαντά σε έναν στους δύο ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη. Η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με βαριά συμπτωματολογία ή που πρόκειται να λάβουν ηπατικό μόσχευμα τις επόμενες ημέρες

- Η θεραπεία με βαπτάνες ασθενών με κίρρωση και υπονατρίαμια οδήγησε σε αύξηση της διούρησης, αποβολή ύδατος ελευθέρου ηλεκτρολυτών και βελτίωση της υπονατρίαμίας, ωστόσο έλλειμμα διαπιστώνεται στην αξιολόγηση της ασφάλειας

- Στους νοσηλεύμενους ασθενείς, η υπονατρίαμια είναι η συχνότερα εμφανιζόμενη ηλεκτρολυτική διαταραχή στη ΜΕΘ. Η στέρση ύδατος είναι συχνά δύσκολο να εφαρμοστεί, καθώς η χορήγηση ενδοφλεβίως αντιβιοτικών και παρεντερικής διατροφής είναι ζωτικής σημασίας

- Οι βαπτάνες δεν έχουν θέση στην αγωγή σε βαριά πάσχοντες με υπογκαιμία, υποθυρεοειδισμό ή φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια. Κοινός τόπος των κατευθυντήριων οδηγιών είναι και η αποφυγή τους σε υπονατρίαμια με βαριά νευρολογική συμπτωματολογία

- Η χορήγηση των βαπτανών σε SIADH (που αποτελεί συχνή αιτία υπονατρίαμίας σε ΜΕΘ) απουσία συμπτωμάτων, θα μπορούσε να είναι μία λογική προσέγγιση. Ωστόσο λείπουν ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα για να στηρίξουν την επιλογή αυτή

1. Εισαγωγή

Η υπονατρίαμια (Na^+ ορού <135 mEq/L) είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στην κλινική πράξη και με ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση σε ηλικιωμένους, νοσηλεύμενους και τρόφιμους ιδρυμάτων. Η παρουσία της σε έδαφος χρόνιων νοσημάτων όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης θνησιμότητας και νοσηρότητας. Παρά την συχνότητα της διαταραχής, η ασφαλής και αξιόπιστη αντιμετώπισή της δεν είναι ο κανόνας καθώς οι περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίζονται για υπονατρίαμια στο νοσοκομείο εξέρχονται με χαμηλό νάτριο ορού⁽¹⁾.

Η υπονατριαιμία δεν συνιστά νόσο αλλά είναι το αποτέλεσμα διαταραχής στην ομοιόσταση του ύδατος. Η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) ή αργινίνη βαζοπρεσσίνη (AVP), ένα πολυπεπτίδιο που συντίθεται στον υποθάλαμο και εκκρίνεται από την οπίσθια υπόφυση, έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση των περισσότερων υπονατριαιμικών διαταραχών. Επόμενο ήταν η αναζήτηση αναστολέων της δράσης της για την αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών, οπότε η ανάπτυξη και έγκριση στις αρχές της χιλιετίας των ανταγωνιστών υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης ή βαπτανών θεωρήθηκε ορόσημο στην αντιμετώπιση των διαταραχών του νατρίου.

2. Ταξινόμηση της υπονατριαιμίας

Η υπονατριαιμία είναι μία ετερογενής διαταραχή και η ταξινόμησή της είναι κοινή πρακτική των κατευθυντήριων οδηγιών που βρίσκονται σε ισχύ, ώστε να κατευθύνει τη διάγνωση, αλλά και την κατά περίπτωση θεραπευτική αντιμετώπισή της. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται, όπως παρατίθενται στον πίνακα 1, είναι η βαρύτητα, η χρονιότητα, η παρουσία ή μη συμπτωμάτων, η κατάσταση του όγκου και η τονικότητα.

Όπως διαπιστώνει κανείς από την παράθεση των κριτηρίων, είναι συχνά δύσκολο να χαρακτηριστεί επαρκώς η διαταραχή στην κλινική πράξη. Ο χρόνος εγκατάστασης είναι συχνά άγνωστος, η εκτίμηση της κατάστασης όγκου μη ειδική και ενδεχομένως, ο προσδιορισμός της ωσμωτικότητας μη διαθέσιμος. Επιπρόσθετα η διαταραχή δεν εμφανίζεται *per se*, αλλά ως επιπλοκή κάποιου υποκείμενου νοσήματος. Τα στοιχεία αυτά δυσκολεύουν σημαντικά τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση και επιπρόσθετα την εκπόνηση αντίστοιχων μελετών.

| Κατάταξη | Κριτήριο | Περιορισμοί στην κλινική πράξη |
|---|---------------------------------------|--|
| Μέτρια (125-129 mEq/L) ή Έκδηλη/Σοβαρή (<125 mEq/L) | Νάτριο ορού | Η βαρύτητα των συμπτωμάτων δεν είναι πάντοτε ανάλογη του βαθμού υπονατριαιμίας |
| Οξεία ή χρόνια | Οξεία όταν αναπτύσσεται <48 ωρών | Ο χρόνος εμφάνισης συχνά δεν είναι γνωστός |
| Συμπτωματική ή μη | Παρουσία συμπτωμάτων | Μη ειδικά συμπτώματα. Η χρόνια υπονατριαιμία είναι συχνά ασυμπτωματική |
| Υπότονη Ισότονη Υπέρτονη | Ωσμωτικότητα ορού | Μετρήσιμα και μη δραστικά ωσμώλια (ουρία, αιθανόλη κ.ά) |
| Υπογκαιμία Ευογκαιμία Υπερογκαιμία | Κλινική εκτίμηση της κατάστασης όγκου | Η κλινική εκτίμηση της κατάστασης όγκου έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα |

Πίνακας 1: Ταξινόμηση υπονατριαιμίας βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών⁽²⁾

3. Έκκριση και μηχανισμοί δράσης της αργινίνης-βαζοπρεσσίνης

Η AVP συντίθεται στους υπεροπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου ως πρόδρομο μόριο (pre-pro-AVP) που υφίσταται πρωτεόλυση αποδίδοντας την βαζοπρεσσίνη, την νευροφυσίνη-II (neurophysin-II) και την κοπεπτίνη (copeptin). Τα τρία μόρια αποθηκεύονται σε εκκριτικά κυστίδια στην οπίσθια υπόφυση και απελευθερώνονται μετά από ωσμωτικά ή μη ωσμωτικά ερεθίσματα. Στα μεν ωσμωτικά ερεθίσματα η αύξηση της τονικότητας του εξωκυττάριου υγρού από την συσσώρευση δραστικών ωσμωλίων οδηγεί σε έξοδο ύδατος από τα κύτταρα. Τα κύτταρα του υποθαλάμου είναι ευαίσθητα σε πολύ μικρές μεταβολές της τονικότητας (1%) και λειτουργούν ως ωσμωϋποδοχείς οδηγώντας σε έκκριση ADH (ο ουδός έκκρισης ADH είναι περίπου 280-290 mOsm/kg H₂O). Τα μη ωσμωτικά ερεθίσματα αφορούν σε μείωση του δραστικού όγκου αίματος (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, έμετοι) και μέσω των τασεοϋποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου οδηγούν σε έκκριση ADH σε πολύ υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με την υπερωσμωτικότητα (αν και είναι αναγκαία σημαντική μείωση του δραστικού όγκου αίματος). Μη ωσμωτικά ερεθίσματα είναι επίσης η ναυτία, ο μετεγχειρητικός πόνος, η κύηση και η φρουκτόζη. Η κοπεπτίνη (copeptin) είναι σταθερότερο και ευκολότερα μετρήσιμο μόριο, εκκρίνεται

σε παρόμοια επίπεδα και ερεθίσματα (ουδός $282 \pm 4,3$ mOsm/kg H_2O) με την ADH, συνιστά επομένως έναν αξιόπιστο έμμεσο δείκτη της τελευταίας. Αύξηση επιπέδων της κοπεπτίνης απαντούν σε μεταβολικό σύνδρομο και ΧΝΝ⁽³⁾.

Απρόσφορη έκκριση βαζοπρεσσίνης μπορεί να εμφανιστεί σε έκτοπη παραγωγή (μικροκυτταρικός καρκίνος πνευμόνων, νευροβλάστωμα) ή συχνότερα, σε επίδραση της υποκείμενης νόσου ή φαρμάκου στους ωσμω-ποδοχείς. Ο υποκορτιζολισμός αυξάνει την έκκριση βαζοπρεσσίνης καθώς φυσιολογικά η κορτικοτροπίνη (CRH) την καταστέλλει. Σπάνια η πρωτοπαθής και δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί να μιμείται SIADH⁽²⁾.

Οι βιολογικές δράσεις της βαζοπρεσσίνης ασκούνται μέσω των υποδοχέων V_{1a} , V_{1b} και V_2 (Πιν. 2).

| Υποδοχέας | Εντόπιση | Λειτουργία |
|-----------|---|--|
| V_{1a} | Λείοι μύες αγγείων | Αγγειοσύσπαση |
| | Αιμοπετάλια | Συσσώρευση |
| | Ηπατοκύτταρα | Γλυκογονόλυση |
| | Μυομήτριο | Σύσπαση |
| V_{1b} | Πρόσθια υπόφυση | ACTH έκκριση |
| V_2 | Αθροιστικός πόρος-βασικοπλάγια μεμβράνη | Επαναρρόφηση ύδατος |
| | Αγγειακό ενδοθήλιο | Απελευθέρωση von Willebrand -factor VIII |
| | Λείοι μύες αγγείων | Αγγειοδιαστολή |

Πίνακας 2: Εντόπιση και λειτουργία υποδοχέων AVP⁽⁴⁾

Η αντιδιουρητική δράση επιτυγχάνεται μέσω των V_2 -υποδοχέων. Σε καταστάσεις αυξημένης τονικότητας η AVP ενεργοποιεί τον υποδοχέα της στην βασικοπλάγια επιφάνεια των θεμελίων κυττάρων του αθροιστικού πόρου διεγείροντας το μονοπάτι της αδενυλικής κυκλάσης c-AMP. Τελικό αποτέλεσμα είναι η αυξημένη έκφραση διαύλων ύδατος ή υδατοπορινών τύπου 2 (AQP2) και η μετακίνησή τους στην αυλική μεμβράνη του σωληναριακού κυττάρου. Μέσω των AQP2 επιτυγχάνεται επαναρρόφηση ύδατος από τον αυλό προς τον υπερωσμωτικό διάμεσο χώρο της μυελώδους μούρας, με αποτέλεσμα τη συμπύκνωση των ούρων και την επαναφορά της τονικότητας του ορού.

Φυσιολογικά η υποτονικότητα καταστέλλει την έκκριση ADH, επομένως

σε περιπτώσεις μη ωσμωτικής ή απρόσφορης έκκρισης ADH η επαναρρόφηση ύδατος θα οδηγήσει σε υπονατριαιμία. Μη ωσμωτική έκκριση βαζοπρεσίνης διαπιστώθηκε στο 97% των ασθενών με υπονατριαιμία.

4. Ανταγωνιστές υποδοχέων AVP

Οι ανταγωνιστές υποδοχέων AVP (βαπτάνες) είναι μη πεπτιδικά μόρια που αναστέλλουν έναν ή περισσότερους από τους υποδοχείς V_{1a} , V_{1b} και V_2 . Ο προτεινόμενος μοριακός μηχανισμός είναι ότι διεισδύουν βαθύτερα στο θύλακα του υποδοχέα και έχοντας μεγαλύτερη της AVP συνάφεια, συνδέονται με αυτόν χωρίς όμως να προκαλούν ενεργοποίησή του⁽⁵⁾. Οι ανταγωνιστές του V_2 υποδοχέα της AVP στον αθροιστικό πόρο οδηγούν σε αναστολή έκφρασης AQP2 στην αυλική επιφάνεια του σωληναριακού κυττάρου, με τελικό αποτέλεσμα την αποβολή ύδατος ελευθέρου ηλεκτρολυτών. Για το λόγο αυτό αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως «aquaretics». Με δεδομένη την ιδιότητά τους αυτή, έχουν μελετηθεί στην αντιμετώπιση της ευογκαιμικής ή υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας, αλλά και ως διουρητικά σε οιδηματώδεις καταστάσεις (κίρρωση και καρδιακή ανεπάρκεια). Επιπρόσθετα, με δεδομένο το ρόλο του cAMP στην αύξηση του μεγέθους των κύστεων και στην κυτταρική υπερπλασία, οι βαπτάνες έχουν δοκιμαστεί και λάβει ένδειξη στη θεραπεία της αυτοσωματικής με τον επικρατούντα χαρακτήρα πολυκυστικής νόσου των νεφρών (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease-ADPKD).

Οι φαρμακευτικές ουσίες της κατηγορίας που έχουν αναπτυχθεί παρατίθενται στον πίνακα 3. Η τολβαπτάνη είναι το πρώτο μόριο της ομάδας που έλαβε έγκριση από τον FDA το 2009, για την αντιμετώπιση κλινικά σημαντικής ευογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας. Η δράση της επιτυγχάνεται μέσω της εκλεκτικής σύνδεσης με τους V_2 -υποδοχείς στον αθροιστικό πόρο, για τους οποίους έχει συνάφεια 1,8 φορές μεγαλύτερη αυτής της AVP. Η κονιβαπτάνη είναι μη εκλεκτικός V_1/V_2 ανταγωνιστής με διπλάσια της τολβαπτάνη συνάφεια για τους V_1 -υποδοχείς, ενώ η δεύτερη έχει 2,5 φορές μεγαλύτερη της κονιβαπτάνη συνάφεια σύνδεσης με τους V_2 .

| Δραστική Ουσία | Εμπορική Ονομασία | Υποδοχέας | Οδός Χορήγησης | Ενδείξεις ¹ |
|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------|---|
| Κονιβαππάνη (YM-087) | Vaprisol | V _{1a} + V ₂ | IV | Υπονατριαιμία υπερογκαιμική-ευογκαιμική (SIADH) Έκδηλη-ανθεκτική υπονατριαιμία καρδιακής ανεπάρκειας(off-label) |
| Τολβαππάνη (OPC 41-061) | Samsca, Jinarque, Jinarc | V ₂ | PO | ADPKD (Jinarque/Jinarc) Υπονατριαιμία υπερογκαιμική-ευογκαιμική συμπτωματική και ανθεκτική στην στέρση ύδατος. Περιλαμβάνονται KA-SIADH (Samsca) |
| Λιξιβαππάνη (VPA-985) | | V ₂ | PO | |
| Σαταβαππάνη (SR-121463) | Aquilda | V ₂ | PO | |

¹Με βάση την έγκριση που έχει δοθεί από τον FDA. Η τολβαππάνη έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA) για την θεραπεία της υπονατριαιμίας σε SIADH και για την επιβράδυνση του σχηματισμού κύστεων και εξέλιξης ΧΝΝ σε ADPKD

Πίνακας 3: Μηχανισμός δράσης, οδός χορήγησης και ενδείξεις βαπτανών

Ο χρόνος ημιζωής είναι παρόμοιος (6-10 ώρες) και για τα δύο φάρμακα. Εμφανίζουν υψηλή σύνδεση με πρωτεΐνες και μεταβολίζονται στο ισοένζυμο CYP3A4 του ήπατος με την κονιβαππάνη να αποτελεί ισχυρό αναστολέα του. Έχουν <5% νεφρική απέκκριση. Δεν είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σταδίου 4-5. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αυξημένη αποβολή ούρων, ναυτία, δυσκολιότητα, ξηροστομία, η απότομη διόρθωση νατρίου και ηπατική βλάβη.

4.1. Αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών υποδοχέων AVP στη διόρθωση της υπονατριαιμίας

Η αποτελεσματικότητα των βαπτανών στην αύξηση του νατρίου του ορού σε ενδοноσοκομειακούς ή εξωνοσοκομειακούς ασθενείς έχει τεκμηριωθεί από αρκετές διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες θα γίνει αναφορά αναλυτικότερα σε επόμενες ενότητες. Γενικά, οι περισσότεροι ασθενείς που συμμετείχαν είχαν ήπια ή καθόλου συμπτώματα, ήπια ή μέτρια υπονατριαιμία (μέση συγκέντρωση νατρίου ορού 127-131 mEq/L), ενώ η μέση αύξηση του νατρίου που επιτεύχθηκε ήταν μικρή σε σχέση με

το εικονικό φάρμακο (1-5 mEq/L).

4.2. Περιορισμοί στη χρήση των ανταγωνιστών υποδοχέων AVP

Παρά την αποτελεσματικότητα των βαπτανών στην αύξηση των επιπέδων του νατρίου προέκυψαν και αρκετοί περιορισμοί στη χρήση τους λόγω:

- Πρόκλησης ηπατική βλάβης. Η αύξηση των ηπατικών ενζύμων των ατόμων που λάμβαναν τολβαπτάνη καταγράφηκε σε πολυκεντρική μελέτη για την επίδραση του φαρμάκου στην εξέλιξη της ΧΝΝ σε ADPKD (TEMPO 3:4)^(6,7). Αύξηση ηπατικών ενζύμων κατά >2,5 φορές της τιμής βάσης διαπιστώθηκε συχνότερα σε ασθενείς υπό αγωγή με τολβαπτάνη, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Βασιζόμενη σε αυτά τα ευρήματα η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (US Food and Drug Administration-FDA) αποφάσισε τον περιορισμό της διάρκειας θεραπείας με τολβαπτάνη για διάστημα όχι μεγαλύτερο των 30 ημερών και συνέστησε την αντένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με ηπατική νόσο (της κίρρωσης συμπεριλαμβανομένης) με το ενδεχόμενο να προκληθεί ηπατική ανεπάρκεια ή και θάνατος⁽⁸⁾.
- Πρόκλησης απότομης διόρθωσης νατρίου που μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη. Στη μελέτη SALT μόνο 1,8% παρουσίασαν αύξηση νατρίου ορού μεγαλύτερη των 12 mEq/L⁽⁹⁾. Ωστόσο, αφενός οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν επίπεδα νατρίου >130 mEq/L, αφετέρου τα όρια διόρθωσης σήμερα είναι αυστηρότερα. Βάσει των Ευρωπαϊκών Οδηγιών συστήνεται η αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου ορού να μην υπερβαίνει τα 10 mEq/L κατά το πρώτο 24ωρο και ακολούθως τα 8 mEq/L ανά 24ωρο, μέχρις ότου επιτευχθεί συγκέντρωση νατρίου στον ορό 130 mEq/L (οι αντίστοιχοι στόχοι των Αμερικανικών οδηγιών είναι 4-6 mEq/L και όχι πάνω από 8 mEq/L το 24ωρο). Επομένως ο κίνδυνος εμφάνισης ωσμωτικής απομυελίνωσης δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια με τα δεδομένα της SALT. Για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η νοσηλεία των ασθενών σε έναρξη ή επανέναρξη θεραπείας με τολβαπτάνη (η κονιβαπτάνη χορηγείται μόνο ενδοφλεβίως).
- Αυξημένης δίψας που προκαλούν, η οποία μπορεί να αμβλύνει την θεραπευτική ανταπόκριση⁽⁹⁾.

- Αυξημένου κόστους.
- Περιορισμένων δεδομένων για την αποτελεσματικότητα σε οξεία υπονατρίαμια. Ειδικά η τολβαπτάνη δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της οξείας υπονατρίαμιας με νευρολογική σημειολογία, καθώς οι περισσότερες μελέτες στις οποίες βασίστηκε η έγκριση του φαρμάκου απέκλεισαν τους ασθενείς με $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/L}$. Για την κονιβαπτάνη επίσης δεν συστήνεται η χρήση σε οξεία υπονατρίαμια, ενδεχομένως όμως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ανθεκτικό SIADH σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, σε βαριά συμπτωματολογία και ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό σε μέτρια.

5. Η θέση των βαπτανών στη θεραπεία της υπονατρίαμιας σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες

Από τις διαθέσιμες Κατευθυντήριες Οδηγίες, ξεχωρίζουν δύο. Τις πρώτες εκπόνησε και εξέδωσε το 2013 ομάδα ειδικών (αναφέρονται και ως Αμερικανικές οδηγίες) που χρηματοδοτήθηκε και από την εταιρεία που παράγει την τολβαπτάνη⁽¹⁰⁾, ενώ οι δεύτερες εκδόθηκαν την επόμενη χρονιά υπό την αιγίδα των Ευρωπαϊκών Οδηγιών Κλινικής Πρακτικής στη Νεφρολογία (ERBP) και εκπονήθηκαν από τρεις Ιατρικές Εταιρείες [Ευρωπαϊκή Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας (ESICM), Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ενδοκρινολογίας (ESE) και Ευρωπαϊκή Εταιρεία Νεφρολογίας, Εξωνεφρικής Κάθαρσης και Μεταμόσχευσης (ERA-EDTA)], με ειδικό ενδιαφέρον για την υπονατρίαμια χωρίς χρηματοδότηση από την φαρμακοβιομηχανία⁽¹¹⁾.

Οι Ευρωπαϊκές Οδηγίες δεν συστήνουν τη χρήση σε ασθενείς με SIADH και συστήνουν αποφυγή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ανάγκη για θεραπεία με στέρσηση ύδατος και ουρία. Η ομάδα ειδικών από τις ΗΠΑ αντίθετα συστήνει χορήγηση σε SIADH όταν έχει αποτύχει η στέρσηση ύδατος και θεωρούν ότι αποτελούν θεραπευτική επιλογή σε καρδιακή ανεπάρκεια μαζί με τη χορήγηση διουρητικών.

| Ταξινόμηση υπονατριαιμίας | Expert panel Recommendation ⁽¹⁰⁾ | ERBP Guidelines ⁽¹¹⁾ |
|--|--|--|
| Οξεία ή συμπτωματική υπονατριαιμία <ul style="list-style-type: none"> • Μέτριας βαρύτητας συμπτωματολογία⁽¹⁾ • Σοβαρή συμπτωματολογία⁽²⁾ | Συνεχής έγχυση 3% NaCl (0,5-2 ml/kgΣΒ/ώρα) Bolus 100 ml 3% NaCl σε 10 min-Χ3 αν αναγκαίο | Bolus 150 ml 3% NaCl σε 20 min άπαξ Bolus 150 ml 3% NaCl σε 20 min-επανάληψη έως αύξηση Na ⁺ ορού κατά 5 mEq/L |
| Χρόνια υπονατριαιμία SIADH | Στέρηση υγρών (1 ^η επιλογή) Δεμεκλοκυκλίνη, ουρία, βαπτάνες (2 ^η επιλογή) | Στέρηση υγρών (1 ^η επιλογή) Ουρία ή διουρητικά αγκύλης + NaCl από το στόμα (2 ^η επιλογή) Αποφυγή λιθίου -δεμεκλοκυκλίνης Αποφυγή ⁽³⁾ ή μη σύσταση ⁽⁴⁾ βαπτανών |
| Υπογκαιμική υπονατριαιμία | N/S 0,9% | N/S 0,9% ή ισορροπημένα κρυσταλλοειδή |
| Υπερογκαιμική υπονατριαιμία | Στέρηση υγρών βαπτάνες | Στέρηση υγρών Αποφυγή βαπτανών |

¹Μέτριας βαρύτητας συμπτωματολογία: Ναυτία χωρίς εμέτους, σύγχυση, κεφαλαγία
²Σοβαρή συμπτωματολογία: Έμετοι καρδιοαναπνευστική δυσχέρεια, παθολογική και έντονη υπνηλία, σπασμοί, κώμα (Κλίμακα Γλασκόβης ≤8)
³Αποφυγή σε Na⁺<125 mEq/L
⁴Μη σύσταση Na⁺<130 mEq/L

Πίνακας 4: Η θεραπεία της υπονατριαιμίας βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών⁽⁵⁾

6. Υπονατριαιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η υπονατριαιμία είναι συχνή σε καρδιακή ανεπάρκεια και μπορεί να εμφανιστεί έως και στο 27% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο με τη διάγνωση αυτή⁽¹²⁾. Η καρδιακή ανεπάρκεια, είτε με μειωμένο, είτε με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, διαταράσσει την νεφρική αποβολή ύδατος διαμέσου της αύξησης των επιπέδων ADH. Η μείωση της καρδιακής παροχής και του δραστικού όγκου αίματος ή του δραστικού όγκου κυκλοφορίας αρτηριακού αίματος (παρά τον αυξημένο εξωκυττάριο όγκο), οδηγεί μέσω των αρτηριακών τασεοϋποδοχέων σε μη ωσμωτική διέγερση έκκρισης βαζοπρεσίνης. Άλλα αίτια υπονατριαιμίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι η διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) και η επακόλουθη πρόκληση δίψας (από την αγγειοτενσίνη), η λήψη διουρητικών (κυρίως θειαζιδικών) και η προχωρημένη νεφρική νόσος⁽¹²⁾.

Η νευροχυμική απάντηση γενικά σχετίζεται με τον βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας κατά New York Heart Association (NYHA) και το κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας (LVEF)⁽¹³⁾ και επομένως ο βαθμός υπονατριαιμίας συμβαδίζει με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας καθιστώντας την υπονατριαιμία ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μειωμένης επιβίωσης των ασθενών (σε σχέση με ασθενείς με νάτριο ορού >137 mEq/L), αυξημένης βραχυχρόνιας θνητότητας νοσηλευόμενων με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και δείκτη κακής πρόγνωσης στην άμεση μετεμφραγματική περίοδο⁽¹⁴⁾. Οι ασθενείς με επίπεδα νατρίου <125 mEq/L οφειλόμενα αποκλειστικά στην καρδιακή ανεπάρκεια έχουν γενικά νόσο τελικού σταδίου.

6.1. Ενδείξεις θεραπείας υπονατριαιμίας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια

Γενικά η υπονατριαιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εξελίσσεται αργά και δίνει συμπτώματα συνήθως σε επίπεδα νατρίου ορού <120 mEq/L. Όπως αναφέρθηκε η πρόγνωσή τους είναι βαρύτερη. Ωστόσο παρά τη συσχέτισή της με την βαρύτητα δεν υπάρχει τεκμηρίωση ότι η θεραπεία της υπονατριαιμίας θα βελτιώσει, είτε την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών, είτε την κλινική έκβαση. Η θεραπεία επομένως θα πρέπει να περιορίζεται για τους συμπτωματικούς ασθενείς σ' αυτούς με επίπεδα <125 mEq/L (ή κατά κάποιους ειδικούς <120 mEq/L)⁽¹⁵⁾.

6.2. Ο ρόλος των βαπτανών στη θεραπεία της υπονατριαιμίας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια

Τόσο σε κλινικές μελέτες, όσο και σε πειραματικά μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας με υπονατριαιμία, οι ανταγωνιστές υποδοχέων AVP είχαν ως αποτέλεσμα πρόσκαιρη μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (μεταφορτίου) μέσω αναστολής των V_{1a} -υποδοχέων και αύξηση καρδιακής παροχής, οδηγώντας σε συστηματική αιμοδυναμική βελτίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Η αύξηση της αποβολής ελευθέρου ύδατος μείωσε το σωματικό βάρος και το οίδημα, βελτίωσε τη νεφρική ροή πλάσματος και σταθεροποίησε τη νεφρική λειτουργία^(16,17). Η δύσπνοια βελτιώθηκε σε ορισμένους αλλά όχι

σε όλους τους συμμετέχοντες. Τα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα καταγράφηκαν, τόσο με τη χρήση του εκλεκτικού V_2 (τολβαπτάνη), όσο και με τον μη εκλεκτικό V_{1a}/V_2 ανταγωνιστή κονιβαπτάνη, μετά από θεραπεία 60 ημερών και ανεξάρτητα αν το LVEF ήταν μεγαλύτερο ή μικρότερο του 40%^(16,17). Σε ασθενείς με LVEF<40% μία μόνο δόση κονιβαπτάνης μείωσε την πίεση ενσφύνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (Pulmonary Capillary Wedge Pressure PCWP) και την πίεση του δεξιού κόλπου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ο καρδιακός δείκτης, η πνευμονική αρτηριακή πίεση, οι συστηματικές και πνευμονικές αντιστάσεις παρέμειναν ανεπηρέαστες, όπως και η συστηματική αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός. Επιπρόσθετα αύξησε την αποβολή ούρων με παράλληλη μείωση της ωσμωτικότητάς τους⁽¹⁸⁾.

Η από του στόματος χορήγηση του εκλεκτικού ανταγωνιστή των V_2 -υποδοχέων, τολβαπτάνης φαίνεται πως αυξάνει τη συγκέντρωση νατρίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με βάση τα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων μελετών. Στην μελέτη EVEREST 4.100 νοσηλευόμενοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για λήψη τολβαπτάνης ή placebo. Η χορήγηση τολβαπτάνης αύξησε τη συγκέντρωση νατρίου στον ορό κατά 5,5 mEq/L (έναντι 1,9 mEq/L του εικονικού φαρμάκου) στις 7 ημέρες, στους 330 από αυτούς με νάτριο ορού <134 mEq/L κατά την έναξή τους στη μελέτη. Ωστόσο η λειτουργική ικανότητα του κυκλοφορικού, η μέγιστη αντοχή στην άσκηση, αλλά και η γενικότερη ποιότητα ζωής δεν παρουσίασαν αξιόλογη μεταβολή⁽¹⁹⁾. Η δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη ήταν η Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 1 και 2 (SALT-1 και SALT-2) που συμπεριέλαβε 138 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση και SIADH. Οι συμμετέχοντες έλαβαν και πάλι τολβαπτάνη ή placebo. Η χορήγηση τολβαπτάνης αύξησε τη συγκέντρωση νατρίου στον ορό κατά 7 mEq/L (έναντι 2,5 mEq/L του εικονικού φαρμάκου), ενώ βελτίωσε τις επιδόσεις στις δοκιμασίες γνωσιακών λειτουργιών των ατόμων με νάτριο ορού <130 mEq/L (όχι αποκλειστικά με καρδιακή ανεπάρκεια)⁽⁹⁾. Η βελτίωση ωστόσο ήταν αμφίβολης κλινικής σημασίας και η μελέτη είχε μικρό χρόνο παρακολούθησης (30 ημέρες). Στην επέκταση της μελέτης που ακολούθησε με την ονομασία SALTWATER, 111 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τολβαπτάνη για συνολική διάρκεια δύο ετών. Η μέση τιμή νατρίου ορού διατηρήθηκε άνω των 135 mEq/L (με τιμή βάσης 131 mEq/L). Οι ασθενείς είχαν παρόμοια απάντηση στη θεραπεία αν έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια ή SIADH

και κατώτερη αν έπασχαν από κίρρωση⁽²⁰⁾. Οι συχνότερες επιπλοκές της θεραπείας ήταν πολυουρία, δίψα και ξηροστομία, καταβολή και οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου το 5,4% των ασθενών.

Η επίδραση των βαπτανών στην επιβίωση δεν είναι ξεκάθαρη. Σε μία μελέτη η θνητότητα υποδιπλασιάστηκε δύο μήνες μετά το τέλος της νοσηλείας σε ασθενείς που λάμβαναν τολβαπτάνη και αύξησαν το νάτριο του ορού κατά ≥ 2 mEq/L σε σχέση μ' εκείνους που δεν παρουσίασαν ανάλογη αύξηση⁽²¹⁾. Στη μελέτη EVEREST αντίθετα η θεραπεία με τολβαπτάνη για 60 ημέρες δεν είχε καμία επίδραση στην επιβίωση κατά την 9μηνη παρακολούθηση⁽¹⁹⁾. Η λιξιβαπτάνη εκλεκτικός V_2 -αναστολέας, σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα παρά τις (παρόμοιες με την τολβαπτάνη) ευεργετικές κλινικές και εργαστηριακές επιδράσεις της, με αποτέλεσμα να μη λάβει έγκριση από τον FDA⁽²²⁾. Η θεραπεία με τολβαπτάνη σε ασθενείς που λάμβαναν ήδη την ενδεδειγμένη θεραπεία (RAS και β-αναστολέα) δεν επηρέαζε αρνητικά την καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodelling) ούτε το LVEF⁽²³⁾. Ωστόσο σε πρόσφατη πειραματική μελέτη σε επίμυες διαπιστώθηκε αρνητική επίδραση στο remodelling και στη θνητότητα που προλαμβάνονταν με τη χορήγηση φουροσεμίδης⁽²⁴⁾.

Συνοψίζοντας θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της AVP έχουν βραχυχρόνια οφέλη στη θεραπεία της υπονατριαιμίας που σχετίζεται με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο μακροπρόθεσμο όφελος στην επιβίωση και την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών αυτών δεν έχει τεκμηριωθεί. Η στέρηση υγρών, η διατήρηση των α-MEA/ARB και η χορήγηση φουροσεμίδης σε υπερογκαιμία αποτελούν τους κύριους θεραπευτικούς άξονες σε συμπτωματική υπονατριαιμία. Τολβαπτάνη-κονιβαπτάνη έχουν έγκριση σε καρδιακή ανεπάρκεια στις ΗΠΑ με τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν για την πρώτη (διάρκεια θεραπείας όχι >30 ημερών, έναρξη ενδοσοκομειακά και αποφυγή σε ηπατική νόσο), ενώ η υπόταση μπορεί να περιορίζει τη δυνατότητα χρήσης της δεύτερης. Η εντυπωσιακή αύξηση της διούρησης που προκαλούν οι βαπτανές έχει εγείρει ενδοιασμούς για το ενδεχόμενο να προκαλούν μείωση της δράσης της φουροσεμίδης. Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα η τολβαπτάνη συγκρινόμενη με την φουροσεμίδα ή τον συνδυασμό των δύο, δεν οδηγεί σε μείωση της δύσπνοιας τις πρώτες 24 ώρες μετά την είσοδο στο νοσοκομείο, παρά την αύξηση της διούρησης και τη μείωση του σωματικού βάρους⁽²⁵⁾. Τέλος η αύξηση της θνητότητας σε πειραματικά μοντέλα τονίζει

την ανάγκη φαρμακοεπαγρύπνησης για τις ενδεχόμενες επιδράσεις της μακροχρόνιας χορήγησης των βαπτανών.

7. Υπονατριαιμία σε ασθενείς με κίρρωση

Υπονατριαιμία οριζόμενη ως νάτριο ορού <135 mEq/L απαντά σε έναν στους δύο ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, ενώ ένας στους πέντε (22%) έχει επίπεδα <130 mEq/L. Ο παλαιότερος αυθαίρετος ορισμός ως επίπεδα ορού <130 mEq/L, έχει εναρμονιστεί στις τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες με αυτόν που ισχύει στο γενικό πληθυσμό (<135 mEq/L). Η κατάταξη βαρύτητας της υπονατριαιμίας των οδηγιών της Αμερικανικής Εταιρείας Μελέτης των Νόσων του ήπατος (American Association for the Study of Liver Diseases-AASLD), διαφέρει από εκείνη των ERBP καθώς ως «ήπια» υπονατριαιμία ορίζεται η συγκέντρωση νατρίου ορού μεταξύ 126-135 mEq/L (έναντι 130 και 135 mEq/L), ως «μέτρια» υπονατριαιμία ορίζεται η συγκέντρωση νατρίου ορού μεταξύ 120-125 mEq/L (έναντι 125-129 mEq/L), και ως «έκδηλη» υπονατριαιμία ορίζεται η συγκέντρωση νατρίου ορού <120 mEq/L (έναντι <125 mEq/L) μετρούμενη με ιοντοεπιλεκτικό ηλεκτρόδιο⁽²⁶⁾.

Όπως και στην καρδιακή ανεπάρκεια, η υπονατριαιμία αντανakλά την αιμοδυναμική επιδείνωση στην κλινική πορεία του ασθενή με κίρρωση ήπατος. Οι ασθενείς με επίπεδα νατρίου ορού <130 mEq/L έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ηπατονεφρικού συνδρόμου, αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας και αυξημένη θνητότητα ενδονοσοκομειακή ή στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση⁽²⁶⁾, ενώ έχουν και μειωμένη επιβίωση μετά μεταμόσχευση ήπατος⁽²⁷⁾. Δεν προκαλεί επομένως εντύπωση ότι η συγκέντρωση του νατρίου έχει πλέον συμπεριληφθεί στο μοντέλο πρόβλεψης τρίμηνης επιβίωσης ασθενών με κίρρωση εν όψει μεταμόσχευσης ήπατος (model for end-stage liver disease -MELD score πλέον MELD-Na score)⁽²⁷⁾.

Η μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων αφορά σε χρόνια και υπερογκαιμική υπονατριαιμία, με οίδημα και ασκίτη, χωρίς ωστόσο να αποκλείονται και άλλες μορφές όπως η υπογκαιμική λόγω λήψης διουρητικών και υπακτικών και σπανιότερα η ευογκαιμική (SIADH, υποθυρεοειδισμός και επινεφριδιακή ανεπάρκεια). Ο σημαντικότερος παράγοντας στην παθογένεση της υπονατριαιμίας σε κίρρωση είναι η μείωση των συστηματικών

αγγειακών αντιστάσεων (σπλαχνική αγγειοδιαστολή), με επακόλουθο τη μείωση του δραστικού όγκου αίματος και τη μη ωσμωτική έκκριση ADH. Η χορήγηση διουρητικών, αλλά και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων και η υπερκατανάλωση μπίρας μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση υπονατριαιμίας σε ορισμένους ασθενείς.

Τα συμπτώματα (ναυτία, κράμπες, αστάθεια βάδισης, κεφαλαλγία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης και σπασμοί είναι σπανιότερα και εμφανίζονται συνήθως σε μικρότερες τιμές νατρίου ορού, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς κίρρωση. Επιπρόσθετα είναι συχνά δύσκολη η διάκριση των συμπτωμάτων από αυτά που προκαλεί η ίδια η κίρρωση. Ωστόσο η διόρθωση της υπονατριαιμίας συνοδεύεται από τη βελτίωση των γνωσιακών λειτουργιών και της ποιότητας ζωής των ασθενών⁽²⁶⁾.

7.1. Ενδείξεις θεραπείας υπονατριαιμίας σε κίρρωση-Θεραπευτικοί στόχοι

Η υπονατριαιμία σε ασθενείς με κίρρωση εμφανίζεται συνήθως αργά και σταδιακά, με αμβληχρά ή καθόλου συμπτώματα. Βαριά συμπτωματολογία εμφανίζεται όταν τα επίπεδα του νατρίου είναι <120 mEq/L κάτι που συμβαίνει στο 1% των ασθενών⁽²⁸⁾. Η διόρθωση του νατρίου δεν βελτιώνει την αιμοδυναμική κατάσταση, αντίθετα η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων μπορεί να την επιδεινώσει. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η αύξηση νατρίου του ορού συνεπάγεται και βελτίωση στη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Επομένως η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να περιορίζεται σε:

- ασθενείς με βαριά συμπτωματολογία όπως σπασμοί, διαταραχές επιπέδου συνείδησης όπως βαριά υπνηλία, κώμα, καρδιοαναπνευστική δυσχέρεια ή
- ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ηπατικό μόσχευμα τις επόμενες ημέρες.

Σε κάθε περίπτωση η διόρθωση θα πρέπει να είναι βραδεία (κάτω από 8 mEq/L ημερησίως) προς αποφυγή συνδρόμου ωσμωτικής απομυελίνωσης (Osmotic Demyelination Syndrome-ODS), το οποίο φαίνεται να είναι συχνότερο στην κίρρωση⁽²⁸⁾. Από άλλους ειδικούς προτείνονται ακόμη συντηρητικότεροι στόχοι (4-6 mEq/L/24ωρο).

Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει:

- στέρηση ύδατος (<1.000 ml ημερησίως),
- διακοπή β-αναστολέων διόρθωση της υποκαλαιμίας, χορήγηση μιδοδρίνης με στόχο μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) 82 mmHg⁽²⁹⁾,
- περιορισμό ή διακοπή υπακτικών, διουρητικών και χορήγηση αλβουμίνης (αν και τα στοιχεία για την τελευταία είναι περιορισμένα) και
- χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων νατρίου σε ασθενείς με βαριά συμπτωματολογία ή μέτρια υπονατρίαμια και επικείμενη μεταμόσχευση ήπατος^(26,27). Στην τελευταία περίπτωση και εφόσον υπάρχει και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η αιμοκάθαρση αποτελεί επίσης επιλογή.

7.2. Ο ρόλος των βαπτανών στη θεραπεία της υπονατρίαμίας ασθενών με κίρρωση

Αρκετές μελέτες έχουν εστιάσει στην επίδραση των βαπτανών στην υπονατρίαμια ασθενών με κίρρωση. Η από του στόματος χορήγηση εκλεκτικών ανταγωνιστών V_2 -υποδοχέων τολβαπτάνης, σαταβαπτάνης, λιξιβαπτάνης οδήγησε σε αύξηση του όγκου των ούρων, αποβολή ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών και βελτίωση της υπονατρίαμίας στο 45-82% των περιπτώσεων⁽³⁰⁻³²⁾. Παρομοίως η ενδοφλέβια χορήγηση κονιβαπτάνης σε υποψήφιους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος για 1-4 ημέρες αύξησε σημαντικά τη συγκέντρωση νατρίου του ορού⁽³³⁾.

Παρά τα ευνοϊκά αποτελέσματα των αρχικών μελετών, σημαντικό έλλειμμα διαπιστώνεται στην αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων αυτών καθώς οι μελέτες περιορίστηκαν σε χρονικό ορίζοντα 1-4 εβδομάδων. Η χορήγηση σαταβαπτάνης για 12 εβδομάδες μελετήθηκε σε 1.200 ασθενείς με μη επιπλεγμένο ασκίτη και σε ανθεκτικό στη θεραπεία ασκίτη με ή χωρίς τη χορήγηση διουρητικών (συνολικά 3 διαφορετικές ομάδες ασθενών). Παρά τη βελτίωση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού και τον καλύτερο έλεγχο του ασκίτη στους ασθενείς που λάμβαναν σαταβαπτάνη, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν την κλασική θεραπεία. Τα αίτια θανάτων δεν ήταν ειδικά, που θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποδοθούν σε ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, αλλά αφορούσαν τις γνωστές επιπλοκές της κίρρωσης⁽³⁴⁾. Η χορήγηση του ανταγωνιστή υποδοχέων V_{1a}/V_2 της AVP κονιβαπτάνη, έχει

το πρόσθετο μειονέκτημα ότι λόγω του ανταγωνισμού των V_{1a} -υποδοχέων, προκαλεί μείωση της ήδη μειωμένης στην κίρρωση αρτηριακής πίεσης, ενώ στοιχεία από την βιβλιογραφία έδειξαν ότι αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας κιστών και οξείας νεφρικής βλάβης^(10,35).

Πέραν όμως της ασφάλειας των φαρμάκων, ερωτηματικά εγείρονται και για την αποτελεσματικότητα ειδικά σε έκδηλη υπονατρίαμια. Η χορήγηση τολβαπτάνης σε μικρό αριθμό ασθενών με νάτριο ορού <125 mEq/L (μέση τιμή 121 mEq/L), οδήγησε σε σταθερή αύξηση του νατρίου μόνο στο 22% των ασθενών μετά μέση διάρκεια θεραπείας 16 ημερών⁽³⁶⁾. Ενδεχομένως ορισμένοι ασθενείς να είναι ευαίσθητοι και κάποιοι άλλοι σχετικά ανθεκτικοί στη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων AVP. Όπως ήδη αναφέρθηκε οι ασθενείς με κίρρωση της μελέτης SALTWATER (με ήπια κατά κανόνα υπονατρίαμια) είχαν χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία μακροπρόθεσμα σε σχέση με αυτούς με καρδιακή ανεπάρκεια ή SIADH.

Οι τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες σχετικά με τη χρήση των βαπτανών σε υπονατρίαμια ασθενών με κίρρωση, εκπονήθηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (European Association for the Study of the Liver-EASL) και την AASLD. Στις μεν πρώτες που εκδόθηκαν το 2018 συστήνεται χορήγηση μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών⁽²⁷⁾, ενώ στις δευτέρες που εκδόθηκαν το 2021 αναφέρεται ότι μπορεί να είναι αποτελεσματικές, αλλά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και για χρονικό διάστημα <30 ημερών⁽²⁶⁾. Η σύσταση δίνεται παρά την απόφαση του FDA που αναφέρθηκε ήδη για αποφυγή χορήγησης της τολβαπτάνης σε ηπατική νόσο, της κίρρωσης συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου⁽⁸⁾. Ωστόσο εξαίρεση στη σύσταση αυτή θα πρέπει να γίνεται για ασθενείς με υπονατρίαμια που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση άμεσα. Η διόρθωση της υπονατρίαμιας είναι επωφελής για τους ασθενείς αυτούς, προς αποφυγή της απότομης αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου μετεγχειρητικά και καθώς ενδεχόμενη πρόκληση ηπατικής βλάβης δεν θα έχει κλινικό αντίκτυπο.

8. Υπονατρίαμια σε βαριά πάσχοντες ασθενείς-Υπονατρίαμια στη ΜΕΘ

Ο ορισμός της υπονατρίαμιας ($Na^+ < 135$ mEq/L) σε ασθενείς στη ΜΕΘ δεν διαφέρει σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η θεραπεία της στηρίζε-

ται στις Κατευθυντήριες Οδηγίες που έχουν ήδη αναφερθεί. Μάλιστα, στις Ευρωπαϊκές Οδηγίες συμμετέχει και η ESICM. Υπάρχει εξάλλου αλληλοεπικάλυψη των ασθενών με νόσους που αναφέρθηκαν στις προηγούμενες ενότητες, καθώς ασθενείς με κίρρωση και καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνά βαριά πάσχοντες.

Όπως και γενικά στους νοσηλευόμενους ασθενείς είναι η συχνότερα εμφανιζόμενη ηλεκτρολυτική διαταραχή στη ΜΕΘ με επίπτωση έως 34% στην διακομιδή στη μονάδα και έως 18% στην εισαγωγή στο νοσοκομείο⁽³⁷⁾. Ωστόσο υπάρχουν και σημαντικές διαφοροποιήσεις. Η συμπτωματολογία είναι δύσκολο και να εντοπιστεί, ειδικά όταν είναι μέτρια, αλλά και να διακριθεί από την συμπτωματολογία των υποκείμενων νοσημάτων. Σε ασθενείς με νευρολογικά ελλείμματα (neurocritical) ο ουδός αύξησης κινδύνου θεωρείται ότι είναι υψηλότερος του κλασικού ορισμού της υπονατρίαμίας (140 mEq/L)⁽³⁸⁾. Αν και εδώ η παρουσία της υπονατρίαμίας σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα γενικά, η πορεία δεν είναι παράλληλη όπως στην κίρρωση ή την καρδιακή ανεπάρκεια οι ασθενείς με εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα νατρίου ορού (120 mEq/L) έχουν μικρότερη θνησιμότητα⁽³⁹⁾.

Γενικά η υπονατρίαμια στην ΜΕΘ είναι συνήθως ενδοноσοκομειακή, κατά 75% ευογκαιμική ή υπερογκαιμική με συχνότερη την πρώτη και το SIADH να είναι η συχνότερη αιτιολογία⁽⁴⁰⁾. Σε κάθε περίπτωση και εδώ ο ρόλος της ADH στην παθογένεση είναι καθοριστικός. Παράγοντες με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με υπονατρίαμια κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ είναι η ηλικία, ο αριθμός των οργάνων με ανεπάρκεια και το διορθωμένο για το νάτριο Simplified Acute Physiology Score II⁽⁴¹⁾. Παράγοντες που σχετίζονται με υπονατρίαμια κατά την νοσηλεία στη ΜΕΘ είναι το υψηλότερο Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, ο χρόνος νοσηλείας στην ΜΕΘ, οι διαταραχές θερμορύθμισης (υποθερμία-υπερπυρεξία), η μεγάλη ηλικία, τραύμα, νευρολογική, χειρουργική αιτία εισαγωγής, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, αυξημένη γλυκόζη πλάσματος⁽⁴²⁾.

8.1. Ο ρόλος των βαπτανών στη θεραπεία της υπονατρίαμίας σε βαριά πάσχοντες

Αν και οι συστάσεις δεν διαφέρουν από το γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της υπονατρίαμίας στη ΜΕΘ περιπλέκεται από την παρουσία ανε-

πάρκειας πολλαπλών οργάνων και επομένως στην περίπτωση νεφρικής βλάβης διαταραχών στην αποβολή ύδατος και ηλεκτρολυτών και από την αδυναμία πρόσβασης του ασθενούς σε νερό. Τέλος η στέρηση νερού είναι συχνά δύσκολο να εφαρμοστεί καθώς η χορήγηση ενδοφλεβίως αντιβιοτικών και παρεντερικής διατροφής είναι ζωτικής σημασίας.

Οι βαππάνες δεν έχουν θέση στην αγωγή σε περίπτωση υπογκαιμίας. Κοινός τόπος των Κατευθυντήριων Οδηγιών είναι και η αποφυγή τους σε υπονατριαιμία με βαριά νευρολογική συμπτωματολογία, οπότε και είναι απαραίτητη η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων. Η ανάγκη άμεσης αύξησης του νατρίου του ορού στην κατάσταση αυτή καθιστά απαγορευτική την εξάρτηση από την αποβολή ελευθέρου ύδατος για διόρθωση του νατρίου, καθώς αυτή απαιτεί κάποιες ώρες. Στη μελέτη SALT η χορήγηση βαππάνων προκαλούσε μικρή μόνο αύξηση στο 8ωρο, ενώ στις 12 ώρες μόνο το 50% εκ των συμμετεχόντων που έλαβαν κονιβαππάνη αύξησαν το νάτριο του ορού πάνω από 4 mEq/L. Επιπλέον, όπως έδειξε η ίδια μελέτη και η μεσοπρόθεσμη επίδρασή τους είναι απρόβλεπτη και μπορεί να οδηγήσει σε ρυθμούς διόρθωσης μεγαλύτερους του επιθυμητού.

Οι βαππάνες δεν έχουν επίσης ένδειξη σε υποθυρεοειδισμό ή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια. Η χορήγησή τους σε SIADH απουσία συμπτωμάτων θα μπορούσε να είναι μία λογική προσέγγιση. Ωστόσο λείπουν ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα για να στηρίξουν την επιλογή αυτή. Τέλος, όσο αφορά την υπερογκαιμική υπονατριαιμία αυτή έχει εξεταστεί ήδη λεπτομερώς και η προσέγγιση στους βαριά πάσχοντες δεν παρουσιάζει διαφοροποιήσεις.

9. Συμπεράσματα

Κατά την εξέλιξη των ανταγωνιστών υποδοχέων AVP γεννήθηκαν μεγάλες προσδοκίες ότι θα αποτελούσαν εξαιρετικά αποτελεσματική και ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας. Στην πορεία αποδείχτηκε ότι καμία από τις φαρμακευτικές ουσίες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό περιορίζει και την βραχυχρόνια χρήση καθώς απαιτούν, τόσο στην έναρξη, όσο και σε τυχόν επανέναρξη αγωγής εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ πολλοί κλινικοί διστάζουν να αρχίσουν θεραπεία που θα είναι βραχυχρόνια, για μία χρόνια διαταραχή όπως η υπονατριαιμία στην καρδιακή ανεπάρκεια

και την κίρρωση.

Καμία από τις βαπτάνες δεν έχει μελετηθεί και δεν έχει θέση στην υπονατριαιμία με βαριά συμπτωματολογία. Η δράση τους αρχίζει σχετικά αργά (για την αντιμετώπιση του ασθενή με νευρολογική συμπτωματολογία), ενώ είναι και απρόβλεπτη και μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη της επιθυμητής αύξηση του νατρίου ορού με ενδεχόμενο κίνδυνο συνδρόμου οσμωτικής απομυελίνωσης. Έτσι, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν αποφυγή τους και σε ευογκαιμική (SIADH) που είναι η μόνη ένδειξη από τον EMA, όπως και σε υπερογκαιμική υπονατριαιμία. Αντίθετα οι ομάδα ειδικών από τις ΗΠΑ θεωρεί ότι μπορεί να έχουν ρόλο σε ασυμπτωματική υπονατριαιμία και SIADH. Δεν έχουν θέση επίσης σε υπογκαιμία.

Είναι σημαντικό ότι η πορεία της υπονατριαιμίας σε κίρρωση αλλά και καρδιακή ανεπάρκεια συμβαδίζει με την κλινική πορεία της υποκείμενης νόσου. Η υπονατριαιμία είναι χρόνια και σπάνια δίνει βαριά συμπτωματολογία. Με δεδομένη και την απουσία ισχυρών βιβλιογραφικών ενδείξεων οφέλους στην επιβίωση της θεραπείας της υπονατριαιμίας στους ασθενείς αυτούς, είναι πολύ σημαντική η επιλογή των ασθενών που πρέπει να λάβουν θεραπεία.

10. Βιβλιογραφία

1. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int* 2015; 88(1): 167-177.
2. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(5): 1340-9.
3. Richard J. Johnson M, Feehally J, Floege J, Tonelli M. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed: Edinburgh: Elsevier, 2019. ©2019; 2019; p.p.1360.
4. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015; 21(11): 3197.
5. Berl T. Vasopressin antagonists. *NEJM* 2015; 372(23): 2207-16.
6. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *CJASN* 2011; 6(10): 2499-507.
7. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients

with autosomal dominant polycystic kidney disease. *NEJM* 2012;3 67(25): 2407-18.

8. Samsca (Tolvaptan): Drug safety communication - FDA limits duration and usage due To possible liver injury leading to organ transplant or death (2013).

9. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *NEJM* 2006; 355(20): 2099-112.

10. 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): S1-42.

11. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(Suppl 2): i1-i39.

12. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, et al. Hyponatremia in heart failure: Pathogenesis and management. *Curr Cardiol Rev* 2019; 15(4): 252-61.

13. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(6): 1410-20.

14. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005; 111(19): 2454-60.

15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-726.

16. Ambrosy A, Goldsmith SR, Gheorghiade M. Tolvaptan for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(6): 961-76.

17. Lehrich RW, Greenberg A. Hyponatremia and the use of vasopressin receptor antagonists in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2012; 27(4): 207-18.

18. Goldsmith SR, Elkayam U, Haught WH, Barve A, He W. Efficacy

and safety of the vasopressin V1A/V2-receptor antagonist conivaptan in acute decompensated heart failure: a dose-ranging pilot study. *J Card Fail* 2008; 14(8): 641-7.

19. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1319-31.

20. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4): 705-12.

21. Rossi J, Bayram M, Udelson JE, et al. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Card Care* 2007; 9(2): 82-6.

22. Ghali JK, Orlandi C, Abraham WT, Investigators C-LS. The efficacy and safety of lixivaptan in outpatients with heart failure and volume overload: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(6): 642-51.

23. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(22): 2151-9.

24. Eguchi A, Iwasaku T, Okuhara Y, et al. Long-term administration of tolvaptan increases myocardial remodeling and mortality via exacerbation of congestion in mice heart failure model after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016; 221: 302-9.

25. Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2011; 17(12): 973-81.

26. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, Spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 74(2): 1014-48.

27. European Association for the Study of the Liver. Electronic address

eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2): 406-60.

28. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P, Investigators C. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44(6): 1535-42.

29. Patel S, Nguyen DS, Rastogi A, Nguyen MK, Nguyen MK. Treatment of cirrhosis-associated hyponatremia with midodrine and octreotide. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 17.

30. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterol* 2003; 124(4): 933-9.

31. Gines P, Wong F, Watson H, et al. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 48(1): 204-13.

32. Cardenas A, Gines P, Marotta P, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56(3): 571-8.

33. O'Leary JG, Davis GL. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2009; 15(10): 1325-9.

34. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012; 61(1): 108-16.

35. Krag A, Moller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007; 46(6): 1863-71.

36. Pose E, Sola E, Piano S, et al. Limited efficacy of tolvaptan in patients with cirrhosis and severe hyponatremia: Real-life experience. *Am J Med* 2017; 130(3): 372-5.

37. Broch Porcar MJ, Rodriguez Cubillo B, Dominguez-Roldan JM, et al. Practical document on the management of hyponatremia in critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2019; 43(5): 302-16.

38. Woo CH, Rao VA, Sheridan W, Flint AC. Performance characteristics of a sliding-scale hypertonic saline infusion protocol for the treatment of acute neurologic hyponatremia. *Neurocrit Care* 2009; 11(2): 228-34.

39. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *CJASN* 2011; 6(5): 960-5.

40. Adler SM, Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis in critical illness. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35(4):873-94, xi.

41. Funk GC, Lindner G, Druml W, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intens Care Med* 2010; 36(2): 304-11.

42. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygum D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care* 2008; 12(6): R162.

Ερωτήσεις

1. Οι περιορισμοί στη χρήση βαπτανών οφείλονται:

- α) Στη νεφροτοξικότητά τους ειδικά σε ΧΝΝ;
- β) Στην ηπατοτοξικότητά τους;
- γ) Στο αυξημένο κόστος;
- δ) Στον κίνδυνο πρόκλησης νευρολογικών επιπλοκών από απότομη αύξηση του νατρίου ορού σε υπονατριαιμία (αύξηση >10 mEq/L/24ωρο);
- ε) Όλα τα παραπάνω;

2. Η εγκεκριμένες ενδείξεις χορήγησης της τολβαπτάνης στην Ευρώπη περιλαμβάνουν

- α) Την υπονατριαιμία σε SIADH;
- β) Την υπονατριαιμία σε υπογκαιμία;
- γ) Την οξεία υπονατριαιμία με βαριά συμπτωματολογία;
- δ) Όλα τα παραπάνω;
- ε) Κανένα από τα παραπάνω;

3. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υπονατρίαμια τι από τα παρακάτω ισχύει:

- α) Η θεραπεία πρέπει να είναι επιθετική ακόμη και σε ήπια-μέτρια υπονατρίαμια καθώς σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση;
- β) Είναι συνήθως χρόνια;
- γ) Οφείλεται σε νευροχυμική απάντηση του οργανισμού στην υπογκαιμία;
- δ) Όλα τα παραπάνω;
- ε) Το β και γ;

4. Σχετικά με τη χορήγηση βαπτανών σε καρδιακή ανεπάρκεια:

- α) Τολβαπατάνη και κονιβαπατάνη έχουν λάβει έγκριση σε καρδιακή ανεπάρκεια σε ορισμένες χώρες;
- β) Η κονιβαπατάνη σχετίζεται με υπόταση που μπορεί να περιορίσει τη δράση της;
- γ) Χορήγηση βαπτανών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδήγησε σε αύξηση της διούρησης και μείωση του σωματικού βάρους;
- δ) Βελτιώνουν την τιμή νατρίου του ορού αλλά με αμφίβολη επίδραση στην επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια;
- ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

5. Η υπονατρίαμια σε κίρρωση:

- α) Δίνει πρώιμα συμπτώματα;
- β) Πρέπει να θεραπεύεται επιθετικά κι όταν είναι ασυμπτωματική, καθώς σχετίζεται με χειρότερη επιβίωση;
- γ) Δεν σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα των ασθενών με κίρρωση, ούτε με εμφάνιση ηπατονεφρικού συνδρόμου-ηπατικής εγκεφαλοπάθειας;
- δ) Βάσει Κατευθυντήριων Οδηγιών η θεραπεία με βαπτάνες είναι θεραπεία εκλογής σε μέτρια υπονατρίαμια;
- ε) Πρέπει να θεραπεύεται σε επικείμενη (εντός ημερών) μεταμόσχευση;

Απαντήσεις

- 1. α, γ και δ
- 2. α
- 3. ε
- 4. ε
- 5. ε

Στρογγυλό τραπέζι II: Διαταραχές ηλεκτρολυτών I
Προεδρείο: Ν. Νικολακάκης, Α. Κυργιαλάνης

Διαταραχές νατρίου και ύδατος σε παιδιά
Ν. Πρίντζα

Σημασία της υπο - και υπερ-καλιαιμίας σε ασθενείς με καρδιακή
ανεπάρκεια
Η. Μηνασίδης

Καρδιά και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (νάτριο, ασβέστιο,
φωσφόρος, μαγνήσιο)
Π. Κρίκη

Αντιμετώπιση ασθενούς με διαταραχή του καλίου στο ΤΕΠ
Α. Γεωργουλίδου

Σχόλια - Παραδείγματα: Γ. Μπαλτόπουλος

Διαταραχές νατρίου και ύδατος στα παιδιά

Πρίντζα Νικολέτα,

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής

- Παιδιατρικής Νεφρολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ

Περιεχόμενα

1. Υπονατριάιμια

1.1. Παθογένεια-Αιτιολογία-Ταξινόμηση

1.1.1. Ψευδοϋπονατριάιμια

1.1.2. Υπέρτονη υπονατριάιμια

1.1.3. Υπότονη υπονατριάιμια

1.1.3.1. Υπότονη υπογκαιμική υπονατριάιμια

1.1.3.2. Υπότονη ισογκαιμική ή υπερογκαιμική υπονατριάιμια

2. Υπερνατριάιμια

2.1. Νεφρογενής άποιος διαβήτης

3. Ισότονη αφυδάτωση

Κύρια σημεία

- Η υπονατριάιμια είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στα παιδιά
- Η υπονατριάιμια δεν υποδηλώνει πάντοτε υποτονικότητα και ο προσδιορισμός της ωσμωτικότητας του πλάσματος είναι καθοριστικός για την αιτιολογική ταξινόμηση της
- Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπονατριάιμιας περιλαμβάνουν ανορεξία, ναυτία, εμέτους, απάθεια ή ανησυχία, κεφαλαλγία και σε σοβαρότερες περιπτώσεις διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, σπασμούς και κώμα
- Επίπεδα νατρίου <120 mEq/L, με συνοδά συμπτώματα από το ΚΝΣ, αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης και υπέρτονο διάλυμα NaCl 3%
- Ο ρυθμός χορήγησης πρέπει να είναι τέτοιος ώστε η αύξηση του νατρίου να μην υπερβαίνει τα 10-12 mEq/24ωρο
- Η υπερνατριάιμια υποδηλώνει σχεδόν πάντοτε ενδοκυτάρια αφυδάτωση και συνήθως οφείλεται, είτε σε αυξημένες απώλειες ύδατος και νατρίου με αυτές όμως του ύδατος να υπερτερούν, σε μεμονωμένη απώλεια ύδατος, είτε τέλος σε περίσσεια ύδατος και νατρίου με αυτή του νατρίου να υπερτερεί του ύδατος
- Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από την υποκείμενη αιτιολογία, ενώ βασικό κανόνα αποτελεί η σταδιακή διόρθωση της υπερνατριάιμιας, με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 10 mEq/24ωρο
- Ο νεφρογενής άποιος διαβήτης είναι μία σπάνια νεφρική διαταραχή που μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη
- Η θεραπεία του νεφρογενούς άποιου διαβήτη απαιτεί τις συντονισμένες προσπάθειες μιας ομάδας ειδικών όπου βασικός άξονας είναι η διασφάλιση της σωστής πρόσληψης υγρών και η μείωση της παραγωγής ούρων

- Η αξιολόγηση και η αντιμετώπιση του παιδιού που παρουσιάζει αφυδάτωση αντιπροσωπεύει μία από τις συχνότερες καταστάσεις στο παιδιατρικό τμήμα επειγόντων περιστατικών

- Τα περισσότερα παιδιά με ισότονη αφυδάτωση εμφανίζουν ταυτόχρονα έλλειμμα νατρίου και ύδατος. Η θεραπευτική αντιμετώπιση σε ήπιες μορφές είναι η από του στόματος χορήγηση ύδατος και ηλεκτρολυτών, εφόσον αυτή είναι εφικτή, ενώ σε μέτριας βαρύτητας είναι η ενδοφλέβια χορήγηση ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου

- Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται η υποκείμενη παθολογία και σε περίπτωση συνεχιζόμενων απωλειών αυτές θα πρέπει να αναπληρώνονται

1. Υπονατριαιμία

Ως υπονατριαιμία ορίζεται η τιμή νατρίου (Na^+) $<135 \text{ mEq/L}$ και είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στα παιδιά. Ειδικότερα αναφέρεται ότι παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 3% των νοσηλευόμενων παιδιών. Σημειώνεται ότι η υπονατριαιμία δεν αντανάκλα πάντοτε την συνολικά χαμηλή ποσότητα Na^+ στον οργανισμό. Η υπονατριαιμία είναι δυνατό να είναι πλασματική (ψευδοϋπονατριαιμία), να οφείλεται σε απώλεια Na^+ , σε αύξηση του εξωκυττάριου όγκου ή να είναι αποτέλεσμα συνδυασμού των δύο παραπάνω αιτιών.

1.1. Παθογένεια-Αιτιολογία-Ταξινόμηση

Σε φυσιολογικές συνθήκες τα επίπεδα του Na^+ , που αποτελεί το κύριο εξωκυττάριο κατιόν, παραμένουν φυσιολογικά παρά τις ευρείες διακυμάνσεις των προσλαμβανόμενων υγρών, εξαιτίας της ικανότητας του νεφρού να αποβάλλει το πλεονάζον ύδωρ. Τα κυριότερα αίτια υπονατριαιμίας στα παιδιά σχετίζονται με διαταραχή της παραπάνω ικανότητας (Πίν. 1) και σπανιότερα με μεμονωμένη υπερβολική πρόσληψη ύδατος ή απώλεια Na^+ .

Μείωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου

- Απώλειες από το γαστρεντερικό: έμετοι, διάρροιες
- Απώλειες από το δέρμα: κυστική ίνωση
- Νεφρικές απώλειες: νεφροπάθεια με απώλεια άλατος, διουρητικά, υποαλδοστερονισμός
- Οιδηματικές καταστάσεις: καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο κ.ά

Θεiazιδικά διουρητικά

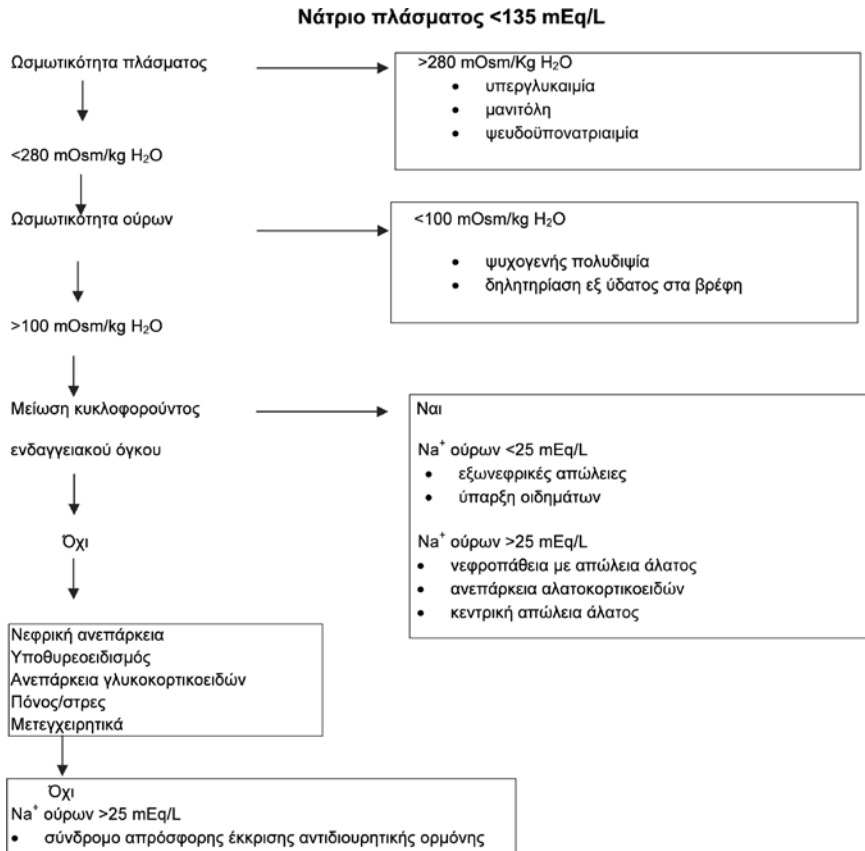
Νεφρική ανεπάρκεια

- Οξεία
- Χρόνια

Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

Πίνακας 1: Καταστάσεις με μειωμένη ικανότητα του νεφρού να αποβάλλει το πλεονάζον ύδωρ

Η υπονατριαιμία δεν υποδηλώνει πάντοτε υποτονικότητα και ο προσδιορισμός της ωσμωτικότητας του πλάσματος είναι καθοριστικός για την αιτιολογική ταξινόμησή της. Στην εικόνα 1 συνοψίζεται η πιθανή αιτιολογία της υπονατριαιμίας λαμβάνοντας υπόψιν την ωσμωτικότητα του πλάσματος και των ούρων.



Εικόνα 1: Αιτιολογική προσέγγιση της υπονατριαιμίας λαμβάνοντας υπόψιν την ωσμωτικότητα του πλάσματος και των ούρων

Παρακάτω περιγράφονται οι κύριες κατηγορίες της υπονατριαιμίας

1.1.1. Ψευδοϋπονατριαιμία

Ισότονη υπονατριαιμία παρατηρείται σε υπερλιπιδαιμία ή υπερπρωτεϊναιμία και αποτελεί πλάσματικό εύρημα που δεν απαιτεί κάποια διόρθω-

ση. Σε καταστάσεις υπερλιπιδαιμίας και υπερπρωτεϊναιμίας ο ολικός όγκος του πλάσματος είναι αυξημένος, με αποτέλεσμα η τελική συγκέντρωση του Na^+ να είναι πλάσματικά μειωμένη. Επιπλέον δεν παρατηρείται αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, καθώς τα λιπίδια και οι πρωτεΐνες έχουν αυξημένο μοριακό βάρος και η αύξησή τους στο πλάσμα συνοδεύεται από πολύ μικρή αύξηση του αριθμού των διαλυμένων σωματιδίων τους.

1.1.2. Υπέρικτη υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία που συνοδεύεται από αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος παρατηρείται σε υπεργλυκαιμία ή σε χορήγηση ουσιών, όπως η μαννιτόλη. Οι ουσίες αυτές αυξάνουν την τονικότητα του πλάσματος και προκαλούν μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα εμφάνιση υπονατριαιμίας. Η αύξηση της γλυκόζης του ορού κατά 100 mg/dl αντιστοιχεί σε μείωση της τιμής του Na^+ κατά 1,5 mEq/L. Σ' αυτές τις καταστάσεις συχνά η παρατηρούμενη μείωση της τιμής του Na^+ είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη, καθώς μπορεί να συνεπικουρούν κι άλλα αίτια, όπως η απώλεια Na^+ από τους νεφρούς μέσω ωσμωτικής διούρησης. Συνήθως η άρση της υποκείμενης αιτίας είναι αρκετή για τη αποκατάσταση των επιπέδων του Na^+ .

1.1.3. Υπόικτη υπονατριαιμία

Διαχωρίζεται με βάση τον εξωκυττάριο όγκο, ο οποίος μπορεί να είναι φυσιολογικός, μειωμένος ή αυξημένος. Ειδικότερα διακρίνονται οι παρακάτω μορφές:

1.1.3.1. Υπόικτη υπογκαιμική υπονατριαιμία

Η υπόικτη υπογκαιμική υπονατριαιμία χαρακτηρίζεται από απώλεια Na^+ νεφρικής ή εξωνεφρικής αιτιολογίας. Η αποβολή του Na^+ στα ούρα σε παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που δεν λαμβάνουν διουρητικά είναι <25 mEq/L, με εξαίρεση ασθενείς με εμέτους, όπου λόγω της συνόδου συνήθως μεταβολικής αλκάλωσης αποβάλλεται με τα ούρα Na^+ μαζί με την περίσσεια των διττανθρακικών. Η εξωνεφρική απώλεια Na^+ εκτός από τους εμέτους είναι δυνατό να οφείλεται σε διάρροιες, συρίγγια, εφί-

δρωση ή απώλεια Na^+ στον τρίτο χώρο.

Η αυξημένη νεφρική απώλεια Na^+ χαρακτηρίζεται από Na^+ ούρων >25 mEq/L. Καταστάσεις που οδηγούν σε αυξημένη απώλεια Na^+ από τους νεφρούς είναι η νεφροσκληρωτική οξέωση (ΝΣΟ τύπου II και τύπου IV), η χορήγηση διουρητικών και η ωσμωτική διούρηση. Επιπλέον η επινεφριδική ανεπάρκεια και ειδικότερα η ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών, σχετίζεται με υπονατριαιμία με συνοδό υπερκαλιαιμία. Σημειώνεται επίσης ότι πολλές καταστάσεις που σχετίζονται με παθολογία των νεφρών οδηγούν σε νεφροπάθεια με απώλεια άλατος, όπως η πολυκυστική νόσος των νεφρών, η μυελώδης κυστική νόσος των νεφρών και η αποφρακτική ουροπάθεια.

Επιπλέον, αυξημένη απώλεια άλατος από τους νεφρούς παρατηρείται σε ασθενείς με κακώσεις, όγκους ή λοιμώξεις του εγκεφάλου. Η κεντρικού τύπου απώλεια άλατος χαρακτηρίζεται από αυξημένη διούρηση (>1 ml/kgBΣ/ώρα), νατριούρηση (Na^+ ούρων >120 mEq/L), υπονατριαιμία ($\text{Na}^+ < 130$ mEq/L) και υποτονικότητα. Σε αντίθεση με το νευρογενή άπιοιο διαβήτη, στην κατάσταση αυτή η απώλεια Na^+ είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την απώλεια ύδατος, με αποτέλεσμα την υπότονη υπονατριαιμία. Οφείλεται σε απρόσφορη έκκριση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (B natriuretic peptide). Τα πεπτιδία αυτό αναστέλλει τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, καθώς και την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), με αποτέλεσμα να παρατηρείται σημαντική απώλεια ύδατος και Na^+ .

1.1.3.2. Υπότονη ισογκαιμική ή υπερογκαιμική υπονατριαιμία

Η υπότονη υπονατριαιμία μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογικό ή ελαφρά αυξημένο εξωκυττάριο όγκο και φυσιολογικό δραστικό όγκο υγρών. Η έκκριση της ADH είναι κυρίως ο παράγοντας που προκαλεί ή διατηρεί την κατάσταση αυτή. Το σύνδρομο της παράδοξης έκκρισης ADH αποτελεί τη συχνότερη αιτία της ισογκαιμικής υπονατριαιμίας στα παιδιά. Η κατακράτηση ύδατος που παρατηρείται στην παράδοξη έκκριση ADH οδηγεί σε υπονατριαιμία, αφενός λόγω αραίωσης, αφετέρου λόγω αδρανοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με συνέπεια τη νεφρική απώλεια Na^+ .

Υπότονη ισογκαιμική υπονατριαιμία προκαλείται, επίσης, από έλλειμμα κορτικοειδών, τα οποία καθιστούν τα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρών

αδιαπέραστα στο ύδωρ. Σπανιότερη αιτία υπονατριαιμίας αυτής της κατηγορίας είναι η δηλητηρίαση με ύδωρ. Η υπότονη υπονατριαιμία είναι δυνατό να συνοδεύεται από αυξημένο εξωκυττάριο όγκο και μειωμένο λειτουργικό όγκο υγρών. Οι ασθενείς αυτοί έχουν περίσσεια, τόσο του συνολικού ύδατος του οργανισμού, όσο και του συνολικού Na^+ σε αναλογία όμως μεγαλύτερη για το ύδωρ με κλινικό αποτέλεσμα την παρουσία οιδημάτων.

Κλινική εικόνα Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπονατριαιμίας ποικίλλουν και εμφανίζονται συνήθως όταν η τιμή του Na^+ του ορού είναι $<125 \text{ mEq/L}$. Η μείωση της τιμής του Na^+ συνοδεύεται κατά κανόνα από μείωση της ωσμωτικότητας του ορού, με αποτέλεσμα μετακίνηση ύδατος από το εξωκυττάριο στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα και πρόκληση ενδοκυτταρίου οιδήματος. Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπονατριαιμίας είναι κυρίως συνέπεια της υπερφόρτωσης με ύδωρ των κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και του μυοσκελετικού συστήματος. Η συμπτωματολογία από το ΚΝΣ περιλαμβάνει ανορεξία, ναυτία, εμέτους, απάθεια ή ανησυχία, κεφαλαλγία και σε σοβαρότερες καταστάσεις διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, σπασμούς και κώμα. Στον πίνακα 2 φαίνονται οι ανατομικές βλάβες και τα συμπτώματα από το ΚΝΣ σε υπονατριαιμία.

| | |
|--------------------|----------------------|
| Εγκεφαλικό οίδημα | Κεφαλαλγία Έμετοι |
| Πιεστικά φαινόμενα | Σπασμοί |
| Εγκολεασμός | Αναπνευστική ανακοπή |

Πίνακας 2: Οι ανατομικές βλάβες και τα συμπτώματα από το ΚΝΣ σε υπονατριαιμία

Να σημειωθεί ότι τα συμπτώματα από το ΚΝΣ είναι πρωιμότερα και σοβαρότερα στα παιδιά με υπονατριαιμία, σε σχέση με τους ενήλικες, εξαιτίας μεγαλύτερου λόγου μεγέθους εγκεφάλου/μεγέθους κρανίου στα παιδιά. Από το μυοσκελετικό σύστημα η κλινική εικόνα μπορεί να προβάλλει με μυικές κράμπες και αδυναμία.

Η βαρύτητα της συμπτωματολογίας εξαρτάται από το βαθμό της υπονατριαιμίας και από την ταχύτητα εγκατάστασής της. Αν η υπονατριαιμία εγκατασταθεί προοδευτικά, σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων, η κλινική εικόνα προβάλλει με λιγότερο θορυβώδη σημεία και συμπτώματα.

Διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση Η σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας προϋποθέτει προσεκτική διαγνωστική προσέγγιση που θα οδηγήσει στον προσδιορισμό της αιτιολογίας. Καθο-

ριστικής σημασίας είναι η λήψη του ιστορικού και η ακριβής εκτίμηση του εξωκυττάριου όγκου, με βάση την αντικειμενική εξέταση, την ύπαρξη οιδημάτων, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, τον αριθμό των σφύξεων και την αναζήτηση κλινικών σημείων αφυδάτωσης.

Ο παρακλινικός έλεγχος πρέπει να είναι στοχευμένος, ενώ σε κάθε περίπτωση πρέπει να αποκλείεται η περίπτωση ψευδούς υπονατριαιμίας (υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερπρωτεϊναιμία). Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών, Na^+ ορού και ούρων, ωσμωτικότητα ορού, ειδικό βάρος ούρων. Ο αρχικός αυτός παρακλινικός έλεγχος είναι αρκετός ώστε να καθοριστεί η αιτία της υπονατριαιμίας (νεφρικές ή εξωνεφρικές απώλειες), καθώς επίσης και το είδος ισότονη, υπότονη ή υπέρτονη. Επιπλέον δίνει τις πληροφορίες που θα κατευθύνουν τυχόν περαιτέρω έλεγχο (Εικ. 1). Για παράδειγμα συνυπάρχουσα υπερκαλιαιμία κατευθύνει προς την επινεφριδιακή ανεπάρκεια, τον υποαλδοστερονισμό ή τον ψευδοϋποαλδοστερονισμό και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Θεραπεία Η αντιμετώπιση εξαρτάται από την αιτιολογία και το είδος της υπονατριαιμίας. Σε γενικές γραμμές υπονατριαιμία με μειωμένο εξωκυττάριο όγκο υγρών συνηγορεί υπέρ αφυδάτωσης και απαιτεί αναπλήρωση των υγρών. Αντίθετα όταν η υπονατριαιμία συνοδεύεται από αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών συστήνεται περιορισμός των υγρών και χορήγηση διουρητικών. Σε περιπτώσεις ενδοκρινολογικής αιτιολογίας απαιτείται θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών. Επίπεδα $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/L}$, με συνοδά συμπτώματα από το ΚΝΣ, αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης (1-2 mg/kgBΣ/24ωρο) και υπέρτονο διάλυμα NaCl 3% (1 ml=0,5 mEq Na^+). Η ποσότητα του νατρίου (σε mEq) που θα χορηγηθεί υπολογίζεται από τον τύπο:

$$0,6 \times \text{B}\Sigma \times (\text{Na}^+ \text{ επιθυμητό} - \text{Na}^+ \text{ ασθενούς})$$

Ο ρυθμός χορήγησης πρέπει να είναι τέτοιος ώστε η αύξηση του Na^+ να μην υπερβαίνει τα 10-12 mEq/24ωρο. Παιδιά με χρόνια υπονατριαιμία αντιμετωπίζονται άμεσα όταν τα επίπεδα Na^+ είναι $< 120 \text{ mEq/L}$ ή όταν είναι συμπτωματικά. Πρέπει η διόρθωση να είναι βραδεία, επειδή η ταχεία αύξηση του Na^+ μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες των φλοιονωτιαίων και φλοιοπρομηκικών οδών στη βάση της γέφυρας (μυελινόλυση).

2. Υπερνατριαιμία

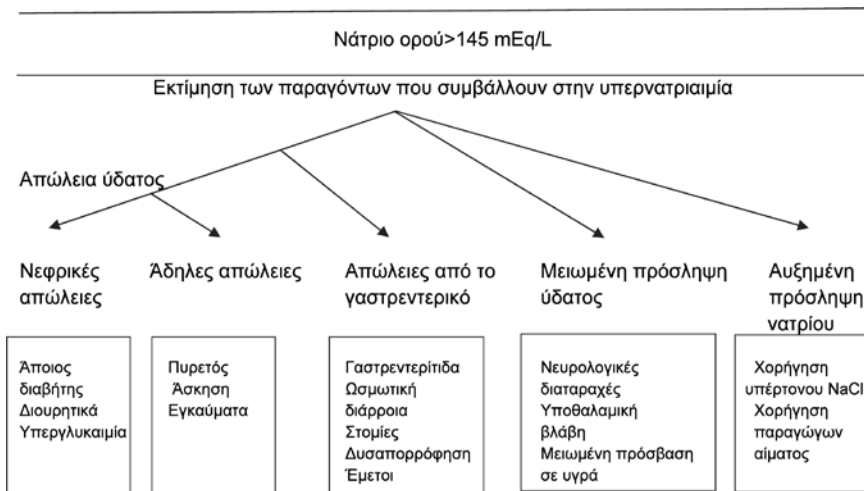
Η υπερνατριαιμία (νάτριο ορού >145 mEq/L) απαντάται σπανιότερα στα παιδιά και υποδηλώνει σχεδόν πάντοτε ενδοκυττάρια αφυδάτωση. Η υπερτονικότητα του πλάσματος προκαλεί μετακίνηση ύδατος από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο. Κλινικά, οι επιπτώσεις της ενδοκυττάριας αφυδάτωσης αφορούν κυρίως το ΚΝΣ και είναι τόσο εντονότερες, όσο ταχύτερη η εγκατάστασή της. Σε περίπτωση σταδιακής εγκατάστασης της υπερνατριαιμίας και της ενδοκυττάριας αφυδάτωσης, τα εγκεφαλικά κύτταρα προσαρμόζονται συσσωρεύοντας ιδιογενή ωσμώλια. Αυτά δεν μπορούν να αποβληθούν παρά μόνο με αργό ρυθμό, με συνέπεια η ταχεία διόρθωση μιας υπερνατριαιμίας να μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική υπερυδάτωση και εγκεφαλικό οίδημα.

Αιτιολογία Η υπερνατριαιμία συνήθως οφείλεται, είτε σε αυξημένες απώλειες ύδατος και Na^+ με αυτές όμως του ύδατος να υπερτερούν, είτε σε μεμονωμένη απώλεια ύδατος, είτε τέλος σε περίσσεια ύδατος και Na^+ με αυτή του Na^+ να υπερτερεί του ύδατος. Ο οργανισμός έχει δύο κυρίως μηχανισμούς που τον προστατεύουν από την υπερνατριαιμία, τη μεγάλη συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών και το μηχανισμό της δίψας. Η ADH εκλύεται όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος ξεπεράσει τα 275-280 mOsm/kg H_2O και επιτυγχάνεται η μέγιστη σύμπτυκνωση των ούρων, σε ωσμωτικότητα του πλάσματος 290-295 mOsm/kg H_2O .

Οι καταστάσεις υπερνατριαιμίας που οφείλονται σε απώλεια, τόσο ύδατος, όσο και Na^+ με αυτές όμως του ύδατος να υπερτερούν, οδηγούν συνήθως σε υπογκαιμική υπερνατριαιμία και απαντώνται σε νεφρικές νόσους συμπεριλαμβανομένης της χρήσης διουρητικών και της ωσμωτικής διούρησης. Εξωνεφρικά αίτια αποτελούν οι απώλειες από το γαστρεντερικό (έμετοι, διάρροιες), όπως επίσης και αυξημένες άδηλες απώλειες ποικίλης αιτιολογίας. Τα βρέφη και ειδικότερα τα πρόωρα, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για υπερνατριαιμία, τόσο λόγω της μεγάλης επιφάνειας σώματος σε σχέση με τη μάζα τους, όσο και εξαιτίας της εξάρτησή τους από τους φροντιστές τους για πρόσληψη υγρών. Ο νεφρογενής άποιος διαβήτης, ο οποίος αναπτύσσεται εκτενώς παρακάτω, αποτελεί κατάσταση με αυξημένη απώλεια ύδατος χωρίς να συνυπάρχει απώλεια άλατος. Τέλος, καταστάσεις με περίσσεια ύδατος και Na^+ είναι συνήθως υπερογκαιμικές και απαντώνται σε ενδοκρινολογικές νόσους (σύνδρομο Cushing, υπεραλδο-

στερονισμός), ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ιατρογενείς, όπως η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και η υπερφόρτωση με υπέρτονα υγρά.

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση Για τη διαγνωστική προσέγγιση της υπερνατριαιμίας είναι καθοριστικής σημασίας η λήψη λεπτομερούς ιστορικού, όπως επίσης και η εκτίμηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών. Στην εικόνα 2 φαίνεται η διαγνωστική προσέγγιση της υπερνατριαιμίας.



Εικόνα 2: Διαγνωστική προσέγγιση της υπερνατριαιμίας

Απαιτείται υψηλή κλινική υποψία, καθώς σε κατάσταση υπερνατριαιμίας ο εξωκυττάριος όγκος συνήθως υπερεκτιμάται (ενδοκυττάρια αφυδάτωση) και οι κλινικές εκδηλώσεις της αφυδάτωσης μπορεί να είναι ηπιότερες. Σε ό,τι αφορά τον εργαστηριακό έλεγχο καθοριστικής σημασίας είναι η διούρηση και η ωσμωτικότητα των ούρων. Φυσιολογική διούρηση υποδηλώνει συνήθως εξωνεφρικές απώλειες, ενώ η πολυουρία κατευθύνει σε νεφρική αιτιολογία. Ενδεικτικός είναι ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, των λοιπών ηλεκτρολυτών και της γλυκόζης του ορού και των ούρων για αποκλεισμό του σακχαρώδη διαβήτη.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από την υποκείμενη αιτιολογία, ενώ βασικό κανόνα αποτελεί η σταδιακή διόρθωση της υπερνατριαιμίας, με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 10 mEq/24ωρο, καθώς η ταχεία διόρθωση μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό οίδημα και νευρολογικές επιπλοκές. Στο

πίνακα 3 φαίνεται περιληπτικά η αντιμετώπιση της υπερνατριαιμίας.

| Αιτία | Αντιμετώπιση |
|--|--|
| A. Απώλεια και νατρίου και ύδατος • Γαστρεντερίτιδα | 0,45% NaCl σε ορό D/W 5% |
| B. Κυρίως απώλεια ύδατος • Μη ικανοποιητικός θηλασμός | 0,2% NaCl σε ορό D/W 5% |
| Γ. Νεφρογενής άποιος διαβήτης | 0,1% NaCl σε ορό D/W 2,5% (οξεία φάση) Φαρμακευτική αγωγή |
| Δ. Κεντρικός άποιος διαβήτης | Δεσμοπρεσσίνη |
| Ε. Υπερφόρτωση με Na | Ορός D/W 5% Διουρητικά |

Πίνακας 3: Αντιμετώπιση υπερνατριαιμίας (*σε υπεργλυκαιμία αποφεύγεται η χορήγηση ορού D/W 5%)

Σε υπογκαιμική υπερνατριαιμία η αντιμετώπιση είναι αυτή της υπέρτονης αφυδάτωσης, με σταδιακή αποκατάσταση πρώτα του εξωκυττάρου όγκου και έπειτα του Na^+ . Όταν υπάρχει περίσσεια ύδατος και Na^+ τότε ένδειξη έχει η χορήγηση διουρητικών. Σε κεντρικής αιτιολογίας άποιο διαβήτη η αντιμετώπιση συνίσταται στη χορήγηση ADH.

Βασικό σημείο στη διόρθωση της υπερνατριαιμίας είναι η χορήγηση νερού με βάση τον υπολογισμό του ελλείμματος καθαρού ύδατος. Εκτιμάται ότι το έλλειμμα του ύδατος αντιστοιχεί σε 4 ml/kgΣΒ για κάθε 1 mEq/L πλεονάζοντος Na^+ πάνω από το φυσιολογικό (140 mEq/L). Κατά τα άλλα η θεραπεία εξατομικεύεται ανάλογα με την αιτία.

2.1. Νεφρογενής άποιος διαβήτης

Ο όρος νεφρογενής άποιος διαβήτης χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1947 και αφορά μία σπάνια νεφρική διαταραχή, η οποία μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη και χαρακτηρίζεται από πλήρη ή μερική αντίσταση των νεφρών στην αργινίνη-βαζοπρεσσίνη (ADH). Η βαζοπρεσσίνη ασκεί την κύρια δράση της στους νεφρούς προκειμένου να διατηρηθεί η ισορροπία του ύδατος στον οργανισμό. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων στα παιδιά κληρονομείται με τον υπολειπόμενο φυλοσύνδετο χαρακτήρα (X-linked). Σπάνιες περιπτώσεις κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο ή κυρίαρχο χαρακτήρα. Έχουν εντοπιστεί δύο διαφορετικά γονίδια που σχετίζονται με τον γενετικής αρχής νεφρογενή άποιο διαβήτη. Ωστόσο υπάρχουν και περιπτώσεις που είναι επίκτητος και σχετίζεται με

λήψη φαρμάκων, χρόνια νεφρική νόσο, παρατεταμένη μεταβολική διαταραχή, χρόνια υποκαλιαιμία ή υπερασβεστιαϊμία.

Αιτιολογία Η επίκτητη μορφή της νόσου συνήθως σχετίζεται με λήψη φαρμάκων, υποσιτισμό, νεφρικές νόσους και παρατεταμένες μεταβολικές διαταραχές. Συγκεκριμένα σε ό,τι αφορά τις φαρμακευτικές ουσίες που δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν νεφρογενή άπιοιο διαβήτη συγκαταλέγονται αντιβιοτικά, αντιιικά, αντιμυκητιασικά και αντινεοπλασματικά φάρμακα.

Στην πλειονότητα των κληρονομούμενων περιπτώσεων η γενετική μεταβίβαση είναι με φυλοσύνδετη υπολειπόμενη. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η κληρονομικότητα είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη ή κυρίαρχη. Ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα μιας de novo μετάλλαξης.

Οι γενετικές διαταραχές που κληρονομούνται με φυλοσύνδετο τρόπο (X χρωμόσωμα), εκδηλώνονται κατά κανόνα στα άρρενα άτομα, ενώ τα θήλεα είναι ασυμπτωματικοί φορείς της μετάλλαξης. Σε ορισμένες περιπτώσεις θήλεα φορείς του γονιδίου μπορεί να εμφανίσουν κλινική εικόνα (αδραννοποίηση X χρωμοσώματος). Η συνδεδεμένη με X υπολειπόμενη μορφή του νεφρογενή άπιοιο διαβήτη προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου AVPR2 στο χρωμόσωμα X. Ποσοστό 10% της γενετικά κληρονομούμενης μορφής της νόσου μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο, ενώ λιγότερο από 1% με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η πλειονότητα των ασθενών με αυτοσωματική υπολειπόμενη ή κυρίαρχη μορφή της νόσου φέρουν μεταλλάξεις του γονιδίου της υδατοπορίνης-2 (AQP2).

Στον νεφρογενή άπιοιο διαβήτη ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης υπερδιεγείρεται από την αυξημένη ωσμωτικότητα του πλάσματος και παράγει επαρκή ή και αυξημένα επίπεδα ADH, αλλά οι νεφροί δεν μπορούν να συμπυκνώσουν τα ούρα, σαν απάντηση στη δράση της. Η ποσότητα του ύδατος που κατακρατείται καθορίζεται φυσιολογικά από την ADH, η οποία δρα συνδεδεμένη με τον υποδοχέα της (V2R). Στη συνέχεια το σύμπλοκο αυτό μετέχει σε μία πολύπλοκη χημική διαδικασία που καθορίζει την επαναρρόφηση του ύδατος. Σημαντικό ρόλο στην παραπάνω διαδικασία διαδραματίζει μία ακόμη πρωτεΐνη, η AQP2, η οποία είναι αποθηκευμένη σε κυστίδια στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων, μεταφέρεται στην κυταροπλασματική μεμβράνη και αυξάνει τη διαπερατότητά της στο ύδωρ. Μεταλλάξεις στα γονίδια των παραπάνω πρωτεϊνών έχουν ως αποτέλεσμα

την αδυναμία επαναρρόφησης ύδατος και συμπύκνωσης των ούρων.

Κλινική εικόνα Η κλινική εικόνα του νεφρογενή άποιοι διαβήτη ποι-κίλλει ως προς την βαρύτητα των συμπτωμάτων από ασθενή σε ασθενή. Η επίκτητη μορφή είναι σχεδόν πάντοτε λιγότερο σοβαρή από τις κληρονομικές μορφές, εμφανίζεται συχνότερα σε ενήλικες και η έναρξη των συμπτωμάτων είναι σταδιακή. Στις κληρονομούμενες μορφές τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως νωρίς μετά τη γέννηση και τα περισσότερα παιδιά διαγιγνώσκονται εντός του πρώτου έτους της ζωής. Στην αυτοσωματική επικρατούσα μορφή τα συμπτώματα τείνουν να εμφανίζονται αργότερα στη ζωή, ορισμένες φορές όχι πριν την ενηλικίωση.

Η κλινική εικόνα συνίσταται σε δύο κυρίως συμπτώματα, πολουρία και πολυδιψία, ενώ συχνή είναι και η νυχτουρία. Στη βρεφική ηλικία συνήθη συμπτώματα αποτελούν οι έμετοι, η υπερπυρεξία, η νωθρότητα ή ευερεθιστότητα, καθώς και η στασιμότητα της αύξησης. Απαιτείται υψηλή κλινική υποψία καθώς τα συμπτώματα αυτά πολλές φορές είναι μη ειδικά και υποεκτιμώνται. Βρέφη με νεφρογενή άποιο διαβήτη είναι πιο ευάλωτα και μπορεί να αναπτύξουν γρήγορα βαριά αφυδάτωση, μετά από μειωμένη πρόσληψη υγρών, έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες ή επ' ευκαιρία κάποιας λοίμωξης. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια βαριάς αφυδάτωσης και μη έγκαιρη διάγνωση σχετίζεται, τόσο με καθυστέρηση της αύξησης, αλλά και της ανάπτυξης, λόγω βλαβών στο ΚΝΣ. Σε έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση η αύξηση και η ανάπτυξη είναι συνήθως φυσιολογικές.

Διαφορική διάγνωση Η διαφορική διάγνωση του νεφρογενούς άποιοι διαβήτη θα γίνει κυρίως από τον κεντρικό ή νευρογενή άποιο διαβήτη, την πρωτοπαθή πολουρία-πολυδιψία και τον σακχαρώδη διαβήτη.

Ο κεντρικός άποιος διαβήτης είναι μία σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πολυδιψία και πολουρία. Προκαλείται από ανεπάρκεια της AVP και οφείλεται σε βλάβη της υπόφυσης, ενώ σπάνια κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο.

Η πρωτοπαθής (ή ψυχογενής) πολυδιψία είναι μία σπάνια διαταραχή κατά την οποία τα άτομα καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες νερού απουσία οποιουδήποτε φυσιολογικού ερεθίσματος για δίψα, με επακόλουθο την παραγωγή μεγάλης ποσότητας ούρων. Η απάντηση στην υπερβολική πρόσληψη νερού είναι η καταστολή της παραγωγής βαζοπρεσίνης. Η πρωτογενής (ψυχογενής) πολυδιψία μπορεί δυνητικά να προκαλέσει δηλητηρίαση από ύδωρ. Ορισμένες περιπτώσεις πρωτοπαθούς πολυδιψίας

εμφανίζονται ως μέρος ψυχικής νόσου. Σε άλλες περιπτώσεις, η αιτία είναι άγνωστη.

Διάγνωση Η κλινική υποψία της διάγνωσης τίθεται σε παιδιά με πολυουρία-πολυδίψια και επαναλαμβανόμενα επεισόδια αφυδάτωσης. Απαιτείται ενδελεχής κλινική εξέταση και προσεκτική λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού.

Πριν προχωρήσουμε σε εξειδικευμένο έλεγχο σε ασθενή με πολυουρία και πολυδίψια θα πρέπει να αποκλειστεί η πιθανότητα ψυχογενούς πολυδιψίας-πολυουρίας, σακχαρώδους διαβήτη, χρόνιας νεφρικής νόσου, χρήσης φαρμάκων. Ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει προσδιορισμό της ωσμωτικότητας των πρώτων πρωϊνών ούρων με ταυτόχρονο προσδιορισμό της ωσμωτικότητας του ορού και τον ηλεκτρολυτών του ορού, καθώς και έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας. Εάν η ωσμωτικότητα ούρων είναι μεγαλύτερη από 600 mOsm/kg H₂O και η ωσμωτικότητα του ορού είναι μικρότερη από 300 mOsm/kg H₂O, τότε η έκκριση βαζοπρεσσίνης είναι φυσιολογική. Εάν αυτό δεν ισχύει η οριστική διάγνωση γίνεται με τη δοκιμασία στέρησης ύδατος.

Η δοκιμασία στέρησης ύδατος πρέπει να γίνεται πάντοτε σε ελεγχόμενο περιβάλλον, υπό στενή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Η ωσμωτικότητα των ούρων ελέγχεται ανά ώρα, με ταυτόχρονη μέτρηση του Na⁺ και της ωσμωτικότητας του ορού. Τα επίπεδα της βαζοπρεσσίνης ελέγχονται κατά την έναρξη και το τέλος της δοκιμασίας. Η δοκιμασία διακόπτεται οποτεδήποτε η απώλεια βάρους ξεπεράσει το 5% του αρχικού βάρους ή η αρτηριακή πίεση μειωθεί κατά 10% και οι σφύξεις αυξηθούν παθολογικά. Η λειτουργία της συμπίκνωσης εκτιμάται ως φυσιολογική εάν η ωσμωτικότητα των ούρων αυξηθεί πέραν των 600 mOsm/kg H₂O και η ωσμωτικότητα του ορού παραμένει μικρότερη των 300 mOsm/kg H₂O ή εάν η ωσμωτικότητα των ούρων ξεπεράσει σε οποιαδήποτε στιγμή τα 1000 mOsm/kg H₂O ανεξάρτητα από τα επίπεδα ωσμωτικότητας του ορού. Η λειτουργία συμπίκνωσης εκτιμάται ως παθολογική εάν στο τέλος του οκταώρου η ωσμωτικότητα των ούρων παραμένει μικρότερη των 600 mOsm/kg H₂O ή εάν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή η ωσμωτικότητα του ορού είναι μεγαλύτερη των 300 mOsm/kg H₂O. Σ' αυτή την περίπτωση χορηγείται βαζοπρεσσίνη για να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ κεντρικού και νεφρογενή άποιου διαβήτη.

Θεραπεία Η θεραπεία του νεφρογενούς άποιου διαβήτη απαιτεί τις συ-

ντονισμένες προσπάθειες μιας ομάδας ειδικών. Η συνεργασία παιδιάτρου, νεφρολόγου και ενδοκρινολόγου είναι απαραίτητη προκειμένου να αντιμετωπιστεί σωστά ένα παιδί.

Ο βασικός άξονας της θεραπείας είναι η διασφάλιση της σωστής πρόσληψης υγρών και η μείωση της παραγωγής ούρων. Η επαρκής πρόσληψη νερού είναι απαραίτητη για τους ασθενείς αυτούς προκειμένου να αποφεύγονται επεισόδια αφυδάτωσης. Στα βρέφη τα οποία αδυνατούν να εκδηλώσουν το αίσθημα της δίψας χρειάζεται περιοδική ενυδάτωση, ενώ εάν το βρέφος αδυνατεί να καταναλώσει επαρκή ποσότητα νερού, τότε μπορεί να χρειαστεί να τοποθετηθεί ρινογαστρικός καθετήρας.

Τα παιδιά σχολικής και εφηβικής ηλικίας θα πρέπει να εξασφαλίζουν πρόσβαση ανά πάσα στιγμή σε πόσιμο νερό, ενώ ακόμη και κατά τη διάρκεια του ύπνου πιθανά να υπάρχει ανάγκη για έγερση και λήψη νερού. Οι γονείς θα πρέπει να συνεργάζονται με τους φροντιστές των παιδιών για να διασφαλίσουν ότι υπάρχουν κατάλληλες συνθήκες για αυτούς τους ασθενείς.

Για την αντιμετώπιση της πολυουρίας συστήνεται φαρμακευτική θεραπεία που συνίσταται σε διουρητικά της αγκύλης όπως η υδροχλωροθειαζίδη ή χλωροθειαζίδη σε συνδυασμό συχνά με άλλα ουσίες όπως η ινδομεθακίνη ή η αμιλορίδη. Η ινδομεθακίνη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) που μπορεί να αυξήσει τη συμπίκνωση και να μειώσει την παραγωγή ούρων. Η αμιλορίδη είναι ένα καλιοσυντηρητικό διουρητικό που βοηθά τον οργανισμό να διατηρήσει τα επίπεδα καλίου, τα οποία μπορεί να μειωθούν κατά τη θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

Τέλος συστήνονται διατροφικές παρεμβάσεις όπως δίαιτα πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε Na^+ (0,5 gr/24ωρο) καθώς με τον περιορισμό του Na^+ περιορίζεται και η αποβολή ύδατος από τους νεφρούς.

Για παιδιά με επίκτητο νεφρογενή άποιο διαβήτη η θεραπεία της υποκείμενης αιτίας (λ.χ. διόρθωση μεταβολικών διαταραχών ή διακοπή χρήσης φαρμάκων) μπορεί να αναστρέψει την αντίσταση στη βαζοπρεσσίνη. Ωστόσο, αυτή η διαδικασία ανάκαμψης μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες, επομένως θα αντιμετωπιστούν τα παιδιά αρχικά συμπτωματικά, ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις που η βλάβη είναι μη αναστρέψιμη, παρά την άρση του αιτιολογικού παράγοντα.

Ασθενείς με νεφρογενή άποιο διαβήτη που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να συμβουλευούνται τον θεράποντα γιατρό, καθώς

θα χρειαστούν κατάλληλη ενυδάτωση, συνήθως με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, πριν και/ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Τέλος, συστήνεται γενετική συμβουλευτική στις οικογένειες των πασχόντων από κληρονομικές μορφές της νόσου.

3. Ισότονη αφυδάτωση

Ως αφυδάτωση ορίζεται η ελάττωση του ολικού ύδατος του οργανισμού και προκαλείται είτε από μη αντιρροπούμενες αυξημένες απώλειες, είτε από ελαττωμένη πρόσληψη νερού. Συνοδεύεται πάντοτε από ελάττωση του ποσού των ηλεκτρολυτών. Στις προηγμένες χώρες πεθαίνουν από αφυδάτωση 400-500 παιδιά κάθε χρόνο. Η πλειονότητα των θανάτων αυτών οφείλεται σε σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, σε shock και σε καρδιακή ανακοπή. Η αφυδάτωση είναι πιο συχνή και σοβαρή στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες, καθώς έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια σώματος, αυξημένο μεταβολικό ρυθμό και ανώριμη νεφρική λειτουργία (μειωμένη συμπτωκνωτική ικανότητα νεφρών ιδίως στη νεογνική και βρεφική ηλικία).

Η συχνότερη μορφή αφυδάτωσης (τα 2/3 του συνόλου των αφυδατώσεων) αποτελεί η ισότονη. Χαρακτηρίζεται από ίση απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών από τον εξωκυττάριο χώρο και συνεπώς δεν συνοδεύεται από ανακατανομή υγρών. Παρατηρείται κυρίως σε παιδιά με οξεία γαστρεντερίτιδα, απώλεια αίματος, απώλεια υγρών από το ουροποιητικό σύστημα ή αυξημένες άδηλες απώλειες και γενικότερα από απώλεια υγρών σύστασης παρόμοιας με εκείνη του πλάσματος.

Παθοφυσιολογικά σε ότι αφορά τις αιμοδυναμικές επιπλοκές, η αφυδάτωση οδηγεί σε ενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων του καρωπιδικού κόλπου και αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος με αποτέλεσμα αύξηση της φλεβικής επαναφοράς και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου (ταχυκαρδία). Σε απώλεια υγρών <10% του όγκου αίματος, η δραστηριότητα του συμπαθητικού επαναφέρει την αρτηριακή πίεση μέσω ρυθμιστικών μηχανισμών, ενώ σε απώλειες >15% η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού οδηγεί σε αγγειοσυσπασση (αυξημένη παραγωγή αγγειοτενσίνης-II) και η αρτηριακή πίεση μειώνεται σημαντικά στην όρθια θέση (ορθοστατική υπόταση, ζάλη). Περαιτέρω απώλεια θα οδηγήσει σε σοβαρή υπόταση, ακόμη και σε κατάκλιση και σε shock.

Εκτίμηση-Κλινική εικόνα Η αξιολόγηση και η αντιμετώπιση του παι-

διού που παρουσιάζει αφυδάτωση αντιπροσωπεύει μία από τις πιο συχνές καταστάσεις στο παιδιατρικό τμήμα επειγόντων περιστατικών.

Η αφυδάτωση χαρακτηρίζεται ως ήπια, μέτρια ή βαριά (Πίν. 4) ανάλογα με το ποσοστό απώλειας υγρών επί του αρχικού βάρους σώματος του παιδιού.

| Βαρύτητα αφυδάτωσης | Νήπια (ΒΣ<10 kg) | Νήπια (ΒΣ>10 kg) |
|---------------------|------------------|------------------|
| Ήπια αφυδάτωση | 5% ή 50 ml/kg | 3% ή 50 ml/kg |
| Μέτρια αφυδάτωση | 10% ή 100 ml/kg | 6% ή 60 ml/kg |
| Βαριά αφυδάτωση | 15% ή 150 ml/kg | 9% ή 90 ml/kg |

Πίνακας 1: Βαρύτητα αφυδάτωσης στα παιδιά

Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το βαθμό της αφυδάτωσης. Σε ήπια αφυδάτωση παρατηρείται ωχρότητα, καταβολή, ζάλη, αίσθημα δίψας και ορθοστατική υπόταση. Σε βαρύτερες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθούν περαιτέρω συμπτώματα, όπως νωθρότητα, σύγχυση, θωρακαλγία, κοιλιαλγία, κράμπες μέχρι και εικόνα καταπληξίας. Κλινικά σημεία που δηλώνουν το βαθμό της αφυδάτωσης και πρέπει να εκτιμώνται είναι η μειωμένη σπαργή δέρματος (ένδειξη απώλειας υγρών από τον διάμεσο χώρο), η ξηρότητα των βλεννογόνων, η ταχυκαρδία και η ορθοστατική υπόταση.

Παρακλινικός έλεγχος Σε ασθενή με αφυδάτωση ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει δείκτες νεφρικής λειτουργίας, ηλεκτρολύτες ορού, γενική ούρων και σε βαρύτερες περιπτώσεις ωσμωτικότητα ορού και ούρων και έλεγχο της οξεοβασικής ισορροπίας. Σε ασθενή με ισότονη αφυδάτωση συνήθως διαπιστώνονται αύξηση της ουρίας του ορού, αύξηση αιματοκρίτη και λευκωμάτων ορού (λόγω αιμοσυμπύκνωσης), μειωμένη συγκέντρωση Na^+ στα ούρα ($<10 \text{ mEq/L}$), καθώς και αυξημένη ωσμωτική πίεση ούρων ($>450 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$) και ειδικό βάρος ούρων ($\text{EB}>1022$).

Θεραπεία Τα περισσότερα παιδιά με ισότονη αφυδάτωση εμφανίζουν ταυτόχρονα έλλειμμα Na^+ και ύδατος. Η θεραπευτική αντιμετώπιση σε ήπιες μορφές είναι η από του στόματος χορήγηση ύδατος και ηλεκτρολυτών, εφόσον αυτή είναι εφικτή, ενώ σε μέτριας βαρύτητας είναι η ενδοφλέβια χορήγηση ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9%), με περιεκτικότητα σε Na^+ 154 mEq/L , συγκέντρωση ανάλογη με εκείνη του πλάσματος. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις ή σε εικόνα υπογκαιμικής καταπληξίας συστήνεται η χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων (πλάσματος, λευκωματίνης). Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται η υπο-

κείμενη παθολογία και σε περίπτωση συνεχιζόμενων απωλειών αυτές θα πρέπει να αναπληρώνονται.

Βιβλιογραφία

1. Moritz ML, Ayus JC. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. *Pediatr Rev* 2002; 23: 371-80.
2. Zieg J. Pathophysiology of hyponatremia in children. *Front Pediatr* 2017; 16;5: 213-221.
3. Jain A. Body fluid composition. *Pediatr Rev* 2015; 36(4):141-50.
4. Bockenbauer D, Zieg J. Electrolyte disorders. *Clin Perinatol* 2014; 41(3): 575-90.
5. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008 ;108(3): 46-59.
6. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(5):852-62.
7. Umenishi F, Narikiyo T, Vandewalle A, Schrier RW. cAMP regulates vasopressin-induced AQP2 expression via protein kinase A-independent pathway. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1758(8): 1100-5.
8. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82(1): 205-44.
9. Zieg J. Evaluation and management of hyponatraemia in children. *Acta Paediatr* 2014; 103(10): 1027-34.
10. Kim GH. Pseudohyponatremia: does it matter in current clinical practice? *Electrolyte Blood Press* 2006; 4(2): 77-82.

Ερωτήσεις

1 Τι από τα παρακάτω είναι λάθος:

- α) Η υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στα παιδιά;
- β) Η υπονατριαιμία συνοδεύεται πάντοτε από χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος;
- γ) Η υπονατριαιμία δεν χρειάζεται πάντοτε διόρθωση;
- δ) Η ωσμωτικότητα των ούρων μπορεί να είναι χαμηλή;

2 Σε ψευδοϋπονατριαιμία ισχύει:

- α) Παρατηρείται σε υπερλιπιδαιμία ή υπερπρωτεϊναιμία;
- β) Απαιτεί διόρθωση άμεσα;
- γ) Παρατηρείται αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος;
- δ) α και γ;

3 Τι από τα παρακάτω ισχύει στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στα παιδιά:

- α) Επίπεδα $Na^+ < 120$ mEq/L, με συνοδά συμπτώματα από το ΚΝΣ, αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 15%;
- β) Η ποσότητα του Na^+ (σε mEq) που θα χορηγηθεί υπολογίζεται από τον τύπο;

$$0,6 \times B\Sigma \times (Na^+ \text{ επιθυμητό} - Na^+ \text{ ασθενούς})$$

- γ) Ο ρυθμός χορήγησης πρέπει να είναι τέτοιος ώστε η αύξηση του Na^+ να μην υπερβαίνει τα 10-12 mEq/ 24ωρο;
- δ) β και γ;

4 Τι από τα παρακάτω ισχύει στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στα παιδιά:

- α) Χορηγείται πάντοτε διάλυμα γλυκόζης 5%;
- β) Βασικό σημείο στη διόρθωση της υπερνατριαιμίας είναι η χορήγηση ύδατος με βάση τον υπολογισμό του ελλείμματος καθαρού ύδατος;
- γ) Η χορήγηση διουρητικών πάντοτε βοηθά;
- δ) β και γ;

5 Αναφορικά με τον νεφρογενή άποιο διαβήτη στα παιδιά ισχύει:

- α) Συνήθως οφείλεται σε επίκτητα αίτια και είναι παροδικός;
- β) Η συγγενείς μορφές παρουσιάζουν πολύ υψηλά ποσοστά θνησιμότητας;
- γ) Συνήθως κληρονομείται με τον φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας;
- δ) Τα θήλεα άτομα φορείς δεν έχουν συμπτώματα;

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. α
- 3. δ
- 4. β
- 5. γ

Σημασία της υπο- και υπερ-καλιαιμίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Μηνασίδης Ηλίας,

Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος 424 ΓΣΝΕ και

Επιστημονικός Υπεύθυνος ΜΧΑ «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκης

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
- 1.1. Κάλιο
 - 1.2. Καρδιακή ανεπάρκεια
2. Δυσκαλιαιμία στην καρδιακή ανεπάρκεια
3. Υποκαλιαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια
4. Υπερκαλιαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια
5. Συμπεράσματα
6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η δυσκαλιαιμία, η διαταραχή δηλαδή στα επίπεδα του καλίου (υποκαλιαιμία και υπερκαλιαιμία), είναι συχνή στην καρδιακή ανεπάρκεια
- Οι διαταραχές του καλίου στην καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στην ίδια τη νόσο, στη σχετική συννοσηρότητα και στη φαρμακευτική αγωγή
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ δυσκαλιαιμίας και αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω του αυξημένου κινδύνου επικίνδυνων αρρυθμιών
- Η συχνότερη αιτία υποκαλιαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών
- Η συχνότερη αιτία υπερκαλιαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
- Η $[H^+]$ του ορού στην καρδιακή ανεπάρκεια συστήνεται να είναι μεταξύ 4 και 5 mEq/L

1. Εισαγωγή

1.1. Κάλιο

Το κάλιο (K^+) είναι το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς το 98% του K^+ (≈ 140 mEq/L) κατανέμεται στον ενδοκυττάριο χώρο και το 2% ($\approx 3,8-5$ mEq/L) στον εξωκυττάριο. Η περιεκτικότητα και

η κατανομή του K^+ στα διαμερίσματα του ανθρώπινου οργανισμού εξαρτώνται από μία περίπλοκη αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων, όπως η νεφρική και γαστρεντερική λειτουργία, η δίαιτα, η φαρμακευτική αγωγή, η νευρορμονική κατάσταση και η οξεοβασική ισορροπία. Διαταραχή κάποιου από τους παραπάνω παράγοντες επιδρά στην ομοιόσταση του K^+ , με αποτέλεσμα τη παθολογική συγκέντρωσή του στον ορό του αίματος¹.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την αποβολή του 90-95% του K^+ , με το κόλον υπεύθυνο για το υπόλοιπο, αποβάλλοντας μάλιστα μέχρι και την τριπλάσια ποσότητα σε περίπτωση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα, περίπου το 90% του ελεύθερα διηθούμενου K^+ επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο ($\approx 2/3$) και στην αγκύλη του Henle ($\approx 25\%$), ενώ το 10% φτάνει στα άπω σωληνάρια. Η λεπτομερής νεφρική ρύθμιση της απέκκρισης του K^+ επιτυγχάνεται στον ευαίσθητο στην αλδοστερόνη άπω νεφρώνα, που περιλαμβάνει το τελικό τμήμα του άπω εσπειραμμένου σωληναρίου και το φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο. Στον άπω νεφρώνα, τρεις είναι οι κύριοι παράγοντες, που προάγουν την αποβολή του K^+ στο σωληναριακό αυλό: η προσφορά Na^+ , ο ρυθμός ροής του σωληναριακού διηθήματος και η αλδοστερόνη. Συγκεκριμένα, μεταβολές στην επαναρρόφηση Na^+ στα τμήματα μέχρι τον άπω νεφρώνα επηρεάζουν την προσφορά Na^+ και η μετέπειτα επαναρρόφηση του διαμέσου της επιθηλιακής αντλίας Na^+ ($ENaC$) δημιουργεί αρνητικό φορτίο στον αυλό, προάγοντας την απέκκριση του K^+ . Αντίστοιχα, η αυξημένη ροή του σωληναριακού διηθήματος διεγείρει την έκκριση K^+ , ενώ η μειωμένη, όπως σε περιπτώσεις υπογκαιμίας, την καταστέλλει, διαμέσου μείωσης της ηλεκτρारνητικής κλίσης στα άπω σωληνάρια και της παθητικής μεταφοράς του K^+ προς τον ενδοκυττάριο χώρο. Επίσης, η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναρρόφηση του Na^+ διαμέσου των διαύλων του στην αυλική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων, σε ανταλλαγή με K^+ και διεγείρει τη δραστηριότητα της Na^+-K^+-ATP άσης, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωση του K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο².

Το K^+ είναι ουσιώδες για τη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία και μεταβολές των επιπέδων του μπορεί να επιφέρουν νευρομυικές, γαστρεντερικές και καρδιακές διαταραχές. Η διαμεμβρανική διαφορά δυναμικού ηρεμίας εξαρτάται από την ενδο- και εξω-κυττάρια $[K^+]$. Η Na^+-K^+-ATP άση, η οποία ρυθμίζεται από την αλδοστερόνη, τις κατεχολαμίνες και την ινσουλίνη, διατηρεί την αυξημένη ενδοκυττάρια $[K^+]$ σε περίπτωση αρνητικής

κλίσης συγκέντρωσης. Η συγκεκριμένη αντλία υπάρχει σχεδόν σε όλα τα ανθρώπινα κύτταρα, μέσω της οποίας εξέρχονται από αυτά 3 μόρια Na^+ και εισέρχονται 2 μόρια K^+ , οδηγώντας σε κλίση $[\text{K}^+]$ κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης (ενδοκυττάρια $[\text{K}^+] >$ εξωκυττάρια $[\text{K}^+]$), η οποία είναι μερικώς υπεύθυνη για τη διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης.

Η υποκαλιαιμία αυξάνει την αποπόλωση, τον αυτοματισμό και τη διεγερσιμότητα του κυττάρου. Επειδή η επαναπόλωση των καρδιακών κυττάρων εξαρτάται από την είσοδο του K^+ , η υποκαλιαιμία επιμηκύνει το δυναμικό δράσης και αυξάνει το διάστημα QT. Αντίθετα, η υπερκαλιαιμία οδηγεί σε μείωση του χρόνου επαναπόλωσης, επιφέροντας πιθανή βράχυνση του διαστήματος QT. Επομένως, τόσο η υπο- όσο και η υπερ-καλιαιμία μπορεί να αποδειχτούν επικίνδυνες καταστάσεις για τη ζωή, επειδή αυξάνουν τον κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου³.

1.2. Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο, με αιτία οποιαδήποτε δομική ή λειτουργική διαταραχή της καρδιάς και με τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία της κοιλίας να γεμίσει και να ωθήσει τον όγκο του αίματος. Η καρδιακή ανεπάρκεια αντιπροσωπεύει μία Παγκόσμια πανδημία, η οποία αφορά έως και 37,7 εκατομμύρια ανθρώπους Παγκοσμίως, με επιπολασμό περίπου 1-2% του ενήλικου πληθυσμού σε Ανεπτυγμένες Χώρες, φτάνοντας μέχρι και περισσότερο από 10% μεταξύ των ατόμων ηλικίας άνω των 70 ετών. Παρά τη σημαντική πρόοδο στην πρόληψη και θεραπεία της, η νοσηρότητα και η θνητότητά της παραμένουν ιδιαίτερα υψηλές, επιφέροντας σημαντική κλινική και οικονομική επιβάρυνση στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, με δυσσιώνες μάλιστα προβλέψεις για τις επόμενες 10ετίες.

Η καρδιακή ανεπάρκεια (Heart Failure, HF) έχει πρόσφατα κατηγοριοποιηθεί σε τρεις υποτύπους με βάση τη μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF): ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF_rEF: LVEF <40%), ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF_pEF: LVEF ≥50%) και ΚΑ με κλάσμα εξώθησης μεσαίου εύρους (HF_{mr}EF: LVEF =40–49%)⁴.

Στην καρδιακή ανεπάρκεια μεγάλη σημασία έχει η σχέση του καλίου του ορού και της ρενίνης του πλάσματος. Τα αυξημένα επίπεδα ρενίνης από

την παρασπειραματική συσκευή των νεφρών, απότοκα κυρίως της διαταραχής αιμάτωσης των νεφρών λόγω καρδιακής υποάρδευσης, προάγουν τη σύνθεση της αγγειοτενσίνης-I από το αγγειοτενσινογόνο και διαμέσου της επακόλουθης σειράς του ΣΡΑΑ, την αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης από την σπειραματική ζώνη των επινεφριδίων. Η αλδοστερόνη προάγει την επαναρρόφηση Na^+ και ύδατος και την απέκκριση K^+ . Το τελικό αποτέλεσμα από τη δράση της αλδοστερόνης είναι η επακόλουθη υποκαλιαιμία. Αντίστοιχα, η υπερκαλιαιμία μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στον εγγύς νεφρώνα και την επακόλουθη μειωμένη συγκέντρωσή του στον άπυ, γεγονός που αναστέλλει την ανταλλαγή του με ιόντα K^+ . Ο παραπάνω μηχανισμός επιδεινώνεται από το 3^ο και τα μεταγενέστερα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Η υπερκαλιαιμία μπορεί, επίσης, να οφείλεται και σε πιθανή ένδεια αλδοστερόνης, όπως συμβαίνει στο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), μία από τις συνηθέστερες συννοσηρότητες της καρδιακής ανεπάρκειας⁵.

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της HF_rEF είναι η αναστολή του συστήματος ΣΡΑΑ και οι επιβλαβείς επιπτώσεις του, συγκεκριμένα η κατακράτηση νατρίου και ύδατος και η αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Πράγματι, έχει αποδειχτεί ότι οι αναστολείς του ΣΡΑΑ ελαττώνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Σ' αυτή την κατηγορία φαρμάκων περιλαμβάνονται οι αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), οι ανταγωνιστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (αAT1), και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRAs)⁶.

Οι σύγχρονες Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη θεραπεία και τη βελτίωση της επιβίωσης των συμπτωματικών ασθενών (κατηγορία II-IV κατά NYHA) με HF_rEF περιλαμβάνουν τους παραπάνω φαρμακευτικούς παράγοντες (αΜΕΑ και MRAs) σε συνδυασμό με β-αναστολείς, εκτός εάν αντενδείκνυται ή δεν γίνονται ανεκτοί.

Συγκεκριμένα, οι αΜΕΑ συστήνονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής και θα πρέπει να συμπληρώνονται με β-αναστολείς, μόλις επιτευχθεί κλινική σταθεροποίηση των ασθενών.

Αντιστοίχως, και οι β-αναστολείς έχουν αποδεδειγμένη συμβολή στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με HF_rEF που λαμβάνουν αΜΕΑ και, στις περισσότερες περιπτώσεις, διουρητικό, χωρίς όμως όφελος σε μη σταθεροποιημένους ή με συμφόρηση ασθενείς. Εναλλακτική

λύση σε περίπτωση αντένδειξης, μη ανοχής ή παραμονής συμπτωμάτων στη μέγιστη δόση των β-αναστολέων και με προϋπόθεση το φλεβοκομβικό ρυθμό, με συχνότητα ≥ 70 παλμών/λεπτό, αποτελεί η ιβαμπραδίνη (ivabradine), ένας αναστολέας του καναλιού If.

Επιπλέον, οι MRAs (σπιρονολακτόνη και επλερενόνη) συστήνονται, με αποδεδειγμένο όφελος στην επιβίωσή τους, σε ασθενείς με σοβαρή συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (HF_rEF, LVEF $\leq 35\%$), οι οποίοι παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη συμβατική θεραπεία.

Οι αAT1 συνιστώνται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε συμπτωματικούς ασθενείς με HF_rEF, στους οποίους δεν είναι ανεκτός ένας αΜΕΑ, λαμβάνοντας όμως σίγουρα έναν β-αναστολέα και MRA. Εναλλακτικά, μπορούν προστεθούν στην αγωγή με αΜΕΑ και β-αναστολέας, στην περίπτωση μη ανοχής ενός MRA, αλλά με την προϋπόθεση αυστηρής επίβλεψης πιθανών παρενεργειών, όπως η υπερκαλιαιμία και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Για περαιτέρω μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας περιπατητικών συμπτωματικών ασθενών, παρά τη βέλτιστη θεραπεία με β-αναστολέα και MRA, συστήνεται η αντικατάσταση του αΜΕΑ/αAT1 με έναν αναστολέα της αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης (ARNIs) (σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη, ο πρώτος παράγοντας στη νέα αυτή κατηγορία).

Τα διουρητικά συστήνονται για τη συμπτωματική ανακούφιση συμφορημένων ασθενών με HF_rEF, αλλά η επίδρασή τους στη νοσηρότητα και τη θνητότητα είναι άγνωστη, λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στη χαμηλότερη δυνατή δόση, προκειμένου να διατηρηθεί η ευογκαιμία.

Τέλος, η διγοξίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συμπτωματικούς ασθενείς με HF_rEF και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού (κολπική μαρμαρυγή και πτερυγισμός), παρά τη θεραπεία με αΜΕΑ (ή αAT1), β-αναστολέα και MRA, με όφελος τη μείωση του κινδύνου νοσηλειών, τόσο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, όσο και λόγω οποιασδήποτε άλλης αιτίας.

Σχετικά με τους υπόλοιπους τύπους καρδιακής ανεπάρκειας HF_rEF και HF_mrE δεν έχει ακόμη αποδειχτεί τεκμηριωμένη θεραπεία για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων, ωστόσο αΜΕΑ/αAT1, β-αναστολείς, MRA, διουρητικά και διγοξίνη συνταγογραφούνται συχνά στους ασθενείς αυτούς με στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους⁴.

2. Δυσκαλιαιμία στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η δυσκαλιαιμία (υποκαλιαιμία και υπερκαλιαιμία) είναι συχνή στην καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, τουλάχιστον 1 επεισόδιο υπερκαλιαιμίας έχει περιγραφεί σχεδόν σε 1 στους 4 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε 1 έτος, με το ποσοστό της μέτριας ή σοβαρής υπερκαλιαιμίας να ξεπερνάει το 10%. Αντίστοιχα, η ετήσια επίπτωση της υποκαλιαιμίας στους παραπάνω ασθενείς έχει υπολογιστεί περίπου στο 20%, ενώ το 3,7% από αυτούς εμφάνισε σοβαρή υποκαλιαιμία.

Οι διαταραχές του καλίου στην καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στην ίδια τη νόσο και τη σχετική συννοσηρότητά της, καθώς και στη φαρμακευτική αγωγή, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία αυτών. Στις σημαντικότερες συννοσηρότητες της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνονται η ΧΝΝ, ο ΣΔ και η μεγάλη ηλικία. Τα σχετιζόμενα με τη δυσκαλιαιμία φάρμακα της καρδιακής ανεπάρκειας είναι τα διουρητικά της αγκύλης ή/και τα θειαζιδικά διουρητικά, οι αΜΕΑ/αΑΤ1, οι MRAs, οι ARNIs, οι β-αποκλειστές και η διγοξίνη.

Η διγοξίνη μάλιστα έχει μία διπλή σχέση με το κάλιο, καθώς δρα ανασταλτικά στη $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$ και συμβάλει στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, ενώ σε καταστάσεις υποκαλιαιμίας επιδεινώνεται η τοξικότητά της με άμεσες αρνητικές επιπτώσεις στον καρδιακό ρυθμό⁷.

Οι παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές K^+ , επιφέροντας είτε υποκαλιαιμία, είτε υπερκαλιαιμία, με αποτέλεσμα πιθανές άμεσες κλινικές επιπτώσεις στον ασθενή αλλά και περιορισμό της ενδεικνυόμενης από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες φαρμακευτικής αγωγής. Άλλωστε, η συχνά πλούσια συννοσηρότητα και η υποκείμενη πολυφαρμακία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια περιπλέκουν περαιτέρω την αντιμετώπιση των διαταραχών του καλίου⁸.

Η προκαλούμενη δυσκαλιαιμία έχει τελικά σημαντικές επιπτώσεις στην πρόγνωση των ασθενών⁹. Συγκεκριμένα, στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως και σε άλλες καταστάσεις, όπως στο έμφραγμα μυοκαρδίου, στην υπέρταση, στη νεφρική νόσο, αλλά και στο γενικό πληθυσμό, η σχέση της $[\text{K}^+]$ και των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει σχήμα U, καθώς τόσο τα χαμηλά, όσο και τα υψηλά επίπεδα K^+ σχετίζονται με αρνητικά αποτελέσματα. Επομένως, στις παραπάνω καταστάσεις, το εύρος του ιδανικού K^+ στον ορό του αίματος είναι στενότερο του αντίστοιχου των φυσιολογικών του

τιμών¹⁰.

Ωστόσο, παραμένει άγνωστο σε ποιο βαθμό η σχέση αυτή της δυσκαλιαιμίας και των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι αιτιολογική, δηλαδή εάν οι διαταραχές του καλίου είναι ενεργό συστατικό της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας ή είναι ένας δείκτης αυξημένου κινδύνου, αντιπροσωπεύοντας τη συνολική κλινική κατάσταση του ασθενούς, τη συννοσηρότητά του και τη χρήση ή όχι της ενδεικνυόμενης αγωγής. Η επικρατούσα άποψη συνηγορεί υπέρ της αιτιολογικής σχέσης της υποκαλιαιμίας και των κατώτερων φυσιολογικών επιπέδων καλίου (<4 mEq/L) με ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα στην καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός που δεν φαίνεται πιθανό μεταξύ υπερκαλιαιμίας και καρδιακής ανεπάρκειας. Ασφαλώς, η παραπάνω επικρατούσα αντίληψη χρήζει περαιτέρω μελέτης και τεκμηρίωσης¹¹.

Σχετικά με την αντιμετώπιση της δυσκαλιαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η μέτρια και σοβαρή υπερκαλιαιμία έχει καταστεί αντικείμενο επείγουσας αντιμετώπισης, ο κίνδυνος της υποκαλιαιμίας στους ασθενείς αυτούς δεν έχει μελετηθεί εξίσου και δεν έχει καθοριστεί επακριβώς το όριο ασφάλειας του K^+ στον ορό αίματος.

3. Υποκαλιαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια

Η υποκαλιαιμία, η οποία ορίζεται ως $[K^+]$ ορού <4 mEq/L, σχετίζεται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, αν και ο σχετικός κίνδυνος μπορεί να ποικίλλει με βάση το επίπεδο της υποκαλιαιμίας και τη διόρθωση της ή όχι. Η ήπια υποκαλιαιμία ($K^+=3,5-4$ mEq/L) εμφανίζεται συχνά στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμη και στις περιπτώσεις θεραπείας με αΜΕΑ, αΑΤ1 και ΜΡΑ. Παρόλο που επίπεδα $K^+<3,5$ mEq/L βρίσκονται λιγότερο συχνά, η επίπτωσή της σε περίοδο 1 έτους μπορεί να φτάσει και το 20% των ασθενών.

Η πιο συχνή αιτία υποκαλιαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η χρήση διουρητικών, κυρίως των θειαζιδικών. Η συγκεκριμένη κατηγορία διουρητικών δρα στο συμμεταφορέα Na^+-Cl^- (NCC) στο άπω εσπειραμμένο σωληνάριο, αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του Na^+ και αυξάνοντας την παροχή του περιφερικότερα. Η παρενέργεια της υποκαλιαιμίας καθιστά απαραίτητη την ελαχιστοποίηση της δόσης των θειαζιδικών, που μπορεί να επιτύχει την επιθυμητή μείωση της υποκαλιαιμίας και της αρτηριακής πί-

εσης. Αντίστοιχα, τα διουρητικά της αγκύλης, τα οποία αναστέλλουν τον μεταφορέα $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ στην αυλική μεμβράνη του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, προκαλούν ηπιότερη υποκαλιαιμία, καθώς η μέση μείωση του K^+ είναι μικρότερη μετά τις συνήθεις δόσεις φουροσεμίδης ($\approx 0,3 \text{ mEq/L}$) παρά με τις συνήθεις δόσεις θειαζιδικών ($\approx 0,6 \text{ mEq/L}$). Επιπλέον, σε αντίθεση με τα θειαζιδικά, η μείωση του K^+ με τα διουρητικά της αγκύλης είναι λιγότερο δοσο- και χρονο-εξαρτώμενη. Ωστόσο, η αυξημένη συννοσηρότητα και η έντονη ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια καθιστούν τις υψηλές δόσεις και των διουρητικών της αγκύλης υπεύθυνες σημαντικού κινδύνου υποκαλιαιμίας. Επίσης, η εκσημασμένη ενεργοποίηση νευροορμονών ή η ενδαγγειακή ελάττωση του όγκου, απότοκη της έντονης διουρητικής αγωγής, έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική παραγωγή αλδοστερόνης, η οποία προκαλεί επαναρρόφηση Na^+ και ύδατος με ταυτόχρονη απέκκριση K^+ ¹².

Οι κίνδυνοι, που σχετίζονται με την υποκαλιαιμία, περιλαμβάνουν δυνητικά απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ύπαρξης δομικών διαταραχών της καρδιάς, ταυτόχρονων σχετικών ηλεκτρολυτικών διαταραχών, όπως η υπομαγνησσαιμία, υποκείμενης μυοκαρδιακής ισχαιμίας και/ή μειωμένου κλάσματος εξώθησης. Οι άμεσες ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας στην υπερπόλωση του δυναμικού ηρεμίας μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμίες πρώιμης και όψιμης διαταραχής επαναπόλωσης, συμπεριλαμβανομένων και της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας [Torsades de pointes (TdP)], με τελική κατάληξη την κοιλιακή μαρμαρυγή και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα του K^+ , τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος των ασθενών, με έναρξη σε $[\text{K}^+]$ περίπου κάτω από 4 mEq/L , αλλά με απότομη αύξηση σε επίπεδα κάτω από $3,5 \text{ mEq/L}$. $[\text{K}^+] < 3,5 \text{ mEq/L}$ παρατηρείται σπάνια (<5%), αλλά θεωρείται ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων. Το γεγονός μάλιστα ότι η υποκαλιαιμία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και ότι ο κίνδυνος αυτός μειώνεται όταν διορθώνεται η ηλεκτρολυτική διαταραχή, υποδηλώνει ότι η υποκαλιαιμία είναι όντως αιτιολογικός παράγοντας, παρά ένας απλός δείκτης κινδύνου.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση μεταξύ της καρδιακής νόσου και του κινδύνου αρρυθμίας παρουσία υποκαλιαιμίας, είναι απαραίτητη η αποφυγή της υποκαλιαιμίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Διατή-

ρηση της $[K^+]$ στον ορό στο φυσιολογικό εύρος τιμών θα πρέπει να είναι ο ελάχιστος θεραπευτικός στόχος, με επιθυμητή την επίτευξη $[K^+]$ τουλάχιστον 4 mEq/L.

Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (MRAs) μειώνουν τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας και μέρος της θεραπευτικής τους δράσης μπορεί να εξηγείται από τη μείωση του κινδύνου αυτού. Μία ακόμη αποτελεσματική στρατηγική θεωρείται η αυξητική τιτλοποίηση των αΜΕΑ/αΑΤ1. Επιπλέον, τα διουρητικά πρέπει να συνταγογραφούνται στη χαμηλότερη δυνατή δόση και συγκεκριμένα τα θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να διακόπτονται σε περίπτωση μη επίτευξης νορμοκαλιαιμίας. Δίαιτα πλούσια σε κάλιο μπορεί να συστήνεται επιλεκτικά στους ασθενείς, αλλά θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε περιπτώσεις θεραπείας με έναν ή περισσότερους αναστολείς του ΣΡΑΑ, προκειμένου να αποφευχθεί ταυτόχρονος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας. Εάν επιμένει η υποκαλιαιμία, παρά τις παραπάνω ενέργειες, μπορεί να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα και από του στόματος συμπληρώματα καλίου για να αρθεί η ηλεκτρολυτική διαταραχή.

Σε παρουσία υποκαλιαιμίας ($K^+ < 3,5$ mEq/L) και μετά την έναρξη της θεραπείας με MRA, συστήνεται η συχνή παρακολούθηση του K^+ και της νεφρικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, συστήνεται η μέτρηση $[K^+]$ και κρεατινίνης την πρώτη εβδομάδα μετά την ανίχνευση της υποκαλιαιμίας και/ή την έναρξη του MRA, με μία επιπλέον μέτρηση κάθε μήνα στους επόμενους 3 μήνες ή έως ότου τα επίπεδα K^+ επανέλθουν στο φυσιολογικό εύρος. Εάν τα επίπεδα K^+ είναι < 3 mEq/L, συστήνεται η νοσηλεία σε νοσοκομείο, προκειμένου να υποβληθεί ο ασθενής σε στενή παρακολούθηση με τηλεκμετρία, λόγω του αυξημένου κινδύνου θανατηφόρων συμβαμάτων. Η σοβαρότερη περίπτωση αφορά τους ασθενείς με HF_{rEF}, άρα και υψηλού κινδύνου καρδιακής αρρυθμίας, που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις διουρητικών για τη ταυτόχρονη αντιμετώπιση της υπερογκαιμίας. Στους ασθενείς αυτούς, μία δραματική μείωση του K^+ και ο κίνδυνος αρρυθμίας, απαιτούν τις πολλές μετρήσεις K^+ κατά τη διάρκεια του 24ώρου, ιδιαίτερα σε απουσία εμφυτεύσιμου βηματοδότη-απινιδωτή¹³.

4. Υπερκαλιαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια

Η βαρύτητα της υπερκαλιαιμίας συνήθως ταξινομείται ως ήπια (5-5,5 mEq/L), μέτρια (5,6-6 mEq/L) και σοβαρή (> 6 mEq/L). Στα πλαίσια της

γνωστής συσχέτισης σε σχήμα U των επιπέδων K^+ με την έκβαση του ασθενούς, η υπερκαλιαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Συγκεκριμένα, επίπεδα $[K^+] > 5,5$ mEq/L έχουν σταθερά συσχετιστεί με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, αλλά η σχέση αυτή είναι πιο ισχυρή σε $[K^+] > 6$ mEq/L, εξελισσόμενη σε αιτιολογική.

Το όριο υπερκαλιαιμίας για την εμφάνιση κινδύνου επειγουσών αρρυθμιών και θανάτου ποικίλλει ευρέως μεταξύ των ασθενών. Ο ταχύς ρυθμός μεταβολής και όχι το απόλυτο επίπεδο $[K^+]$ θεωρείται συνήθως ότι οδηγεί σε διαταραχές του ρυθμού. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα, καθώς επιδεινώνεται η υπερκαλιαιμία, παρουσιάζει αρχικά οξυκόρυφα κύματα T και μετέπειτα διεύρυνση και αποπλάτυνση των κυμάτων r μέχρι εξαφάνισής τους και διεύρυνση των διαστημάτων QRS. Σοβαρή υπερκαλιαιμία ($[K^+] > 7$ mEq/L) μπορεί να προκαλέσει τελικά ασυστολία και κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή.

Η υπερκαλιαιμία προκαλεί σημαντική ανησυχία στους κλινικούς γιατρούς, εξαιτίας και της επιβεβαιωμένης μεγάλης επίπτωσής της στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις θεραπειών με MRAs. Πράγματι, η υπερκαλιαιμία στην καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται συχνά με τη χρήση αναστολέων του ΣΡΑΑ (αΜΕΑ/αAT1/MRAs), συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης του ARNi σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη. Οι MRAs αυξάνουν τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, αλλά το όφελός τους στη θεραπεία της HFrEF επιβεβαιώνεται τουλάχιστον μέχρι τα επίπεδα $[K^+]$ φθάσουν τα 6 mEq/L. Σε χρόνια HFrEF, η χρήση σακουβιτρίλης/βαλσαρτάνης πιθανά να μειώνει τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας, σε σύγκριση με έναν αΜΕΑ, συγκεκριμένα την εναλαπρίλη, ειδικά στην περίπτωση συγχορήγησης MRA. Επίσης, η υπερκαλιαιμία συνδέεται με τη συνύπαρξη ΣΔ ή/και ΧΝΝ, δηλαδή, με τους ασθενείς που ωφελούνται περισσότερο από τους αναστολείς του ΣΡΑΑ, καθώς και με τη μεγαλύτερη ηλικία. Μάλιστα, πιθανή προκαλούμενη νεφρική βλάβη στα πλαίσια καρδιονεφρικού συνδρόμου (τύπος I και II), επιτείνει την υπερκαλιαιμία λόγω μειωμένης αποβολής του K^{+14} .

Η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας συχνά περιορίζει τη χρήση των αναστολέων του ΣΡΑΑ, οδηγώντας στη μείωση ή τη διακοπή τους, αποκλείοντας έτσι τους ασθενείς από τα πιθανά τους οφέλη. Επομένως, η υπερκαλιαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου, όχι μόνο λόγω της προαρρυθμιογόνου δράσης της αλλά και λόγω της παραπάνω ανασταλτικής επίδρασής της

στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Το γεγονός αυτό μάλιστα επιβεβαιώνεται και στις περιπτώσεις, που επανέρχονται τα επίπεδα του K^+ στα φυσιολογικά όρια, αλλά εμμένει ο περιορισμός χρήσης των αναστολέων του ΣΡΑΑ, αιτιολογώντας έτσι τις μακροπρόθεσμες αρνητικές επιδράσεις σποραδικών και αντιμετωπίσιμων επεισοδίων υπερκαλιαιμίας¹⁵.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, συστήνεται η καλή λήψη ιστορικού σχετικά με τη δίαιτα, τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής ή/και υποκατάστατων άλατος, καθώς και τη λήψη ταυτόχρονα φαρμάκων που μπορεί να συμβάλλουν στην υπερκαλιαιμία. Συστήνεται ο περιορισμός του διατροφικού καλίου σε $<2,4 \text{ g}/24\text{ωρο}$ σε ασθενείς ΧΝΝ από το 3^ο στάδιο ($eGFR < 60 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) ή μεγαλύτερο. Όταν συστήνεται περιορισμός του νατρίου, πρέπει να υπάρχει προσοχή στη χρήση υποκατάστατων άλατος, που περιλαμβάνουν K^+ και μπορεί να εκθέσουν τους ασθενείς αυτούς στον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς συχνά εκπαιδεύονται να αποφεύγουν τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε K^+ , πολλές από αυτές μπορεί να παραμείνουν μη αναγνωρισμένες από τους ασθενείς και τους γιατρούς. Επιπλέον, προκαλείται σύγχυση και δίδονται αντιφατικά μηνύματα, όταν στους ασθενείς τονίζεται η αναμφισβήτητη σημασία «υγιεινών» τροφών, πλούσιων όμως σε K^+ . Σ' αυτές τις περιπτώσεις, θα είχε ίσως σημασία η εκπαίδευση των ασθενών από ειδικό διαιτολόγο.

Η θεραπεία με αναστολέα του ΣΡΑΑ και ARNi πρέπει να αρχίζει σε μικρή δόση και με τιτλοποίηση στη μέγιστη ανεκτή, με κριτήριο, μεταξύ των άλλων, την $[K^+] < 5,5 \text{ mEq}/\text{L}$. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες συστήνουν επίσης και την έναρξη ή αύξηση ενός διουρητικού, με σκοπό τη συντήρηση της νορμοκαλιαιμίας. Ωστόσο, αυτή η τακτική μπορεί να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και σε διέγερση του ΣΡΑΑ. Τα συμπληρώματα K^+ θα πρέπει να διακόπτονται, όπως και φάρμακα που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη νεφρική λειτουργία και να αυξήσουν τα επίπεδα K^+ , όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Σύμφωνα με τις οδηγίες για τη χρήση των $\alpha\text{MEA}/\alpha\text{AT1}$, συστήνεται ο βιοχημικός έλεγχος του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της κρεατινίνης και του K^+ του ορού, 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη τους, 1 έως 2 εβδομάδες μετά την τελική τιτλοποίηση της δόσης και κάθε 4 μήνες έπειτα. Η ίδια σύσταση ισχύει και για τη σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη. Για τη χρήση των MRAs, οι έλεγχοι θα πρέπει να πραγματοποιούνται την 1^η και 4^η εβδομάδα μετά την έναρξη/αύξηση της δόσης και στη συνέχεια, στις 8 και 12

εβδομάδες, στους 6, 9 και 12 μήνες και κάθε 4 μήνες έπειτα. Μετά από ένα επεισόδιο υπερκαλιαιμίας, συστήνεται η συχνή και διαδοχική παρακολούθηση της κρεατινίνης και του K^+ του ορού, έως ότου διαπιστωθεί σταθεροποίησή τους. Ωστόσο, η κατάλληλη παρακολούθηση δεν εφαρμόζεται απόλυτα στην καθημερινή κλινική πράξη και η αύξηση των επιπέδων $[K^+]$ αποτελεί μία συχνή αιτία μείωσης ή και διακοπής της δόσης των αναστολέων του ΣΡΑΑ, ενέργειες που μπορεί να συμβάλουν στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και μεταγενέστερα σε αυξημένη θνητότητα.

Γενικά, συστήνεται να μη διακόπτονται οι αναστολείς του ΣΡΑΑ ή ARNi όταν τα επίπεδα $[K^+]$ είναι μεταξύ 5 και 5,5 mEq/L, εκτός εάν η παρακολούθηση του ασθενούς δεν μπορεί να είναι αξιόπιστη, οπότε θεωρείται εύλογη η μείωση της δόσης, με προσπάθεια να μην μειωθεί κάτω από το 50% της συνιστώμενης δόσης. Εάν τα επίπεδα $[K^+]$ είναι μεταξύ 5,5 και 6 mEq/L, συστήνεται η μείωση της δόσης των MRAs, αΜΕΑ/αΑΤ1 ή ARNi κατά 50% και επανέλεγχος του $[K^+]$ του ορού σε 5 έως 7 ημέρες, έως ότου επιστρέψει στην αρχική τιμή. Επίσης, εάν κριθεί απαραίτητη μία βραχυπρόθεσμη διακοπή τους, αυτό θα πρέπει να διατηρηθεί για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και θα πρέπει να επανεισαχθούν στην αγωγή το συντομότερο δυνατό κατά την παρακολούθηση των επιπέδων $[K^+]^9$.

Σε περιπτώσεις όμως εμμονής της υπερκαλιαιμίας και πιθανής αδυναμίας επαναχρησιμοποίησης των παραπάνω αναστολέων του ΣΡΑΑ ή υπομέγιστης δόσης τους, σκευάσματα δέσμευσης του καλίου μπορούν να αποτελούν μία λύση. Και σ' αυτή την εναλλακτική τακτική, ο στόχος $[H^+]$ παραμένει <5 mEq/L, χωρίς μεταβολή της αγωγής σε παροδικές αυξήσεις έως και 5,5 mEq/L.

Η παλαιότερη διαθέσιμη ρητίνη δέσμευσης K^+ είναι το σουλφονικό πολυστυρένιο του νατρίου (Sodium Polystyrene Sulfonate, SPS), το οποίο δεσμεύει K^+ στο έντερο σε ανταλλαγή με Na^+ , με τελικό αποτέλεσμα την αποβολή του με τα κόπρανα. Λόγω της μη ειδικής του δράσης, μπορεί να δεσμεύσει επίσης Ca^{2+} και Mg^{2+} , ενώ στις κύριες ανεπιθύμητες του ενέργειες περιλαμβάνονται οι γαστρεντερικές επιπλοκές, με σοβαρότερη τη νέκρωση του εντέρου, καθώς και η επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας, λόγω της κατακράτησης Na^+ .

Στα σύγχρονα σκευάσματα δέσμευσης καλίου ανήκουν το κυκλοπυριτικό νάτριο ζirkονίου (Sodium Zirconium Cyclosilicate, SZC) και το πολυμερές ασβεστίου-σορβιτόλης (patiomer). Και οι δύο φαρμακευτικοί

παράγοντες ασκούν τη δράση τους με παρόμοιο με του SPS μηχανισμό, ανταλλάσσοντας δηλαδή K^+ με άλλα κατιόντα στη γαστρεντερική οδό, δεσμεύοντας το K^+ και αυξάνοντας την απέκκρισή του στα κόπρανα. Συγκεκριμένα, το patiomer ανταλλάσσει K^+ με Ca^{2+} , ενώ το SZC με Na^+ . Επομένως, στην τελευταία περίπτωση, παρατηρείται αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου, επιφέροντας αύξηση του οιδήματος. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν συχνά υπερογκαιμία, μία αύξηση στον όγκο λόγω SZC μπορεί να υπερτερεί του οφέλους της στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαμίας⁸.

6. Συμπεράσματα

Η δυσκαλιαμία, εάν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να αποδειχτεί απειλητική για τη ζωή ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια, είτε άμεσα, είτε έμμεσα μέσω επηρεασμού της ενδεικνυόμενης θεραπείας.

Σύμφωνα με τεκμηριωμένες ενδείξεις, στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας η $[K^+]$ του ορού θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα >4 mEq/L. Επίσης, παρά το γεγονός ότι πιθανώς η υπερκαλιαμία είναι δείκτης κινδύνου και όχι παράγοντας κινδύνου, θα πρέπει να αποτρέπεται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Επομένως, η συνιστώμενη $[K^+]$ ορού ορίζεται μεταξύ 4 και 5 mEq/L.

Περαιτέρω έρευνα απαιτείται προκειμένου να υπάρχει μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση σχετικά με το θέμα της δυσκαλιαμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια και καλύτερη αντιμετώπιση. Συγκεκριμένα, απαιτείται:

- έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών αυξημένου κινδύνου,
- πρόληψη με τις κατάλληλες αλλαγές του τρόπου ζωής, ιδιαίτερα των διαιτητικών οδηγιών,
- παρακολούθηση της $[K^+]$ του ορού, με μετρήσεις βάσει Κατευθυντήριων Οδηγιών.
- αντιμετώπιση κυρίως των οξέων και σοβαρών διαταραχών K^+ με πιλοποίηση της αγωγής και
- παροχή της ενδεικνυόμενης για την καρδιακή ανεπάρκεια θεραπείας και ο μη αποκλεισμός απαραίτητων φαρμάκων σε ασθενείς, που με ασφάλεια μπορούν να επιλεχθούν για τη χρήση καλιοδεσμευτικών παραγόντων¹.

7. Βιβλιογραφία

1. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of potassium in heart failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(22): 2836-2850.
2. Μαυροματίδης Κ. Υποκαλιαιμία. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006, σελ. 177-191.
3. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. The electrophysiology of hypo- and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10(3).
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975.
5. Rodan AR. Potassium: Friend or foe? *Pediatr Nephrol* 2017; 32(7): 1109-1121.
6. Rosano GM, Spoletini I, Vitale C, Agewall S. Hyperkalemia and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors dose therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Card Fail Rev* 2019; 5: 130-132.
7. Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 65-76.
8. Pitt B, Rossignol P. Potassium lowering agents: recommendations for physician and patient education, treatment reappraisal, and serial monitoring of potassium in patients with chronic hyperkalemia. *Pharmacol Res* 2017; 118: 2-4.
9. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2017; 38:2890-2896
10. 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: 1535-42.
11. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, et al. Association between potassium level and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction:

a cohort study from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2020; 20.

12. Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol HF 2019; 7: 65-76.

13. Cooper LB, Hammill BG, Peterson ED, et al. Consistency of laboratory monitoring during initiation of mineralocorticoid receptor antagonist therapy in patients with heart failure. JAMA 2015; 314.

14. Lullo LD, Ronco C, Granata A, et al. Chronic Hyperkalemia in Cardiorenal Patients: Risk Factors, Diagnosis, and New Treatment Options. Cardiorenal Med 2019; 9: 8-21.

15. Sfairopoulos D, Arseniou A, Korantzopoulos P. Serum potassium and heart failure: association, causation, and clinical implications. Heart Fail Rev 2021; 26(3): 479-486.

Ερωτήσεις

1. Η υποκαλιαιμία:

- α) Αυξάνει τον χρόνο επαναπόλωσης και μειώνει το διάστημα QT;
- β) Αυξάνει τον χρόνο επαναπόλωσης και αυξάνει το διάστημα QT;
- γ) Μειώνει τον χρόνο επαναπόλωσης και μειώνει το διάστημα QT;
- δ) Μειώνει τον χρόνο επαναπόλωσης και αυξάνει το διάστημα QT;

2. Η θεραπεία πρώτης γραμμής της HFrEF είναι:

- α) Η διγοξίνη;
- β) Τα διουρητικά;
- γ) Οι MRAs;
- δ) Οι αΜΕΑ;

3. Η ιδανική [H⁺] ορού στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι:

- α) Στα κατώτερα φυσιολογικά όρια;
- β) Εντός των φυσιολογικών τιμών;
- γ) Μεταξύ 4-5 mEq/L;
- δ) Μεταξύ 5-5,5 mEq/L;

4. Σε περίπτωση ήπιας υπερκαλιαιμίας, η χορήγηση αναστολέων του ΣΡΑΑ:

- α) Πρέπει να διακόπτεται;
- β) Να συνεχίζεται ως έχει;
- γ) Να συνεχίζεται στην ελάχιστη δόση;
- δ) Να συνεχίζεται στο 50% της δόσης;

5. Τα σύγχρονα καλιοδεσμευτικά φάρμακα:

- α) Έχουν δράση στο γαστρεντερικό σωλήνα;
- β) Δεν πρέπει να συγχρηγοούνται με αναστολείς του ΣΡΑΑ;
- γ) Έχουν κοινή επίδραση στο οίδημα της καρδιακής ανεπάρκειας;
- δ) Ανταλλάσσουν κάλιο με άλλο κοινό κατιόν;

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. δ
- 3. γ
- 4. δ
- 5. α

Καρδιά και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (νατρίου, ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου)

Κρίκη Πελαγία,

Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,

Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Έβρου

Περιεχόμενα

1. Φυσιολογία καρδιακής λειτουργίας
2. Μηχανισμοί αρρυθμιών
3. Καρδιακή ανεπάρκεια και ηλεκτρολυτικές διαταραχές
4. Υπονατριαιμία
5. Διαταραχές φωσφόρου
6. Διαταραχές ασβεστίου
7. Διαταραχές μαγνησίου
8. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η αδυναμία της καρδιάς να τροφοδοτήσει με αίμα τα διάφορα όργανα του οργανισμού είναι η καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτή μπορεί να οφείλεται σε προβλήματα κατά τη συστολή της (αδυναμία εξώθησης του αίματος) ή κατά τη διαστολή της (αδυναμία πλήρωσης της καρδιάς). Δεν αποτελεί μόνο ένα μηχανικό ζήτημα, αλλά οδηγεί σε πληθώρα βιοχημικών επιπλοκών, οι οποίες είναι δυνατό τελικά να αποδειχτούν απειλητικές για τη ζωή

- Από τις κυριότερες επιπλοκές είναι η εμφάνιση υπονατριαιμίας, η οποία έχει συνδεθεί με χειρότερη έκβαση των ασθενών. Η διαχείρισή της αποτελεί πρόκληση, επειδή δεν μπορούν να γίνουν άμεσοι θεραπευτικοί χειρισμοί με αναπλήρωση, από τη στιγμή που είναι αναγκαίο να γίνει διαφορική διάγνωση της αιτίας της (υπονατριαιμία από αραίωση ή από πραγματική έλλειψη νατρίου)

- Συχνές είναι οι διαταραχές φωσφόρου, με την υποφωσφαταιμία να εμφανίζεται στο 13% των νοσηλεύομενων με καρδιακή ανεπάρκεια. Η παρουσία της σχετίζεται με εμφάνιση αρρυθμιών και επιδείνωση της συμπτωματολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας

- Ο μεταβολισμός του ασβεστίου εμπλέκεται στην καρδιακή λειτουργία και στην εμφάνιση αρρυθμιών. Η υπασβεστιαίμια, που παρατηρείται στο 1/3 των ασθενών σχετίζεται με χειρότερη έκβαση, εμφάνιση αρρυθμιών και αυξημένη θνητότητα

Η υπομαγνησιαίμια είναι η τρίτη πιο συχνή διαταραχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα επίπεδα του ιόντος συνδέονται με την εμφάνιση αρρυθμιών καθώς και με θνητότητα, επειδή το μαγνήσιο είναι σημαντικό για τη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία

- Υπάρχει αμφίδρομη σχέση των διαταραχών αυτών με την καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς όλες έχουν αναγνωριστεί ως αιτίες της

1. Φυσιολογία καρδιακής λειτουργίας

Η καρδιά είναι ένας εξειδικευμένος μυς, ο οποίος, λειτουργώντας ως αντλία, συσπάται και προωθεί το αίμα προς τους πνεύμονες και προς τον υπόλοιπο οργανισμό με δύο ξεχωριστές κυκλοφορίες.

Ο καρδιακός μυς για να συσταλεί χρειάζεται ένα ηλεκτρικό ερέθισμα. Αυτό ξεκινά από εξειδικευμένη περιοχή του δεξιού κόλπου (τον φλεβόκομβο), ο οποίος έχει τη δυνατότητα να παράγει αυτόματα ερεθίσματα, δίνοντας εντολή να δημιουργηθεί η καρδιακή συστολή. Το σήμα αυτό ακολουθεί συγκεκριμένη πορεία. Διεγείρει αρχικά τους κόλπους, οδηγώντας τους σε συστολή και έτσι προωθείται το αίμα στις κοιλίες. Στη συνέχεια το ερέθισμα, μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου και των δύο σκελών του δεματίου του His, μεταφέρεται στις αντίστοιχες κοιλίες. Η συστολή των κοιλιών εξωθεί το αίμα στα περιφερικά όργανα. Η λειτουργία της καρδιάς είναι λοιπόν διπλή: ηλεκτρική και μηχανική. Κάθε ηλεκτρική εκπόλωση ακολουθείται από μηχανική συστολή, μετά από χρονικό διάστημα 30-80 msec, σύμφωνα με την αρχή της ηλεκτρομηχανικής σύζευξης.

Κύρια λειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι η συστολή και η χάλαση, η οποία επιτυγχάνεται μέσω αλληλεπίδρασης 6 πρωτεϊνών: 4 ρυθμιστικών και 2 συσταλών (της ακτίνης και της μυοσίνης). Οι πρωτεΐνες αυτές κατά τη συστολή σύρονται η μία πάνω στην άλλη, με αποτέλεσμα να βραχύνεται το μήκος του συμπλέγματος (δηλαδή του σαρκομερίου). Τα σημεία πρόσδεσης της ακτίνης και της μυοσίνης καλύπτονται από ρυθμιστικές πρωτεΐνες, τις τροπονίνες. Κατά τη συστολή, οι τροπονίνες επιτρέπουν την ισχυρή σύνδεση της ακτίνης και της μυοσίνης.

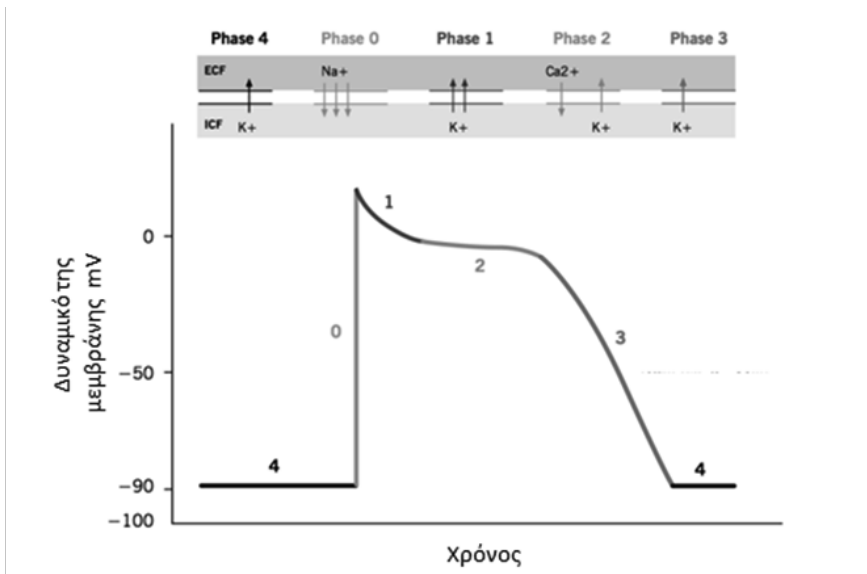
Συνδετικός κρίκος μεταξύ της ηλεκτρικής και της μηχανικής λειτουργίας της καρδιάς είναι τα ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}) και συγκεκριμένα η μεταβολή της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής τους, που οδηγεί σε σύνδεση ή αποσύνδεση από τη θέση δέσμευσής του με την τροπονίνη C.

Κατά τη χάλαση, τα ιόντα Ca^{2+} είναι αποθηκευμένα στο σακροπλασματικό δίκτυο και η ενδοκυττάρια συγκέντρωσή τους είναι ελάχιστη. Έτσι η σύνδεση της ακτίνης και της μυοσίνης είναι ασθενής, με αποτέλεσμα την χάλαση του μυοκαρδίου. Κατά τη συστολή, ιόντα Ca^{2+} απελευθερώνονται στο κυτταρόπλασμα, ενώνονται με την τροπονίνη, αποκαλύπτοντας τα σημεία πρόσδεσης της ακτίνης και της μυοσίνης. Η σύνδεση προκαλεί διολίσθηση της μιας πρωτεΐνης κατά μήκος της άλλης, με αποτέλεσμα τη

βράχυνση του σαρκομερίου.

Η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς οφείλεται σε ρεύματα ιόντων που μεταβάλλουν το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης. Η παρουσία ηλεκτρικά φορτισμένων ιόντων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις στο κυτταρόπλασμα και στον εξωκυττάριο χώρο προκαλεί, σε συνδυασμό με τις αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες, τη διαφορά δυναμικού που ονομάζεται δυναμικό ηρεμίας (είναι ίσο με -90 mV).

Δυναμικό ενεργείας καλείται το σύνολο των μεταβολών του δυναμικού της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων σε συνάρτηση με τον χρόνο. Η διάρκειά του είναι 350 msec (200-450). Περιλαμβάνει την εκπόλωση και την επαναπόλωση, που χωρίζονται σε 4 φάσεις (Εικ. 1), οι οποίες ουσιαστικά αποτελούν διαφορετικά ιοντικά ρεύματα.



Εικόνα 1: Δυναμικό ενέργειας μυοκαρδιακών κυττάρων (1)

Φάση 0: ταχεία εκπόλωση από ταχεία διάνοιξη διαύλων Na^+ .

Φάση 1: πρώιμη ταχεία επαναπόλωση με διάνοιξη διαύλων K^+ και έξοδο K^+ από το κύτταρο.

Φάση 2 (plateau): η έξοδος K^+ εξισορροπείται από την είσοδο ιόντων Ca^{2+} .

Φάση 3: ταχεία επαναπόλωση (έξοδος K^+).

Φάση 4: επανορθωτικό ρεύμα K^+ .

Η μεταβολή του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης, έτσι ώστε να επιτρέπει την είσοδο ιόντων Ca^{2+} , ονομάζεται εκπόλωση. Επαναπόλωση ονομάζεται η επαναφορά του δυναμικού της μεμβράνης στις αρχικές τιμές, με αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} .

Η είσοδος Ca^{2+} γίνεται μέσω δύο τύπων διαύλων: L(arge)-type και T(iny)-type. Οι L-type ενεργοποιούνται όταν το δυναμικό της μεμβράνης θετικοποιηθεί. Η απενεργοποίησή τους εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης, αλλά και από τη σύνδεση της καλμοδουλίνης (μιας πρωτεΐνης της μεμβράνης) με το άκρο του διαύλου.

Στη μεμβράνη του σαρκοενδοπλασματικού δικτύου (ΣΕΔ) βρίσκονται οι υποδοχείς της ρυανοδίνης (RyR), που ελέγχουν την έξοδο Ca^{2+} από το δίκτυο αυτό στο κυτταρόπλασμα. Η θέση τους μάλιστα είναι προς την πλευρά της πλασματικής μεμβράνης του κυττάρου. Η στενή γεινίαση των διαύλων ασβεστίου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και των υποδοχέων ρυανοδίνης, οδηγεί σε ταυτόχρονη λειτουργία τους, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} κατά την εκπόλωση. Έτσι, η είσοδος από τον εξωκυττάριο χώρο στο κυτταρόπλασμα οδηγεί σε έξοδο περισσότερων ιόντων από το ΣΕΔ (CICR: Calcium Induced Calcium release). Αυτό οδηγεί στη σύνδεση του ιόντος με την τροπονίνη και στην έναρξη της μηχανικής συστολής.

Όταν η συγκέντρωση του Ca^{2+} αυξηθεί σε επίπεδα επαρκή για τη μηχανική συστολή, διακόπτεται η απελευθέρωσή του από το ΣΕΔ. Έτσι, οι συσταλτές πρωτεΐνες επανέρχονται σε κατάσταση ετοιμότητας για τη νέα συστολή.

Το Ca^{2+} απομακρύνεται:

- μέσω της ATPάσης του ΣΕΔ (SERCA) κατά 75%,
- με τον ανταλλαγέα Na^+/Ca^{2+} της κυτταροπλασματικής μεμβράνης,
- με την Ca^{2+} -ΑΤάση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και
- μέσω των μιτοχονδρίων⁽¹⁻³⁾.

2. Μηχανισμοί αρρυθμιών

- αυξημένος αυτοματισμός (βηματοδότηση από άλλο κέντρο της καρδιάς, δηλαδή εκπόλωση από ένα κύτταρο χωρίς να υπάρχει διέγερση από κάποιο άλλο),

- ακανόνιστος ρυθμός του φυσικού βηματοδότη (φλεβοκόμβου) και
- διακοπή της φυσιολογικής αγωγής (αποκλεισμός).
- Πρώιμη (EAD) ή καθυστερημένη (DAD) μετεκπόλωση, δηλαδή εκπόλωση που εξαρτάται από την προηγούμενη. Η κατάσταση αυτή αποδίδεται σε ηλεκτρική αστάθεια της κυτταρικής μεμβράνης και μπορεί να οφείλεται:
- σε παράταση του δυναμικού ενεργείας (αυξημένη είσοδο Na^+ ή Ca^{2+}) και
- σε απελευθέρωση Ca^{2+} από το σαροπλασματικό δίκτυο.

Η πρώιμη μετεκπόλωση εμφανίζεται κατά τη φάση 3 της επαναπόλωσης. Δημιουργείται σε παράταση του QT και σε καρδιακή ανεπάρκεια και μπορεί να προκαλέσει πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsades de Pointes). Η καθυστερημένη μετεκπόλωση εμφανίζεται κατά τη φάση 4 και είναι συχνή σε καρδιακή ανεπάρκεια και σε διέγερση από κατεχολαμίνες⁽⁴⁾.

3. Καρδιακή ανεπάρκεια και ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ένα σύνδρομο σύνθετης αιτιολογίας και μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας. Συνδέεται με διαταραχές της δομής και της λειτουργίας της καρδιάς, οι οποίες οδηγούν σε ανεπάρκεια να ανταπεξέλθει στις μεταβολικές της ανάγκες. Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν την πλήρωση των κοιλιών (διαστολική φάση) και την εξώθηση αίματος (συστολική φάση) και χαρακτηρίζονται από ίνωση και φλεγμονή των μυοκαρδιακών κυττάρων⁽⁵⁾.

Η καρδιακή ανεπάρκεια συνδυάζεται με ποικίλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να είναι αποτέλεσμα, είτε των νευροορμονικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται, είτε της χρήσης ορισμένων φαρμάκων για τη διαχείρισή της (κυρίως διουρητικών) ή και των δύο αυτών παραγόντων συνδυαστικά⁽⁶⁾. Η παρουσία των διαταραχών αυτών δεν είναι ένα απλό εργαστηριακό εύρημα και η διαχείρισή τους έχει μεγάλη σημασία.

Οι Milionis και συν. ανέλυσαν δεδομένα από 86 ασθενείς που εισήχθησαν σε νοσοκομείο με διάγνωση «συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κατά NYHA III–IV)» (Πίν. 1)⁽⁷⁾.

| | |
|--------------------------------|-------|
| Υπονατριαιμία (<135 mEq/L) | 33,7% |
| Υποκαλιαιμία (<3,5 mEq/L) | 23,2% |
| Υπερκαλιαιμία (>5,3 mEq/L) | 9,3% |
| Υπομαγνησισαιμία (<0,65 mEq/L) | 17,4% |
| Υπασβεστιαίμια (<2,05 mmol/L) | 8,1% |
| Υποφωσφαταιμία (<0,77 mmol/L) | 12,8% |

Πίνακας 1: Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ασθενείς με ΚΑ(6)

4. Υπονατριαιμία

Το 51,2% των ασθενών της μελέτης που αναφέρθηκε παραπάνω είχαν τουλάχιστον μία ηλεκτρολυτική διαταραχή⁽⁷⁾. Η πιο συχνή ανάμεσά τους ήταν η υπονατριαιμία (Πίν. 1). Η συχνή εμφάνιση της υπονατριαιμίας ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$) σε ασθενείς με ΚΑ έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες. Η παρουσία της σχετίζεται με χειρότερη έκβαση, ενώ η βαρύτητα της ΚΑ θεωρείται σημαντικός παράγοντας, τόσο της συχνότητας, όσο και του βαθμού της υπονατριαιμίας^(8,9).

Έτσι, από την ανάλυση της κοορτής της μελέτης OPTIMIZE⁽⁸⁾ σε σύνολο 47.647 ασθενών με οξεία μη αντιρροπούμενη ΚΑ (ADHF), ένα ποσοστό 20% εμφάνισε υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή του, η οποία συσχετίστηκε με αυξημένη ανάγκη χορήγησης ινóτροπων, παράταση της νοσηλείας, αυξημένη θνητότητα, αλλά και αυξημένες ανάγκες άμεσης επανεισαγωγής. Με τον ίδιο τρόπο, η υπονατριαιμία σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα σε μετα-ανάλυση με 14.766 ασθενείς από 22 μελέτες⁽¹⁰⁾. Σ' αυτή οι ασθενείς με υπονατριαιμία είχαν σοβαρότερου βαθμού ΚΑ (με βάση την ταξινόμηση κατά NYHA) και χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Κατά την παρακολούθηση των ατόμων, παρατηρήθηκε θάνατος σε ποσοστό 21% στην ομάδα της υπονατριαιμίας και 16% στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογικό νάτριο. Επιπλέον, η υπονατριαιμία αποτέλεσε παράγοντα θνητότητας, τόσο στην ομάδα με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ), όσο και σε εκείνη που εμφάνιζε διαταραχή του κλάσματος.

Η διαχείριση της υπονατριαιμίας δεν είναι αυτονόητη, καθώς δεν μπορούν να γίνουν άμεσα θεραπευτικοί χειρισμοί με αναπλήρωση, όπως σε άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (για παράδειγμα στην υποκαλιαιμία). Αντίθετα, η διόρθωσή της στοχεύει στη βελτίωση της υποκείμενης ΚΑ, επειδή τις περισσότερες φορές η αιτία της είναι η αραίωση, δηλαδή η υπερυδάτωση εξαιτίας της διαταραχής της κάθαρσης ελεύθερου ύδατος (dilution),

ενώ λιγότερο συχνά απορρέει από πραγματική έλλειψη (depletion) ή οφείλεται σε συνδυασμό των παραγόντων αυτών (Πίν. 2)⁽¹¹⁾.

| Διαφορική διάγνωση υπονατρίαμιας | |
|--|-----------------------------------|
| Έλλειψη Na⁺ | Αραιώση |
| Αρνητικό ισοζύγιο Na ⁺ | Διαταραχή απέκκρισης ύδατος |
| Έλλειψη καλίου και μαγνησίου | Αυξημένη επαναρρόφηση ύδατος |
| Κλινική εικόνα | |
| Υπογακμία | Υπερογακμία |
| Χρήση θειαζιδικού διουρητικού | Μη ωσμωτική απελευθέρωση ADH |
| Απώλειες στον τρίτο χώρο, από το γαστρεντερικό | Μη επαρκής ροή στα άπρω σωληνάρια |
| Συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές | |

Πίνακας 2: Διαφορική διάγνωση υπονατρίαμιας

Στην πρώτη περίπτωση (υπονατρίαμια εξ αραιώσεως), οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από αύξηση του εξωκυττάριου όγκου, δηλαδή το ολικό ύδωρ είναι περισσότερο σε σχέση με το Na⁺, λόγω διαταραχής της απομάκρυνσης ύδατος. Η κάθαρση ελεύθερου ύδατος περιλαμβάνει δύο διαδικασίες: τη λειτουργία των άπρω τμημάτων των σωληναρίων και την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH).

Η μειωμένη καρδιακή παροχή οδηγεί σε ενεργοποίηση νευροορμονικών και νεφρικών μηχανισμών, όπως του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης ή του δραστικού κυκλοφορούντα όγκου (ΔΚΟ) αίματος ενεργοποιεί ένα πολύπλοκο νευροορμονικό κύκλωμα κεντρικών ωσμωυποδοχέων και περιφερικών τασεϋποδοχέων που βρίσκονται στο καρδιαγγειακό σύστημα (στον καρωτιδικό διχασμό και στο αορτικό τόξο), στο φλεβικό δίκτυο (στους κόλπους), αλλά και στην παρασπειραματική συσκευή του νεφρού⁽¹²⁾. Η αύξηση των κατεχολαμινών από τη διέγερση του ΣΝΣ αυξάνει την επαναρρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και ενεργοποιεί την παραγωγή της ρενίνης και το σύστημα ΡΑΑ. Η αγγειοτενσίνη-II αυξάνει το αίσθημα της δίψας, δρώντας ως νευροδιαβιβαστής, ενώ η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναρρόφηση Na⁺ και ύδατος. Δύο είναι όμως τα βασικά φαινόμενα για την εμμένουσα υπονατρίαμια σε ΚΑ. Η μη ωσμωτική απελευθέρωση ADH και η μη επαρκής ροή στα άπρω τμήματα του νεφρώνα (11). Σε αρκετές μελέτες παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ADH σε ασθενείς με ΚΑ, μέσω ενεργοποίησης τασεϋποδοχέων,

του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ⁽¹³⁾. Η ADH συνδέεται με τους V_2 -υποδοχείς στα θεμέλια κύτταρα. Μέσω πρωτεϊνικής κινάσης, προσχηματισμένα κυστίδια AQ μετακινούνται στην αυλική επιφάνεια, αυξάνοντας τη διαπερατότητα ύδατος στο άπω σωληνάριο, με παράλληλη ωσμωτική εξισορρόπηση με τον υπέρτονο διάμεσο χώρο του νεφρού.

Η απομάκρυνση ελεύθερου ύδατος επιτυγχάνεται στα άπω σωληνάρια μέσω συνεχούς επαναρρόφησης Na^+ από τον συµμεταφορέα Na^+-Cl^- στο άπω εσπειραμένο, καθώς και από το κανάλι που είναι ευαίσθητο στην αλδοστερόνη (ENaC) στο αθροιστικό σωληνάριο. Επισηµαίνεται ότι η επαναρρόφηση είναι µικρότερη σε συνθήκες μειωµένης ροής στα άπω τμήματα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αλδοστερόνης⁽¹⁴⁾. Στην ΚΑ, λόγω της αυξηµένης επαναρρόφησης στο εγγύς, η ροή στα άπω σωληνάρια είναι µόλις 5%, κάτι που µειώνει την επαναρρόφηση Na^+ παρά τα αυξηµένα επίπεδα αλδοστερόνης. Το γεγονός αυτό σε συνδυασµό με τα αυξηµένα επίπεδα της ADH, που δεν καταστέλλεται ακόµη και με συνυπάρχουσα υπονατριαιµία, οδηγεί σε συνεχή επαναρρόφηση ύδατος µειώνοντας την ικανότητα αποµάκρυνσης ελεύθερου ύδατος.

Το πραγµατικό έλλειµµα Na^+ σε ασθενείς με ΚΑ είναι σπανιότερο και οφείλεται κυρίως σε θεραπευτικούς χειρισµούς, όπως:

- µειωµένη πρόσληψη (διαιτητικές οδηγίες),
- νατριούρηση (χορήγηση διουρητικών,
- µετακίνηση Na^+ ενδοκυττάρια λόγω συνυπάρχουσας ηλεκτρολυτικής διαταραχής (υποκαλιαιµία ή /και υποµαγνησιαιµία) και
- συννοσηρότητα (απώλειες από το γαστρεντερικό ή απώλειες στον τρίτο χώρο).

Ο κίνδυνος εμφάνισης υπονατριαιµίας με τη χρήση διουρητικών είναι µεγαλύτερος σε ηλικιωµένους/-ες ασθενείς και κυρίως σε όσους/όσες λαµβάνουν θειαζιδικά διουρητικά σε σχέση με αυτούς/-ές που λαµβάνουν διουρητικά της αγκύλης. Μάλιστα, η παρουσία υπονατριαιµίας με παράλληλη χρήση των διουρητικών της αγκύλης αποτελεί ένδειξη καθορισµού της βαρύτητας της ΚΑ. Τα θειαζιδικά διουρητικά αναστέλλουν την επαναρρόφηση Na^+ και Cl^- στο άπω σωληνάριο, οδηγώντας σε αυξηµένη αποβολή Na^+ , ενώ δεν παρεµβαίνουν στη συµπύκνωση των ούρων, αφού δεν επηρεάζουν την ωσμωτικότητα στη µυελώδη µοίρα. Κάτι τέτοιο, σε συνδυασµό με τα αυξηµένα επίπεδα ADH, τόσο από την ΚΑ όσο και από την υπογκαιµία που προκαλούν τα ίδια τα φάρµακα, οδηγεί σε µεγαλύτερη απώλεια διαλυ-

μένων ουσιών (Na^+ και K^+) σε σχέση με το ύδωρ.

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών είναι βασικό στοιχείο στη θεραπεία της ΚΑ. Από τη στιγμή που οι ανταγωνιστές αυτοί αναστέλλουν την επαναρρόφηση Na^+ από τα κανάλια ENaC του αθροιστικού σωληναρίου, δηλαδή επηρεάζουν τα σωληνάρια που είναι υπεύθυνα για την αραίωση των ούρων, μπορεί μέσω υπότονων ούρων να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία. Αντίθετα, αυτό παρατηρείται σπανιότερα με τη χρήση των διουρητικών της αγκύλης, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας σε συνδυασμό με α -ΜΕΑ. Το διουρητικό αυξάνει την προσφορά ύδατος στα αθροιστικά σωληνάρια, καθώς αναστέλλει την επαναρρόφηση Na^+ και Cl^- στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης, ενώ οι αναστολές του άξονα επιδρούν ευεργετικά μειώνοντας τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης-II. Έτσι, μειώνεται η δίψα αλλά και η αλδοστερόνη. Ωστόσο, σε καταστάσεις σοβαρής υπογκαιμίας, με ενεργοποιημένους τους νευροορμονικούς μηχανισμούς, τα διουρητικά της αγκύλης δεν μπορούν να οδηγήσουν σε ουσιαστική απέκκριση ελεύθερου ύδατος. Τελικά μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η ροή στα άπω σωληνάρια, οπότε, σε συνδυασμό με την αυξημένη ADH, τα διουρητικά της αγκύλης οδηγούν και αυτά σε ανάπτυξη υπονατριαιμίας⁽¹¹⁾.

5. Διαταραχές φωσφόρου

Οι διαταραχές φωσφόρου σε ασθενείς με ΚΑ είναι συχνές. Ενώ η υπερφωσφαταιμία παρατηρείται μόνο σε συνυπάρχουσα νεφρική βλάβη (όταν ο $\text{GFR} < 40 \text{ ml/min}$), η υποφωσφαταιμία ($< 2,5 \text{ mg/dl}$) εμφανίζεται σε ποσοστό 13% των νοσηλευόμενων με ΚΑ⁽⁷⁾.

Ο φωσφόρος βρίσκεται ενδοκυττάρια (με τη μορφή ATP, τριφωσφορική αδενοσίνη), στα ερυθρά (με τη μορφή 2,3-DPG, ρυθμίζοντας έτσι την απελευθέρωση οξυγόνου στους ιστούς) και είναι δομικό συστατικό μεμβρανών (φωσφολιπίδια) και των οστών (υδροξυαπατίτης).

Στην ΚΑ τρεις είναι οι κύριοι μηχανισμοί της υποφωσφαταιμίας⁽¹⁵⁾:

- μειωμένη απορρόφηση: η μειωμένη πρόσληψη φωσφόρου σπάνια είναι η μοναδική αιτία της υποφωσφαταιμίας, καθώς ο φωσφόρος βρίσκεται σε πολλές τροφές, ωστόσο προστίθεται όταν συνυπάρχουν άλλες αιτίες. Σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ΚΑ που εμφανίζουν δύσπνοια, οίδημα και αδυναμία συνυπάρχουν γαστρε-

ντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετοι) και μειωμένη όρεξη από την παρουσία ασκίτη. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί σημαντικές μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές στο έντερο, που μειώνουν την παθητική απορρόφηση⁽¹⁶⁾,

- ανακατανομή (μετακίνηση) στον ενδοκυττάριο χώρο: η ενεργοποίηση του ΣΝΣ και τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών από ο μειωμένος ΔΚΟ, ευνοεί τη μετακίνηση φωσφόρου ενδοκυττάρια μέσω υποδοχών β-διέγερσης. Η αναπνευστική αλκάλωση (η οποία σπάνια παρατηρείται σε ασθενείς με ΚΑ) μειώνει την P_{CO_2} ενδοκυττάρια και αυξάνει το ενδοκυττάριο pH. Αυτό ενεργοποιεί τη γλυκόλυση, επομένως και τη μετακίνηση φωσφόρου ενδοκυττάρια για παραγωγή φωσφορυλιωμένων προϊόντων. Παράλληλα, ορισμένες συννοσηρότητες (κατάχρηση αλκοόλ, χρήση ινσουλίνης), μπορεί να αποτελούν αιτία ανακατανομής του φωσφόρου, αν και κλινικά σημαντική υποφωσφαταιμία με χρήση ινσουλίνης παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με προϋπάρχοντα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου και
- αυξημένες (νεφρικές) απώλειες: η συχνότερη αιτία υποφωσφαταιμίας σε ΚΑ είναι η χρήση διουρητικών. Το διουρητικό που θεωρείται ότι έχει τη μέγιστη φωσφατουρική δράση είναι η ακεταζολαμίδη, η οποία ωστόσο σπάνια χορηγείται σε ασθενείς με ΚΑ, εκτός αν συνυπάρχει βαριά μεταβολική αλκάλωση. Μικρότερη επίδραση στα επίπεδα φωσφόρου (μέσω ήπιας αναστολής της καρβονικής ανυδράσης) έχουν τα διουρητικά της ανγκύλης, ενώ τα θειαζιδικά επιδρούν άμεσα στην επαναρρόφηση στο άπω σωληνάριο. Η χρήση των SGLT2 αναστολέων και με την ένδειξη της ΚΑ, μέσω μείωσης της επαναρρόφησης της γλυκόζης στο εγγύς σωληνάριο, θα μπορούσε να συνοδεύεται από υποφωσφαταιμία, ωστόσο προκαλεί αυξημένη δραστηριότητα του συμμεταφορέα Na^+-P_i και έτσι τα επίπεδα φωσφόρου παραμένουν φυσιολογικά ή αυξημένα. Επιπλέον, φαίνεται από πειραματικά δεδομένα ότι οι συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαίμια) σχετίζονται με αυξημένες νεφρικές απώλειες από μειωμένη επαναρρόφηση φωσφόρου. Έτσι, για παράδειγμα, η υπασβεστιαίμια οδηγεί σε αύξηση της παραθορμόνης που έχει φωσφατουρική δράση.

Από την άλλη, η υποφωσφαταιμία σχετίζεται με εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών, κυρίως σε επίπεδα φωσφόρου <1 mg/dl, οπότε αυξάνει η συ-

χνότητα εμφάνισης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας ακόμη και σε υγιή άτομα⁽¹⁷⁾. Επίσης, η υποφωσφαταιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου⁽¹⁸⁾. Οι Cohen και συν.⁽¹⁹⁾ σε 566 ασθενείς με καρδιοχειρουργική επέμβαση, διαπίστωσαν την παρουσία υποφωσφαταιμίας σε ποσοστό 34%, η οποία συνδυάστηκε με παρατεταμένη νοσηλεία, μεγαλύτερης διάρκειας διασωλήνωση και αυξημένες ανάγκες αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, σε σχέση με ασθενείς που είχαν επίπεδα φωσφόρου >2,5 mg/dl.

Η σχέση της υποφωσφαταιμίας με την ΚΑ είναι αμφίδρομη, καθώς επιδεινώνει τη συμπτωματολογία. Μάλιστα υπάρχουν αναφορές ότι μπορεί να αποτελεί αιτία ΚΑ σε υγιείς⁽²⁰⁾. Χωρίς να είναι απόλυτα κατανοητός ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της υποφωσφαταιμικής μυοκαρδιοπάθειας, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι λόγω της υποφωσφαταιμίας μειώνεται ο διαθέσιμος φωσφόρος για την παραγωγή ATP, η οποία είναι απαραίτητη για τη συστολή των μυοκαρδιακών κυττάρων. Οι καθημερινές ημερήσιες ανάγκες έχουν υπολογιστεί σε >5 kg ATP, από τα οποία το 1/4-1/3 απαιτούνται για τη συσταλτική ικανότητα της καρδιάς. Επομένως, η έλλειψη φωσφόρου, μέσω μειωμένης διαθεσιμότητας σε ATP μπορεί να σχετίζεται με διαταραχή της συσταλτικότητας και ΚΑ⁽²¹⁾.

Ένας δεύτερος μηχανισμός είναι η μειωμένη προσφορά οξυγόνου στους ιστούς. Στην ΚΑ αντιρροπιστικά αυξάνεται το 2,3-DPG, λόγω αυξημένης ανάγκης για απελευθέρωση οξυγόνου στους ιστούς⁽²²⁾. Ωστόσο, σε περίπτωση υποφωσφαταιμίας, μειώνεται η παραγωγή του 2,3-DPG και ο μηχανισμός αυτός περιορίζεται, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η σύνδεση του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη. Η υποξία οδηγεί σε αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης με απελευθέρωση μόνο 2 μορίων ATP. Για να ικανοποιηθούν οι μεταβολικές ανάγκες, αυξάνεται αντιδραστικά ο όγκος παλμού, κάτι που επιδεινώνει την ανισορροπία, οδηγώντας σε ισχαιμία του μυοκαρδίου⁽²³⁾.

Έχει παρατηρηθεί βελτίωση της συσταλτικότητας με χορήγηση φωσφόρου σε ασθενείς με ΚΑ και σοβαρή υποφωσφαταιμία (<1 mg/dl)⁽²⁴⁾. Ωστόσο, παρά τη συσχέτιση του φωσφόρου με το ΚΕ, η βελτίωση στη λειτουργία των κοιλιών παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υποφωσφαταιμία⁽²⁵⁾.

6. Διαταραχές ασβεστίου

Είναι γνωστό από το 1880 (Ringer) ότι ο μεταβολισμός του Ca^{2+} είναι σημαντικός για την καρδιακή λειτουργία και την εμφάνιση αρρυθμιών, καθώς το Ca^{2+} είναι σε κυτταρικό επίπεδο απαραίτητο για την ηλεκτρομηχανική σύζευξη της καρδιάς^(26,27). Καθώς λοιπόν το Ca^{2+} έχει ενεργό ρόλο στη διέγερση, στη σύσπαση και στη χάλαση του μυοκαρδίου, οι μεταβολές των επιπέδων του εμπλέκονται στην καρδιακή λειτουργία, δημιουργώντας ηλεκτρική αστάθεια και επηρεάζοντας την πρόγνωση ασθενών με ΚΑ⁽²⁸⁾.

Σύμφωνα με τους Milionis και συν.⁽⁷⁾, ένα ποσοστό 8,1% των ασθενών με ΚΑ εμφανίζει υπασβεσταιμία. Ωστόσο, οι Jensen και συν. σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών (2.729) με ΚΑ υπό αγωγή με διουρητικό της αγκύλης και αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (α -ΜΕΑ) ή αναστολείς των AT-1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (ARB), διαπίστωσαν ότι η πλειοψηφία των ασθενών (63,1%) παρουσίασε διαταραχή των επιπέδων του Ca^{2+} με την υπασβεσταιμία να ανέρχεται στο 32,6%, ενώ η υπερασβεσταιμία μόλις στο 4,3%⁽²⁹⁾.

Η υπασβεσταιμία που εμφανίζεται στο 1/3 των ασθενών μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη ή μειωμένη απορρόφηση λόγω έλλειψης βιταμίνης D ή να είναι αποτέλεσμα αυξημένων απωλειών κυρίως από τη χρήση των διουρητικών της αγκύλης, που χρησιμοποιούνται κατά κανόνα. Φυσιολογικά, στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle το NaCl επανααρροφάται μέσω της $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^- - \text{ATPάσης}$ (NKCC). Το K^+ επιστρέφει στον αυλό μέσω του καναλιού ROMK (λόγω μειωμένης συγκέντρωσης K^+ ενδοαυλικά), αυξάνοντας την ηλεκτροθετικότητα του αυλού. Από την άλλη, η έξοδος του Cl^- από τη βασικοπλάγια επιφάνεια μέσω των διαύλων Cl^- (ClKb) αυξάνει την ηλεκτραρνητικότητα του διάμεσου χώρου του νεφρού, δημιουργώντας κλίση για την παρακυτταρική επαναρρόφηση Ca^{2+} και Mg^{2+} . Η αναστολή του NKCC, μέσω των διουρητικών της αγκύλης που ανταγωνίζονται τη σύνδεση στο Cl^- , οδηγεί σε εξάλειψη της ηλεκτροχημικής κλίσης και αύξηση της ασβεστιουρίας και μαγνησιουρίας. Ορισμένες συννοσηρότητες (υποπαραθυρεοδισμός, αλκοολισμός) μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα επίπεδα του Ca^{2+} .

Στη μελέτη των Jensen και συν.⁽²⁹⁾ μελετήθηκε η έκβαση στις 90 ημέρες από τη μέτρηση του Ca^{2+} και φάνηκε ότι, τόσο η υπασβεσταιμία, όσο και υπερασβεσταιμία σχετίζονται με μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με

όταν παρατηρούνται φυσιολογικά επίπεδα Ca^{2+} (23,3%, 22,2% και 13,2% αντίστοιχα). Ο κίνδυνος θανάτου ήταν μεγαλύτερος τις 30 πρώτες ημέρες (HR 2,22 σε υπασβεστιαμία και 1,6 σε υπερασβεστιαμία). Είναι γνωστό εξάλλου ότι η υπασβεστιαμία έχει σχετιστεί με αυξημένη καρδιαγγειακή και συνολική θνητότητα σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με ΚΑ⁽³⁰⁾, καθώς επίσης και με αιφνίδιο θάνατο. Η ακριβής αιτία δεν έχει διευκρινιστεί, είναι όμως πιθανό να εμπλέκεται η εμφάνιση αρρυθμιών μέσω παράτασης του QT⁽³¹⁾.

Η υπασβεστιαμία σχετίζεται επίσης με αυξημένη θνητότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), καθώς οι διαταραχές του μπορεί να είναι η αιτία ή να διευκολύνουν την εμφάνιση αρρυθμιών, μεταβάλλοντας τη μεταφορά ιόντων μέσω καναλιών του^(3,32,33). Άλλωστε στην υπασβεστιαμία παρατηρείται μειωμένη είσοδος Ca^{2+} στα μυοκαρδιακά κύτταρα μέσω των LTCC, κάτι που οδηγεί σε μειωμένη επαναπόλωση και παράταση της φάσης 2 και διατηρεί το πλατώ, με αποτέλεσμα να προκαλείται παράταση του QT και αρρυθμίες. Μέσω αυτού του μηχανισμού η υπασβεστιαμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών^(33,35). Επιπλέον, η χορήγηση του Ca^{2+} μειώνει αποτελεσματικά το διάστημα επαναπόλωσης⁽³⁶⁾.

Φαίνεται όμως ότι υφίσταται και αμφίδρομη σχέση μεταξύ Ca^{2+} και ΚΑ. Στην ΚΑ οι αποθήκες Ca^{2+} μειώνονται στο ΣΕΔ, γεγονός που περιορίζει την απελευθέρωσή του, τόσο σε διάρκεια, όσο και σε εύρος, με αποτέλεσμα τη μειωμένη συσταλτική ικανότητα^(37,38). Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι τόσο η μείωση της δραστηριότητας του ΣΕΔ, όσο και η αυξημένη δραστηριότητα του ανταλλαγέα Na^+-Ca^{2+} , τα οποία παρατηρούνται σε ΚΑ οδηγούν σε περαιτέρω μείωση του Ca^{2+} στο ΣΕΔ⁽³⁸⁾. Επίσης, σε ΚΑ αυξάνει η φωσφορυλίωση των RyR_2 , που επιτείνει τη μείωση των αποθηκών του Ca^{2+} ⁽³⁹⁾. Παράλληλα, χάνεται ο συγχρονισμός των LTCC και RyR , κάτι που οδηγεί στη μείωση του εύρους του κύματος του Ca^{2+} . Αυτή η συνεχής διαρροή σε περιβάλλον υπασβεστιαμίας, ακόμη και κατά τη χάλαση, είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση καθυστερημένης μετεκπόλωσης και αυξάνει τον κίνδυνο για κολπική μαρμαρυγή, αλλά και κοιλιακές αρρυθμίες στην ΚΑ^(40,41).

Από την άλλη, η υπασβεστιαμία αποτελεί μία σπάνια και όχι σωστά εκτιμημένη δευτεροπαθή αιτία μυοκαρδιοπάθειας, η οποία, αν δεν διορθωθεί, μπορεί να οδηγήσει σε ΚΑ⁽²³⁾, κάτι που επιβεβαιώνεται από Διεθνείς Οργανισμούς Υγείας (European Society of Cardiomyopathy, American Heart Association)⁽⁴²⁾. Έχουν καταγραφεί 71 περιστατικά υπασβεστιαμι-

κής μυοκαρδιοπάθειας, η συχνότερη αιτία των οποίων είναι ο υποπαραθυρεοειδισμός⁽³⁾. Αν και ο ρόλος του Ca^{2+} στη διέγερση και στη σύσπαση του καρδιακού μυός είναι απόλυτα τεκμηριωμένος, η παθοφυσιολογία του τύπου αυτού της μυοκαρδιοπάθειας είναι ασαφής. Η έλλειψη Ca^{2+} και η μειωμένη είσοδος του ενδοκυττάρια έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σύσπαση. Αυτό όμως δεν φαίνεται να είναι η μόνη αιτία. Τόσο η βιταμίνη D όσο και η παραθορμόνη έχουν ανεξάρτητο ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπασβεστιασμικής μυοκαρδιοπάθειας. Η παραθορμόνη δρα στα κανάλια Ca^{2+} και ασκεί θετική χρονότροπο δράση⁽²³⁾. Σε πειραματικά μοντέλα η κατάργηση των υποδοχέων της βιταμίνης D οδηγεί σε υπερτροφία του καρδιακού μυός και σε ίνωση, ακόμη και όταν συνυπάρχει χορήγηση Ca^{2+} . Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της βιταμίνης per se⁽⁴³⁾. Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης επιβεβαιώσει τη συσχέτιση μεταξύ της ΚΑ και της βιταμίνης D. Έτσι, οι Fall και συν. έδειξαν ότι ηλικιωμένα άτομα με υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης είχαν καλύτερη συστολική λειτουργία, ακόμη και μετά από προσαρμογή σε παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁽⁴⁴⁾. Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης συσχετίστηκαν με χαμηλό ΚΕ και αυξημένη θνητότητα⁽⁴⁵⁾. Τέλος, στο μηχανισμό της υπασβεστιασμικής μυοκαρδιοπάθειας εμπλέκονται και τα χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} , μέσω της μείωσης της παραθορμόνης⁽³⁾.

Σπανιότερη είναι η παρουσία υπερασβεστιασμίας σε ασθενείς με ΚΑ. Σε μελέτη των Junfeng και συν. σε 807 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο Ca^{2+} και στον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ. Ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ΚΕ είχαν αυξημένα επίπεδα Ca^{2+} , ενώ μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με υπερασβεστιασμία είχε ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ⁽⁴⁶⁾. Άλλωστε η υπερασβεστιασμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑ, χειρότερη έκβαση και χειρότερη ανταπόκριση σε αγωγή^(47,48).

7. Διαταραχές μαγνησίου

Σύμφωνα με τους Millionis και συν.⁽⁷⁾, η υπομαγνησισαίμια αποδείχτηκε η 3^η πιο συχνή διαταραχή (17,4%) στην ΚΑ, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά. Η μέση τιμή των επιπέδων Mg^{2+} ήταν 0,57 mmol/L σε χαμηλή δόση φουροσεμίδης (40 mg) και 0,52 mmol/l σε υψηλή δόση (≥ 80 mg). Η υπομαγνησισαίμια μπορεί να υπάρχει, είτε μεμονωμένα, είτε σε

συνδυασμό με άλλες ηλεκτρολυτικές (κυρίως υποκαλιαιμία) ή οξεοβασικές διαταραχές (αναπνευστική αλκάλωση).

Το Mg^{2+} είναι ένα σημαντικό ιόν για τη λειτουργία του οργανισμού. Τα φυσιολογικά επίπεδα είναι 1,7-2,4 mg/dl. Είναι ενδοκυττάριο ιόν (το δεύτερο σε συγκέντρωση μετά το K^+). Μάλιστα τα επίπεδά του στον ορό δεν αντανakλούν τη συνολική ποσότητα στον οργανισμό, γι' αυτό δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν απόλυτα. Τυπικά μόνο τα επίπεδά του ενδοκυττάρια μπορούν να ανιχνεύσουν πιθανή έλλειψη. Μία μελέτη σε 297 ασθενείς με ΚΑ, οι οποίοι λάμβαναν αγωγή διουρητικά και διγοξίνη, βρήκε υπομαγνησιαιμία σε ποσοστό 37% (από μετρήσεις στον ορό), ενώ από τον έλεγχο σε βιοψίες μυός σε ποσοστό 43%⁽⁴⁸⁾. Καθώς όμως οι βιοψίες δεν αποτελούν εύκολη μέθοδο, για την επιβεβαίωση της έλλειψης Mg^{2+} η πιο αξιόπιστη μέθοδος είναι η απέκκριση μετά από ενδοφλέβια φόρτιση. Κατά τη διαδικασία αυτή χορηγείται 0,1 mmol/kgΣΒ και όταν η απέκκριση στα ούρα είναι <50% της χορηγούμενης ποσότητας, τότε μπορεί να διαγνωστεί έλλειψη Mg^{2+} ακόμη κι όταν τα επίπεδά του στον ορό είναι φυσιολογικά⁽⁵⁰⁾.

Τα αίτια της ηλεκτρολυτικής αυτής διαταραχής είναι ποικίλα (50-54):

- μειωμένη πρόσληψη ή μειωμένη απορρόφηση: η απορρόφηση γίνεται από το λεπτό έντερο, το οποίο παρουσιάζει σοβαρό οίδημα σε ασθενείς με συμφορητική ΚΑ. Επιπλέον, μειωμένη απορρόφηση παρατηρείται και σε ασθενείς που λαμβάνουν PPI's καθώς μέσω της αναστολής που προκαλούν στην H^+-K^+-ATP άση μεταβάλλεται το ενδοκυττάριο pH και αναστέλλεται η εντερική απορρόφηση,
- χρήση διουρητικών: στο εγγύς σωληνάριο επαναρροφάται το 25% του διηθήματος μέσω παθητικής επαναρρόφησης. Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, επαναρροφάται το 50-70%, κάτι που γίνεται παρακυτταρικά, λόγω της κλίσης που δημιουργεί ο συμμεταφορέας NKCC2. Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο επαναρροφάται μόλις το 10%, μέσω των καναλιών TRPM6. Η χρήση επομένως των διουρητικών σε ασθενείς με ΚΑ αυξάνει την απομάκρυνση Mg^{2+} στα ούρα,
- ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ/ΣΝΣ: τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης οδηγούν σε κατακράτηση Na^+ . Αυξάνεται έτσι ο εξωκυττάριος όγκος και μειώνεται η επαναρρόφηση Mg^{2+} στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Από την άλλη, οι αυξημένες κατεχολαμίνες οδηγούν σε έξοδο Mg^{2+} από τα κύτταρα, μέσω ενεργοποίησης του ανταλλαγέα Na^+ -

- Mg^{2+} , αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την απέκκριση στα ούρα,
- μετακίνηση Mg^{2+} ενδοκυττάρια: λ.χ. σε αναπνευστική αλκάλωση,
- συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές: ισχύει ό,τι και στην υποκαλιαιμία, η οποία προκαλεί μαγνησιουρία,
- φαρμακευτική αγωγή: η διγοξίνη μειώνει την επαναρρόφηση Mg^{2+} , ενώ τα νέα φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας (πατιρομέρη και ζιρκόνιο) σχετίζονται με υπομαγνησισαιμία⁽⁵⁵⁾ και
- συννοσηρότητα: συννοσηρότητες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή το αλκοόλ, αυξάνουν τις απώλειες, λόγω αυξημένης ωσμωτικής διούρησης.

Στη συμφορητική ΚΑ τα επίπεδα Mg^{2+} συσχετίζονται με την εμφάνιση αρρυθμιών και με αυξημένη θνητότητα. Οι Gottlieb και συν. μελέτησαν την επιβίωση 199 ασθενών με ΚΑ σε σχέση με τα επίπεδα του Mg^{2+} . Η ετήσια επιβίωση έφτανε στο 45% και 37% σε υπομαγνησισαιμία και υπερμαγνησισαιμία αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό ανέβαινε στο 71% σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα Mg^{2+} ⁽⁵⁶⁾. Συσχέτιση Mg^{2+} και εμφάνισης αρρυθμιών προέκυψε από τη μελέτη PROMISE σε 1.088 ασθενείς με III-IV κατά NYHA στάδιο ΚΑ, ωστόσο δεν βρέθηκε συσχέτιση με τη συνολική θνητότητα⁽⁵⁷⁾.

Παρότι διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η υπομαγνησισαιμία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και με θνητότητα (Πίν. 3), δεν έχουν προκύψει σαφή συμπεράσματα για το αν η χορήγηση Mg^{2+} είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των κινδύνων αυτών (Πίν. 3).

| | |
|--|---|
| Kanbay et al 2012 (58) | Φυσιολογικά επίπεδα Mg^{2+} μειώνουν τον κίνδυνο θνητότητας και τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών επασβεστώσεων |
| Ford 1999 (59) | Χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} αυξάνουν τη θνητότητα σε καρδιαγγειακή νόσο |
| Liao et al 1998 (60) | Χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} : εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου HR 1,8 |
| Xiong et al. 2019 (61) (μετα-ανάλυση: 200.934 ασθενών) | Χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} : HR 1,32. |
| Negrea et al 2021 (62) | Χαμηλά ή υψηλά επίπεδα Mg^{2+} : αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου |
| Kieboom et al 2016 (63) | Χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} αυξάνουν τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου |
| Angkananard et al 2016 (64) | Χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} : 38% αύξηση καρδιαγγειακής θνητότητας, 35% αύξηση συνολικής θνητότητας |
| Adamopoulos et al 2019 (65) | Χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα |

Πίνακας 3: Μελέτες για την επίδραση υπομαγνησισαιμίας με εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και θνητότητας.

Στη μελέτη LIMIT-2 σε 2.316 ασθενείς με OEM παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας σ' αυτούς που έλαβαν Mg^{2+} σε ποσοστό 24%⁽⁶⁶⁾. Το ίδιο διαπιστώθηκε και σε μετα-ανάλυση, στην οποία η αύξηση της πρόσληψης του Mg^{2+} μείωσε κατά 22% τον κίνδυνο ΚΑ (67). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την ευεργετική επίδραση από τη χορήγησή του, παρά μόνο στην εμφάνιση αρρυθμιών (Πίν. 4).

| | |
|--|--|
| Antman Magic trial 2002 (67) | Καμία επίδραση στη θνητότητα |
| ISIS-4 1995 (68) | Κανένα όφελος έναντι του placebo |
| Cochrane C Database Syst Rev 2007 (69) | Κανένα όφελος στη θνητότητα, όφελος στην πρόληψη εμφάνισης αρρυθμιών |

Πίνακας 4: μελέτες για την επίδραση της χορήγησης μαγνησίου

Το Mg^{2+} είναι πολύ σημαντικό για τη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία καθώς^(52,53,71-73):

- είναι συνένζυμο σε περισσότερες από 300 ενζυμικές αντιδράσεις στο κύτταρο,
- είναι απαραίτητο για την ενέργεια (ATP) και για την υδρόλυση του ATP, επηρεάζοντας τις αντλίες των ιόντων,
- έχει αντιφλεγμονώδη δράση και συμμετέχει στη ρύθμιση των λιπιδίων,
- αναστέλλει το σχηματισμό επασβεστώσεων. Μάλιστα την τελευταία 10ετία θεωρείται ένας πιθανός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου αγγειακών επασβεστώσεων σε ΧΝΝ,
- δρα αγγειοδιασταλτικά, άμεσα ως ανταγωνιστής Ca^{2+} αλλά και έμμεσα μέσω ρύθμισης της δραστηριότητας του NO και της προστακυκλίνης (PGI_2),
- τα χαμηλά του επίπεδα προάγουν το οξειδωτικό στρες στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την παραγωγή προθρομβωτικών παραγόντων (VCAM-1, PAI-1),
- επηρεάζει τη διέγερση της καρδιάς και τον αυτοματισμό των κυττάρων, ρυθμίζοντας την είσοδο και έξοδο των ηλεκτρολυτών μέσα από τα κανάλια K^+ και Ca^{2+} . Αυτό συμβαίνει επειδή είναι απαραίτητο για τη λειτουργία της $Na^+-K^+-ATPάσης$ η οποία σταθεροποιεί το δυναμικό της μεμβράνης. Τα χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} διαταράσσουν τη λειτουργία της και έτσι στα κύτταρα αυξάνεται η συγκέντρωση Na^+ και μειώνεται αντίστοιχα του K^+ . Μ' αυτό τον τρόπο στη φάση 2 (Εικ. 1)

του δυναμικού ενεργείας, το Mg^{2+} ελέγχει την είσοδο Ca^{2+} αναστέλλοντας τα L-type κανάλια Ca^{2+} και προλαμβάνοντας την υπερφόρτωση και την τοξικότητα. Επομένως, η υπομαγνησισαιμία αυξάνει τον κίνδυνο EAD. Στη φάση 3 το Mg^{2+} ελέγχει την έξοδο K^+ από κανάλια που είναι απαραίτητα για την επαναπόλωση, άρα η υπομαγνησισαιμία παρατείνει την επαναπόλωση και αυξάνει τον κίνδυνο DAD. Στη φάση 4 η διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας γίνεται από τη $Na^+-K^+-ATPάση$ και τον ανταλλαγέα Na^+-Ca^{2+} (NCX), ο οποίος απαιτεί ATP, επομένως το Mg^{2+} είναι απαραίτητο και

- τέλος, το Mg^{2+} ελέγχει τη σύσπαση της καρδιάς, επηρεάζοντας την κινητοποίηση του Ca^{2+} , καθώς ανταγωνίζεται το Ca^{2+} για τη θέση σύνδεσης τροπονίνης-καλμοδουλίνης, ενώ παράλληλα επηρεάζει μεταφορείς Ca^{2+} -ATPάση, NCX, L-type κανάλια Ca^{+2} .

Με όλους αυτούς τους μηχανισμούς η υπομαγνησισαιμία αυξάνει τον αυτοματισμό του φλεβόκομβου, παρατείνει το QT, διευρύνει το QRS, μειώνει τον ουδό εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής και επιπλέον συσχετίζεται με την εμφάνιση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (Torsade de Pointes). Επίσης, είναι συμπαράγοντας εμφάνισης αρρυθμιών από τοξικότητα της διγοξίνης, αφού δρα συνεργικά με αυτή για τη μείωση της δραστηριότητας της $Na^+-K^+-ATPάσης$ ⁽⁷³⁾.

Από την άλλη, η υπομαγνησισαιμία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ^(23,47). Από 14.700 ασθενείς σε 20 έτη παρακολούθησης, 2.250 ανέπτυξαν ΚΑ. Το Mg^{2+} έδειξε γραμμική ανάστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο ΚΑ και οι ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα είχαν 2,58 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ, ποσοστό που παρέμεινε και μετά από την προσαρμογή στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Οι συσχετίσεις ήταν ισχυρότερες κατά τα πρώτα 10 έτη παρακολούθησης⁽⁴⁷⁾. Η αιτία της σπάνιας μορφής υπομαγνησισαιμικής μυοκαρδιοπάθειας δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Φαίνεται όμως ότι συμμετέχουν όλοι οι μηχανισμοί που αναφέρθηκαν παραπάνω. Από τη στιγμή που το Mg^{2+} εμπλέκεται σε μεταβολικές αντιδράσεις, κατά τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, έχει κεντρικό ρόλο στη δράση των μιτοχονδρίων και συσχετίζεται με αρρυθμίες και αθηροσκληρυντικές βλάβες. Επιπλέον, η αύξηση των κατεχολαμινών στην οποία οδηγούν τα χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} δρουν συνεργικά στις βλάβες του μυοκαρδίου⁽²³⁾.

8. Βιβλιογραφία

1. Fabiato A. Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum J. Physiol 1983; 245: C1-C14.
2. Ikonnikov G, Yelle D. Physiology of cardiac conduction and contractility Cardiac conducting system. Clin Anat 2009; 22(1): 99-113.
3. Eisner D. Calcium in the heart. From physiology to disease. Experimental Physiology Exp Physiol 2014; 99(10): 1273-1282.
4. Lazzarini P, Capecchi P, Laghi-Pasini F, et al. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. Nat Rev Cardiol 2017; 14: 521-535.
5. Gorący I, Rębacz-Maron E, Korbecki J, Gorący J. Concentrations of , Ca, Fe, Cu, Zn, P and anthropometric and biochemical parameters in adults with chronic heart failure. Peer J 2021; 9: e12207.
6. Rossignol P, Coats AJS, et al. Renal function, electrolytes, and congestion monitoring in heart failure. European Heart J 2019; 21(Suppl): M25-M31.
7. Milionis HJ, Alexandrides GE, et al. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2002;4(2): 167-73.
8. Gheorghiade M, Abraham WT, 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.
9. Liviu Klein, O'Connor CM, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: Results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF) study. Circulation 2005; 111:2454-2460.
10. Rusinaru D, Tribouilloy C, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis: Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAG-GIC). Eur J Heart Failure 2012; 14(10): 1139-1146.
11. Verbrugge FH, Steels P, et al. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution J Am Coll Cardiol 2015; 65(5):

480-92.

12. Fluid physiology, an online text chapter 5 Control of water metabolism www.anaesthesiamcq.com.

13. Francis GS, Benedict C, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82(5): 1724-1729.

14. Satlin LM, Carattino MD, et al. Regulation of cation transport in the distal nephron by mechanical forces. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F923-F931.

15. Christopoulou EC, Filippatos TD, et al. Phosphate imbalance in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2017; 22(3): 349-356.

16. Sandek A, Bauditz J, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(16): 1561-1569.

17. Schwartz A, Brotfain E, et al. Association between Hypophosphatemia and Cardiac Arrhythmias in the Early Stage of Sepsis: Could Phosphorus Replacement Treatment Reduce the Incidence of Arrhythmias? *Electrolyte Blood Press* 2014; 12(1): 19-25.

18. Ognibene A, Ciniglio R, et al. Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: the role of hypophosphatemia. *Southern Med J* 1994; 87(1): 65-69.

19. Cohen J, Kogan A, et al. Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardio-Thor Surg* 2004; 26(2): 306–310.

20. Ariyoshi N, Nogi M, et al. Hypophosphatemia-induced cardiomyopathy *Am J Med Sci* 2016; 352(3): 317-323.

21. D Pesta, D Tsirigotis et al Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis. *Faseb J* 2016 Oct;30(10): 3378-3387.

22. Bersin R, Kwasman M, Lau D, et al. Importance of oxygen-haemoglobin binding to oxygen transport in congestive heart failure. *Br Heart J* 1993; 70: 443-447.

23. Albakri Electrolyte/Renal abnormalities cardiomyopathy: A review and pooled analysis of pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Clin Med Invest* 2020; 5: 1-16.

24. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune ED. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *NEJM* 1997; 297: 901-903.

25. Keskek SO, Saglıker Y, Kirim S, et al. Low serum phosphorus level in Massry's phosphate depletion syndrome may be one of the causes of acute heart failure. *J Nutr Sci Vitaminol* 2015; 61: 460-464.
26. Bers D. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 23-49.
27. Landoström A, Dobrev D, Wehrens X. Calcium signaling and cardiac arrhythmias. *Circ Res* 2017; 120(12): 1969-1993.
28. Gwathmey JK, Copelas L, et al. Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. *Circ Res* 1987; 61(1): 70-76.
29. Jensen ASC, Polcwiartek C, et al. The association between serum calcium levels and short-term mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2019; 2 (132): 200-208.
30. S Miura, A Yoshihisa et al Association of hypocalcemia with mortality in hospitalized patients with heart failure and chronic kidney disease *J Car Fail* 2015; 8: 621-627.
31. Yarmohaunadi, Uy-Evanado <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943016/> - affiliation-2 A, Reinieret K, et al. Serum Calcium and Risk of Sudden Cardiac Arrest in the General Population. *Mayo Clinic Proc* 2017; 92(10): 1479-1485.
32. Schmitz T, Thilo C, et al. Low serum calcium is associated with higher long-term mortality in myocardial infarction patients from a population-based registry. *Sci Rep* 2021; 11(1): 2476.
33. Eisner D, Caldwell J, et al Calcium and Excitation-Contraction coupling in the heart. *Circ Res* 2017; 121 (2): 181-195.
34. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 2012; 58(2): 158-162.
35. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al Hospital mortality and long-term mortality among hospitalized patients with various admission serum ionized calcium levels. *Postgrad Med* 2020; 132(4): 385-390.
36. Eryol NK, Colak R, et al. Effects of calcium treatment on QT interval and QT dispersion in hypocalcemia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 750.
37. Weisser-Thomas J, Piacentino V. Calcium entry via Na/Ca exchange during the action potential directly contributes to contraction of failing human ventricular myocytes. *Cardio Res* 2003; 57(4): 974-985.
38. Kang S, Lebeche D. Myocardial calcium signaling in physiology

and disease. *J Receptor Ligand Channel Res* 2013; 6: 1-13.

39. Houser S, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res* 2003; 92(4): 350-358.

40. Jiang MT, Lokuta A, et al. Abnormal calcium release but normal ryanodine receptors in canine and human heart failure. *Circ Res* 2002; 91(11): 1015-1022.

41. Song LS, Sobie EA, et al. Orphaned ryanodine receptors in the failing heart. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(11): 4305-4310.

42. Maron B, Towbin J, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113(14): 1807-16.

43. Tishkoff D, Nibbelink KA, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the T-Tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008; 149; 2: 558-564.

44. Fall T, Shiue I, et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail* 2014; 4: 985-991.

45. Pilz S, Marz W, et al. Vitamin D deficiency is associated with myocardial dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3927-3935.

46. Junfeng L, Nan W, et al. Association of serum calcium and heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 140-148.

47. Lutsey PL, Alonso A, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(3): 756-764.

48. Cubbon RM, Thomas CH, et al. Calcium, phosphate and calcium phosphate product are markers of outcome in patients with chronic heart failure. *J Nephrol* 2015; 28(2): 209-215.

49. Wester PO, Dyckner T. Intracellular electrolytes in cardiac failure. *Acta Med Scand Suppl* 1986; 707: 33-36.

50. Efstratiadis G, Sarigianni M, Gougourelas I. Hypomagnesemia

and cardiovascular system. *Hippokratia* 2006; 10(4): 147-52.

51. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95 (1): 1-46.

52. Delva P. Magnesium and heart failure. *Mol Asp Medicine* 2003; 24(1-3): 79-10.

53. Douban S, Brodsky MA, et al. Significance of magnesium in congestive heart failure *Am Heart J* 1996; 132(3): 664-671.

54. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. *Int J Clin Pract* 2008; 62(10): 1572-1580.

55. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int* 2006; 89(3): 546-554.

56. Gottlieb S, Baruch L, et al. Prognostic Importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *JACC* 1990; 16(4): 827-831.

57. Eichhorn EJ, Tandon PK, et al. Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure: The PROMISE Study. *JACC* 1993; 21(3): 634-640.

58. Kanbay M, Yilmaz MI, et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2012; 36: 228-237.

59. Ford ES. Serum magnesium and ischemic heart disease: findings from a national sample of US adults. *Int J Epidemiol* 1999; 28(4): 645-651.

60. Liao F, Folsom AR, Brancat FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Study *Am Heart J* 1998; 136(3): 480-490.

61. Xiong J, He T, et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrology* 2019; 32: 791-802.

62. Negrea L, DeLozier SJ, et al. Serum magnesium and cardiovascular outcomes and mortality in CKD: The chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *Kidney Med* 2021; 3(2): 183-192.

63. Kieboom BCT, Niemeijer MN, et al. Serum magnesium and the risk of death from coronary heart disease and sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002707.

64. Angkananard T, Anothaisintawee T, et al. The association of serum

magnesium and mortality outcomes in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(50): e5406.

65. Adamopoulos C, Pitt B, et al. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study. *Int J Card* 2008; 136(3): 270-277.

66. Woods KL, Fletcher S, et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-1558.

67. Fang X, Wang K, et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med* 2016; 14: 210.

68. Antman EM. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360; 9341: 1189-1196.

69. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 343(8951): 669-685.

70. Li J, Zhang Q, et al. Intravenous magnesium for acute myocardial infarction *Cochrane C Database Syst Rev* 2007.

71. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95(1): 1-46.

72. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and cardiovascular disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(3): 251-260.

73. Stühlinger HG. Magnesium in cardiovascular disease. *J Clin Basic Cardiol* 2002; 5: 55.

Ερωτήσεις

1. Ποιο από τα παρακάτω ισχύει:

- α) Τα διουρητικά της αγκύλης του Henle είναι η πιο συχνή αιτία υπονατρία-αιμίας σε ασθενείς με ΚΑ;
- β) Η μειωμένη πρόσληψη νατρίου είναι η πιο συχνή αιτία υπονατρία-αιμίας σε ασθενείς με ΚΑ;
- γ) Η διόρθωση της υπονατρία-αιμίας προαπαιτεί τη διαφορική διάγνωση της αιτίας της (αραίωση ή έλλειψη);

2. Κύριος μηχανισμός υποφωσφαταιμίας σε ασθενείς με ΚΑ:

- α) Νεφρικές απώλειες από τη χρήση διουρητικών;
- β) Μειωμένη απορρόφηση από το ΓΕΣ;
- γ) Ανακατανομή στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

3. Ποιο από τα παρακάτω ισχύει:

- α) Η υπερασβεστιαμία είναι συχνή διαταραχή σε ασθενείς με ΚΑ;
- β) Οι διαταραχές ασβεστίου δεν εμπλέκονται στην καρδιακή λειτουργία;
- γ) Η υπασβεστιαμία σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή και συνολική θνητότητα σε ασθενείς με ΚΑ;
- δ) Η χρήση θειαζιδικών διουρητικών αυξάνει την ασβεστιουρία;

4. Ποιο από τα παρακάτω ισχύει:

- α) Φυσιολογικά επίπεδα μαγνησίου του ορού δεν αποκλείουν την έλλειψη μαγνησίου;
- β) Οι αναστολείς του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης εμπλέ-κεται στους μηχανισμούς υπομαγνησαιομίας σε ασθενείς με ΚΑ;
- γ) Οι μελέτες για τη χορήγηση μαγνησίου αναδεικνύουν σημαντικό όφελος στη θνητότητα και την πρόληψη των αρρυθμιών;
- δ) Τα αυξημένα επίπεδα μαγνησίου προκαλούν αγγειοσύσπαση;

5. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό όσο αφορά την υπομαγνησι-αιμία;

- α) Είναι σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης;
- β) Αποτελεί εμπόδιο στην αποκατάσταση της υποκαλκαϊμίας;

γ) τίποτε από αυτά δεν είναι σωστό;

δ) Και τα δύο είναι σωστά;

Απαντήσεις

1. γ
2. δ
3. γ
4. α
5. δ

Αντιμετώπιση ασθενούς με διαταραχή του καλίου στο ΤΕΠ

Γεωργουλίδου Αναστασία,
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογικό Τμήμα ΓΝ Κομοτηνής

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Οξεία υπερκαλιαιμία
3. Αντιμετώπιση οξείας υπερκαλιαιμίας στο ΤΕΠ
 - 3.1. Ενδείξεις επείγουσας αντιμετώπισης της οξείας υπερκαλιαιμίας
 - 3.2. Μέτρα αντιμετώπισης της οξείας υπερκαλιαιμίας
 - 3.2.1. Μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου
 - 3.2.2. Μέτρα που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+
 - 3.2.3. Μέτρα που αυξάνουν την απομάκρυνση/αποβολή του K^+ από τον οργανισμό
 - 3.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας
4. Χρόνια υπερκαλιαιμία
 - 4.1. Αντιμετώπιση χρόνιας υπερκαλιαιμίας στο ΤΕΠ
5. Υποκαλιαιμία
 - 5.1. Αντιμετώπιση υποκαλιαιμίας στο ΤΕΠ
6. Συμπεράσματα
7. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η οξεία υπερκαλιαιμία ορίζεται ως η συγκέντρωση του K^+ πλάσματος των ασθενών μεγαλύτερη από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ δεν είναι γνωστό εάν οφείλεται σε χρόνια κατάσταση

- Η υπερκαλιαιμία ταξινομείται σε ήπια με επίπεδα K^+ πλάσματος 5-5,9 mEq/L, σε μέτρια με K^+ πλάσματος 6-6,4 mEq/L και σε σοβαρή με επίπεδα K^+ πλάσματος >6,5 mEq/L με ή χωρίς ΗΚΓ/κές αλλαγές

- Οι βασικές ενδείξεις για την ανάγκη επείγουσας αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας είναι: α) οι ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις της υπερκαλιαιμίας είναι ανάλογες τόσο της απόλυτης τιμής της $[K^+]$ πλάσματος, όσο και της ταχύτητας αύξησής της, β) οι συνυπάρχουσες μεταβολικές ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορεί να περιορίσουν (αλκαλιαιμία, υπερνατρίαμια, υπερασβεστιαμια) ή να επιδεινώσουν (οξυαιμία, υπονατρίαμια, υπασβεστιαμια) τις ηλεκτροφυσιολογικές συνέπειες της υπερκαλιαιμίας και γ) οι ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις της υπερκαλιαιμίας είναι προοδευτικές και ανάλογες της $[K^+]$ πλάσματος, καθώς η υπερκαλιαιμία μπορεί να εκδηλωθεί αρχικά με κοιλιακή μαρμαρυγή, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και με φυσιολογικό ΗΚΓ/μα

- Ούτε η απόλυτη τιμή $[K^+]$ πλάσματος, ούτε το ΗΚΓ/μα από μόνα τους αποτε-

λούν επαρκείς δείκτες για την επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας

- Η επείγουσα αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει: α) μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου από την καρδιοτοξική δράση του K^+ και β) μέτρα που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+

- Για την αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας στο ΤΕΠ στα μέτρα προστασίας του μυοκαρδίου περιλαμβάνεται η χορήγηση αλάτων ασβεστίου

- Στα μέτρα που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ για την αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας στο ΤΕΠ περιλαμβάνονται η χορήγηση: α) ινσουλίνης με γλυκόζη, β) β-διεγέρτες, γ) χορήγηση $NaHCO_3$

- Η εξωνεφρική κάθαρση ενδείκνυται σε ανθεκτική υπερκαλιαιμία που δεν ανταποκρίνεται στα λοιπά θεραπευτικά μέτρα

- Ως υποκαλιαιμία ορίζεται η τιμή $K^+ < 3,5 \text{ mEq/L}$

- Η σοβαρή υποκαλιαιμία με K^+ πλάσματος κάτω από $2,5 \text{ mEq/L}$ χρειάζεται άμεση έναρξη αντιμετώπισης στο ΤΕΠ, ιδιαίτερα όταν διαπιστώνονται ΗΚΓ/κές διαταραχές, αρρυθμία ή έντονη μυϊκή αδυναμία

- Για την αντιμετώπιση της σοβαρής υποκαλιαιμίας η ενδοφλέβια χορήγηση K^+ δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 20 mEq/ώρα

1. Εισαγωγή

Η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή που διαπιστώνεται στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) είναι η διαταραχή του καλίου (K^+). Η υπερκαλιαιμία και η υποκαλιαιμία αποτελούν συχνές αιτίες προσέλευσης των ασθενών στο ΤΕΠ και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων απαιτεί την άμεση αντιμετώπισή τους. Ιδιαίτερα η οξεία υπερκαλιαιμία χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση από τους κλινικούς γιατρούς των ΤΕΠ. Ωστόσο, και η σοβαρή υποκαλιαιμία με συνυπάρχουσα αρρυθμία και έντονη μυϊκή αδυναμία ή παράλυση χρήζει άμεσης έναρξης θεραπείας από το ΤΕΠ.

2. Οξεία υπερκαλιαιμία

Η οξεία υπερκαλιαιμία διαπιστώνεται συχνά σε ασθενείς που προσέρχονται στο ΤΕΠ. Ορίζεται ως η συγκέντρωση του K^+ πλάσματος των ασθενών μεγαλύτερη από τα ανώτερα φυσιολογικά, ενώ δεν είναι γνωστό εάν οφείλεται σε χρόνια κατάσταση.

Παράγοντες κινδύνου Η οξεία υπερκαλιαιμία προκαλείται κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ακόμη και στα στάδια G3a και G3b. Ωστόσο, συχνά διαπιστώνεται και μετά από τη χορήγηση φαρμάκων, όπως τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αναστολείς του άξονα ρενί-

νης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) (Πίν. 1)^(1,2).

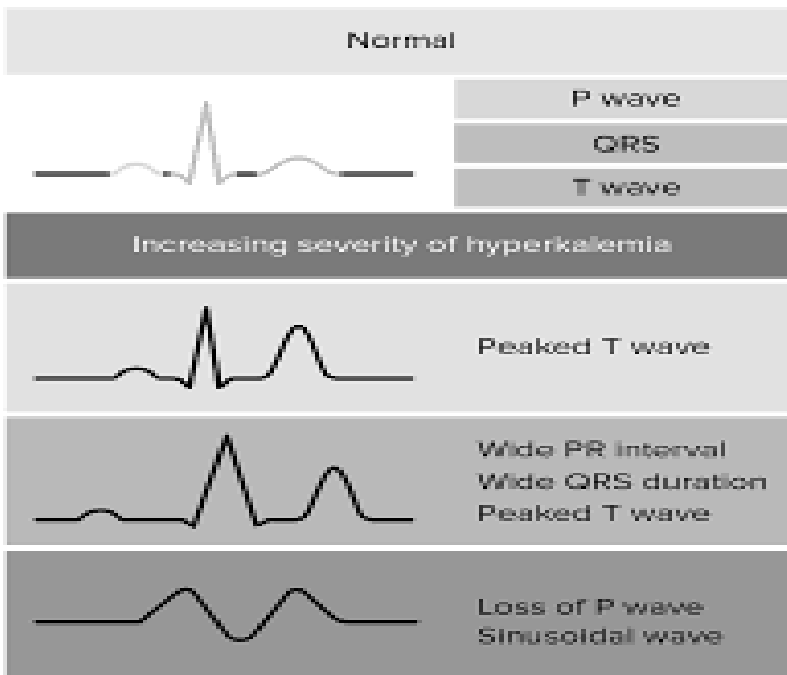
| Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας | |
|---|---|
| Προδιαθεσικοί παράγοντες | Φάρμακα/ουσίες |
| ΧΝΝ Άνδρες Λευκωματουρία Σακχαρώδης διαβήτης Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Στεφανιαία νόσος Περιφερική αρτηριακή νόσος Κακοήθεια Υπερλιπιδαιμία Μεταβολική οξέωση Αιμόλυση Άσκηση Υποαλδοστερονισμός Μειωμένη ροή στο αθροιστικό Σωληναριακή δυσλειτουργία Ουρική αρθρίτιδα Νηστιδο-ουρητηροστομία Ραβδομύλυση | Καλιοσυντηρητικά διουρητικά β-αναστολείς Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη Αναστολείς ΡΑΑ Συμπληρώματα καλίου Αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους) Μαννιτόλη Ηπαρίνη Δακτυλίτιδα Πενικιλίνη G Οκτρεοτίδη Μινοξιδίλη Αναισθητικά (ισοφλουράνιο) Μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων Υποκατάστατα άλατος Φρούτα Αμινοξέα |
| Ψευδοϋπερκαλιαιμία | |
| Παρατεταμένη περιδίεση Επαναλαμβανόμενο σφίξιμο γροθιάς Αιμόλυση Θρομβοκυττάρωση Λευκοκυττάρωση Οικογενής ψευδοϋπερκαλιαιμία | |

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας

Διάγνωση Αρχικά οι ασθενείς ελέγχονται με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ/μα), ενώ παράλληλα πρέπει να αποκλείεται η ενδεχόμενη ψευδοϋπερκαλιαιμία. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ/κές) εκδηλώσεις σε οξεία υπερκαλιαιμία περιλαμβάνουν οποιαδήποτε αρρυθμία, καθώς οι μεταβολές στο ΗΚΓ/μα είναι εμφανείς ακόμη και σε επίπεδα K^+ 6-7 mEq/L.

Στα χαρακτηριστικά ηλεκτροκαρδιογραφικά (ΗΚΓ/κά) ευρήματα περιλαμβάνονται η επιπέδωση του κύματος p, τα οξυκόρυφα επάρματα T, η παράταση του PR διαστήματος, οι μεταβολές στο διάστημα ST (που μιμούνται το έμφραγμα μυοκαρδίου) και η διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, το οποίο μπορεί να εξελιχθεί σε ένα απερίγραπτο κύμα έως ασυστολία. Ειδικότερα, σε επίπεδα K^+ =5,5-6 mEq/L διαπιστώνονται τα οξυκόρυφα επάρματα T (που φαίνονται καλύτερα στις προκάρδιες απαγωγές). Όταν το K^+ γίνει 6,1-7 mEq/L διαπιστώνεται επιμήκυνση του PR διαστήματος, διεύρυνση του συμπλέγματος QRS και εμφανίζονται ημισκελικοί αποκλεισμοί

(LAFB-left anterior fascicular block, LPFB-left posterior fascicular block). Σε επίπεδα $K^+=7,1-7,5$ mEq/L επιβαρύνεται η συσταλτικότητα των κόλπων, με αποτέλεσμα την επιπέδωση του κύματος p, ενώ το QRS διευρύνεται περισσότερο με την εμφάνιση 1^{ου} βαθμού κοιλιοκοιλιακού αποκλεισμού. Όταν το K^+ είναι μεγαλύτερο από 8 mEq/L, παύει να υπάρχει η συστολή των κόλπων, το κύμα p εξαφανίζεται, το σύμπλεγμα QRS διευρύνεται ακόμη περισσότερο, ενώ παρατηρείται και κατάσπαση του διαστήματος ST. Σε σοβαρή υπερκαλιαιμία ($K^+>10$ mEq/L) διαπιστώνονται πλήρεις σκελικοί αποκλεισμοί (LBBB-left bundle branch block, RBBB-right bundle branch block), κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και ασυστολία (Εικόνα 1)⁽³⁾. Σε ασθενείς με βηματοδότη η υπερκαλιαιμία αποτυπώνεται με διεύρυνση του βηματοδοτικού συμπλέγματος QRS και με αύξηση των ορίων κοιλιακής και κοιλιακής βηματοδότησης⁽⁴⁾.



Εικόνα 1: ΗΚΓ/κά ευρήματα υπερκαλιαιμίας

Από μία αναδρομική μελέτη 188 ασθενών με οξεία υπερκαλιαιμία διαπιστώθηκε ότι η ανεύρεση βραδυκαρδίας, του κομβικού ρυθμού και η διεύρυνση του συμπλέγματος QRS (όχι όμως τα οξυκόρυφα επάρματα T)

σχετίζονται με τη χειρότερη πρόγνωση⁽⁵⁾. Επομένως, συστήνεται η ταξινόμηση της υπερκαλιαιμίας σε ήπια με επίπεδα K^+ πλάσματος 5-5,9 mEq/L, σε μέτρια με K^+ πλάσματος 6-6,4 mEq/L και σε σοβαρή με επίπεδα K^+ πλάσματος >6,5 mEq/L με ή χωρίς ΗΚΓ/κές αλλαγές (Εικ. 2)⁽¹⁾.

| | | | | |
|---|---|----------|----------|--------|
| ECG changes | + | Moderate | Severe | Severe |
| | - | Mild | Moderate | |
| | | 5.0*–5.9 | 6.0–6.4 | ≥6.5 |
| Potassium concentration (mmol/l) | | | | |

Εικόνα 2: Ταξινόμηση της οξείας υπερκαλιαιμίας σύμφωνα με τη σοβαρότητα (Επίπεδα K^+ πλάσματος 5* mEq/L ή μεγαλύτερα από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια)

Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν οι ΗΚΓ/ές αλλαγές είναι ευαίσθητες για την πρόληψη εμφάνισης δυνητικά θανατηφόρας καρδιακής αρρυθμίας, σε ασθενείς με φυσιολογικό ΗΚΓ/μα και σοβαρή χρόνια υπερκαλιαιμία⁽⁶⁾.

3. Αντιμετώπιση οξείας υπερκαλιαιμίας στο ΤΕΠ

Η αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας εξαρτάται από τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της διαταραχής, από την εμφάνιση ή όχι ΗΚΓ/κών εκδηλώσεων, από την κλινική κατάσταση του ασθενή και από την αιτία που την προκάλεσε. Τα ερωτήματα που καλείται να απαντήσει ο κλινικός γιατρός για την κατάλληλη και έγκαιρη αντιμετώπιση των ασθενών με υπερκαλιαιμία είναι:

- εάν πρόκειται για αληθή υπερκαλιαιμία,
- πόσο σοβαρή είναι η διαταραχή,
- εάν χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση και
- την αιτία εμφάνισής της.

Η αρχική αντιμετώπιση της οξείας και σοβαρής υπερκαλιαιμίας είναι ανεξάρτητη από την αιτία που την προκάλεσε. Προέχει η σταθεροποίηση του ασθενή και η επιτυχής επείγουσα αντιμετώπιση της ηλεκτρολυτικής διαταραχής, ενώ ακολουθεί η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας⁽⁷⁾.

3.1. Ενδείξεις επείγουσας αντιμετώπισης της οξείας υπερκαλιαιμίας

Οι βασικές ενδείξεις για την ανάγκη επείγουσας αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας είναι οι ακόλουθες:

- οι ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις της υπερκαλιαιμίας είναι ανάλογες τόσο της απόλυτης τιμής της $[K^+]$ πλάσματος, όσο και της ταχύτητας αύξησής της,
- οι συνυπάρχουσες μεταβολικές ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορεί να περιορίσουν (αλκαλαιμία, υπερνατριαιμία, υπερασβεστιαμία) ή να επιδεινώσουν (οξυαιμία, υπονατριαιμία, υπασβεστιαμία) τις ηλεκτροφυσιολογικές συνέπειες της υπερκαλιαιμίας και
- οι ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις της υπερκαλιαιμίας είναι γενικά προοδευτικές και ανάλογες της $[K^+]$ πλάσματος, αλλά η υπερκαλιαιμία μπορεί να εκδηλωθεί αρχικά με κοιλιακή μαρμαρυγή, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και με φυσιολογικό ΗΚΓ/μα. Έχει βρεθεί ότι περίπου 50% των ασθενών με $K^+ > 6,5$ mEq/L έχουν φυσιολογικό ΗΚΓ/μα^(6,7).

Επομένως, ούτε η απόλυτη τιμή $[K^+]$ πλάσματος, ούτε το ΗΚΓ/μα από μόνα τους αποτελούν επαρκείς δείκτες για την επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας. Ωστόσο, η επιλογή ή όχι της επείγουσας αντιμετώπισης των ασθενών βασίζεται στις συγκεκριμένες παραμέτρους, καθώς η οξεία υπερκαλιαιμία είναι δυνητικά και απρόβλεπτα θανατηφόρα.

Γενικά, η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει:

- την προστασία του μυοκαρδίου με παράγοντες που ανταγωνίζονται την καρδιοτοξική δράση του K^+ ,
- την προαγωγή της εισόδου του K^+ στα κύτταρα,
- την απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό,
- την παρακολούθηση του K^+ στο πλάσμα για την έγκαιρη διάγνωση υποτροπής της υπερκαλιαιμίας και
- την αποφυγή υποτροπής της υπερκαλιαιμίας.

3.2. Μέτρα αντιμετώπισης της οξείας υπερκαλιαιμίας

Η επείγουσα αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου από την καρδιοτοξική δράση του K^+ και μέτρα που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ ^(8,9). Σε ανθεκτική οξεία υπερκαλιαιμία, η οποία δεν ανταποκρίνεται στα λοιπά θε-

ραπτευτικά μέτρα η αιμοκάθαρση (ΑΚ) αποτελεί την αποτελεσματικότερη θεραπεία, καθώς προάγει την αποβολή του K^+ από τον οργανισμό.

3.2.1. Μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου

Σε οξεία υπερκαλιαιμία προέχει η άμεση χορήγηση φαρμάκων που ανταγωνίζονται την καρδιοτοξική δράση του K^+ και σταθεροποιούν την κυτταρική μεμβράνη. Διαθέτουν άμεση έναρξη δράσης, αλλά δεν μειώνουν τη $[K^+]$ του πλάσματος⁽¹⁰⁾.

Άλατα ασβεστίου Το ασβέστιο (Ca^{2+}) ανταγωνίζεται απευθείας την καρδιοτοξική δράση του K^+ , καθώς δεν επιδρά στη $[K^+]$ πλάσματος⁽¹¹⁾, ενώ η συγκεκριμένη δράση διαπιστώνεται και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα Ca^{2+} . Συστήνεται η χορήγηση του Ca^{2+} σ' όλες τις περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας με συνοδές ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις, καρδιακή αρρυθμία ή ανακοπή. Ωστόσο, μπορεί να χορηγηθεί και προφυλακτικά σε ασθενείς χωρίς ΗΚΓ/κές διαταραχές, οι οποίοι μπορεί δυνητικά να εμφανίσουν αρρυθμίες. Τα άλατα Ca^{2+} χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας για πάνω από 100 έτη. Για την παρεντερική χορήγηση του Ca^{2+} είναι διαθέσιμα τα άλατα του γλυκονικού και του χλωριούχου Ca^{2+} σε διάλυμα 10%. Το διάλυμα χλωριούχου Ca^{2+} 10% περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα ασβεστίου (6,8 mmol σε 10 ml) συγκριτικά με το γλυκονικό Ca^{2+} (2,2 mmol σε 10 ml) και διαθέτει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, αλλά μπορεί να προκαλέσει ιστική νέκρωση, σε περίπτωση εξαγγείωσης⁽¹²⁾. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από την παρεντερική χορήγηση αλάτων Ca^{2+} είναι η βραδυκαρδία και οι αρρυθμίες.

Η συνήθης αρχική δόση της χορήγησης του γλυκονικού Ca^{2+} είναι 10 ml διαλύματος 10% μέσα σε 2-5 λεπτά σε ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση από περιφερική φλέβα και παράλληλη ΗΚΓ/κή παρακολούθηση του ασθενή, ενώ σε μη ανταπόκριση και διατήρηση των ΗΚΓ/κών ευρημάτων μπορεί να χορηγηθεί και επαναληπτική 2^η δόση μετά από 5 λεπτά. Η βελτίωση των ΗΚΓ/κών ευρημάτων αναμένεται σε 3 λεπτά και διαρκεί 30-60 λεπτά, αλλά απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε βραδυαρρυθμία. Ορισμένοι ερευνητές συστήνουν την προφυλακτική χορήγηση αλάτων Ca^{2+} σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία χωρίς ΗΚΓ/κές διαταραχές, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμίας (ασθενείς με ταχεία αύξηση της $[K^+]$ πλάσματος ή με συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές)⁽¹³⁾.

Όσο αφορά το χλωριούχο Ca^{2+} χορηγείται από κεντρική φλέβα σε διάλυμα 10% σε δόση 10-25 mg/kgΣΒ ή 0,1-0,25 ml/kgΣΒ μέσα σε 10-30 λεπτά, η οποία δόση μπορεί να επαναληφθεί ακόμη μία φορά⁽¹⁴⁾. Μετά την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας με άλατα Ca^{2+} και τη βελτίωση των ΗΚΓ/κών ευρημάτων ενδείκνυται η χορήγηση ορού NaCl 0,9% με 6 αμπούλες γλυκονικού Ca^{2+} σε δόση 1ml/kgBΣ/ώρα.

Από αρκετούς ερευνητές θεωρείται προτιμότερη η χορήγηση γλυκονικού Ca^{2+} σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία χωρίς καρδιακή ανακοπή, ενώ είναι ενδεχόμενα απαραίτητη η μεγαλύτερη δόση του για την άρση της καρδιοτοξικής δράσης της υπερκαλιαιμίας.

Αρχικά, είχε θεωρηθεί λάθος σε ασθενείς με υπερδακτυλιδισμό να αντιμετωπίζεται η υπερκαλιαιμία με τη χορήγηση αλάτων Ca^{2+} , καθώς βρέθηκε ότι προκαλούσε πέτρωση της καρδιάς, από μία δημοσίευση με 2 περιστατικά. Σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα (ιδιαίτερα σ' όσους υπάρχει υπόνοια τοξικού δακτυλιδισμού) η ΕΦ χορήγηση Ca^{2+} γίνεται προσεκτικά, καθώς μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανακοπή. Άλλη εναλλακτική προσέγγιση των ασθενών που λαμβάνουν δακτυλίτιδα είναι η χορήγηση Mg^{2+} αντί αλάτων Ca^{2+} ⁽¹³⁾.

Ορισμένοι ερευνητές συστήνουν για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας των ασθενών με υπερδακτυλιδισμό τη χορήγηση του γλυκονικού Ca^{2+} με βραδεία έγχυση (εντός 20-30 λεπτών) και σε μορφή διαλύματος 250 ml γλυκόζης με 1 amp γλυκονικού Ca^{2+} και με εντατική παρακολούθηση των ασθενών, σε ασθενείς όπου στο ΗΚΓ/μα υπάρχει εξάλειψη των κυμάτων r και διεύρυνση των διαστημάτων QRS, καθώς το Ca^{2+} αυξάνει τον κίνδυνο τοξικότητας από τη δακτυλίτιδα⁽¹⁵⁾. Ωστόσο, δεν υπάρχει σχετική πρόταση από τις Ευρωπαϊκές οδηγίες της Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης (ΚΑΡΠΑ) για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας των ασθενών με υπερδακτυλιδισμό^(13,16).

Έχουν αναφερθεί και περιστατικά, όπου επήλθε βελτίωση των ΗΚΓ/κών διαταραχών μόνο μετά από χορήγηση των αντισωμάτων δακτυλίτιδας. Σε περιπτώσεις τοξικού δακτυλιδισμού με υπερκαλιαιμία, που δεν ανταποκρίνεται στα λοιπά θεραπευτικά μέτρα, απαιτείται η εφαρμογή αιμοκάθαρσης (ΑΚ) με παράλληλη χορήγηση αντισωμάτων δακτυλίτιδας.

Υπέρτονο διάλυμα NaCl Σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία και συνυπάρχουσα υπονατρία, η ΕΦ χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl (3%) ανταγωνίζεται την καρδιοτοξική δράση του K^+ , όπως το Ca^{2+} ⁽¹⁷⁾.

3.2.2. Μέτρα που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+

Πρόκειται για φαρμακευτικούς παράγοντες που προκαλούν προσωρινή ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ . Διαθέτουν γρήγορη έναρξη δράσης και μειώνουν προσωρινά τη $[K^+]$ πλάσματος, ενώ δεν μειώνουν το ολικό K^+ του οργανισμού.

Ινσουλίνη με γλυκόζη Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ινσουλίνης και γλυκόζης στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας. Η επίδραση της ινσουλίνης στα επίπεδα του K^+ είναι δόσο-εξαρτώμενη και προκαλεί μείωση της $[K^+]$ πλάσματος κατά περίπου 0,65-1 mEq/L σε 60 λεπτά.

Επομένως, σε οξεία υπερκαλιαιμία χορηγείται διάλυμα γλυκόζης και ινσουλίνης (κρυσταλλική ινσουλίνη 10 IU μαζί με 50 ml D/W 50% κάθε 6 ώρες με ρυθμό έγχυσης 20-30 λεπτά). Απαιτείται προσδιορισμός της γλυκόζης κάθε 2 ώρες καθώς η βασική ανεπιθύμητη ενέργεια αυτής της συγχορήγησης είναι η υπογλυκαιμία. Η τελευταία μπορεί να εκδηλωθεί καθυστερημένα (30-60 λεπτά μετά τη χορήγηση), ιδιαίτερα εάν χορηγηθούν λιγότερα από 25-30 gr γλυκόζης.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν αντοχή στην ινσουλίνη, όμως έχουν φυσιολογική απάντηση στην υποκαλιαιμική δράση της. Ωστόσο, μπορεί να διαπιστωθεί υπογλυκαιμία καθώς:

- η ποσότητα γλυκόζης δεν είναι αρκετή για να αποκαταστήσει τη γλυκόζη που χρησιμοποιήθηκε ως απάντηση στην εξωγενώς χορηγηθείσα ινσουλίνη και
- ο παρατεταμένος χρόνος ζωής της ινσουλίνης στο τελικό στάδιο ΧΝΝ (ΤΣΧΝΝ) προκαλεί αρκετά αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, τα οποία παρατείνονται για πάνω από 1 ώρα.

Να σημειωθεί, ότι δεν συστήνεται η συγχορήγηση γλυκόζης με ινσουλίνη σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία, καθώς η υπεργλυκαιμία μπορεί να αποτελέσει την αιτία της υπερκαλιαιμίας.

β -διεγέρτες Είναι αποτελεσματικοί για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, τόσο με την ΕΦ χορήγηση, όσο και με νεφελοποίηση. Η αλμπουτερόλη προκαλεί μείωση της $[K^+]$ πλάσματος κατά περίπου 0,87-1,4 mEq/L μετά την ΕΦ χορήγηση δόσης 0,5 mg σε 15 λεπτά και κατά 0,53-0,98 mEq/L, όταν χορηγείται με νεφελοποίηση. Η δράση της αλμπουτερόλης είναι δόσο-εξαρτώμενη, καθώς είναι πιο αποτελεσματική η χορήγηση 20

της αλμπουτερόλης με νεφελοποίηση συγκριτικά με 10 mg. Η βασική ανεπιθύμητη ενέργειά της είναι η αύξηση του καρδιακού ρυθμού, ενώ μπορεί να διαπιστωθεί αίσθημα παλμών και τρόμος, με αποτέλεσμα να χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή η χορήγησή της σε ασθενείς με ταχυαρρυθμία⁽¹⁸⁾. Η αλμπουτερόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ΧΝΝ και υπερκαλιαιμία.

ΕΦ χορήγηση NaHCO_3 Η χρήση 50 mEq NaHCO_3 (διπτανθρακικών) φαίνεται να περιορίζεται μόνο σε περιπτώσεις που συνυπάρχει μεταβολική οξέωση (ΜΟ) ή σε αποδεδειγμένη καρδιακή ανακοπή. Δεν πρέπει να χορηγούνται από την ίδια φλέβα με τα άλατα Ca^{2+} , καθώς προκαλούν το σχηματισμό κρυστάλλων ανθρακικού Ca^{2+} . Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης των NaHCO_3 περιλαμβάνονται η υπερνατρίαemia, η υπερογκαιμία και η τετανία, όταν συνυπάρχει η υπασβεστιαία.

Αδρεναλίνη Είναι ισχυρός συμπαθητικομιμητικός παράγοντας (με α- και β- δράση) και μειώνει την $[\text{K}^+]$ πλάσματος εξαιτίας ενδοκυττάριας μετακίνησης του K^+ . Αποτελεί το πρώτο φάρμακο που θα χορηγηθεί σε ασθενείς με ανακοπή και υπερκαλιαιμία.

3.2.3. Μέτρα που αυξάνουν την απομάκρυνση/αποβολή του K^+ από τον οργανισμό

Πρόκειται για παρεμβάσεις που προάγουν την αποβολή του K^+ από τη νεφρική ή τη γαστρεντερική οδό και μειώνουν, τόσο τα επίπεδα του K^+ πλάσματος, όσο και τα επίπεδα του ολικού K^+ στον οργανισμό.

Διουρητικά Η θεωρητική βάση της χορήγησης διουρητικών της αγκύλης για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας είναι ότι προάγουν την αποβολή του K^+ με την αύξηση της διούρησης. Ωστόσο, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους σε υπογκαιμία και σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και ανουρία⁽⁷⁾.

Ιονταλλακτικές ρητίνες Το ασβεστόχο ή το νατριοχο πολυστυρένιο εμφανίζουν καθυστερημένη δράση, με αποτέλεσμα να μη χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας. Κάθε 1 gr ρητίνης δεσμεύει περίπου 0,5-1 mEq K^+ . Η από του στόματος χορήγηση 15-20 gr είναι πιο αποτελεσματική, αλλά βραδύτερη. Με ένεμα χορηγείται σε δόση 30-60 gr μαζί με ωσμωτικά καθαρτικά (όπως λακτουλόζη και σορβιτόλη), που προκαλούν υποκαλιαιμία. Ωστόσο, για να υπάρξει αποτέλεσμα πρέπει να παραμείνει στο έντερο για 30-60 λεπτά. Αν μία ρητίνη δεν μειώσει το K^+

μέσα στις πρώτες 4 ώρες από τη χορήγησή της, δεν πρέπει να χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας⁽¹⁹⁾. Οι βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης των ρητινών είναι η δυσκοιλιότητα και η νέκρωση εντέρου.

Το sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) δεν είναι πολυμερές αλλά εκλεκτικός ανόργανος κατιοντικός ανταλλάκτης. Αποτελεί κρύσταλλο εκλεκτικό για το NH_4^+ και το K^+ , καθώς ανταλλάσσει Na^+ και H^+ με το K^+ . είναι αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας καθώς 10 gr ZS-9 μειώνουν το K^+ κατά 0,4 mEq/L σε μία ώρα, κατά 0,6 mEq/L σε 2 ώρες και κατά 0,7 mEq/L σε 4 ώρες. Οι παρενέργειες που έχουν διαπιστωθεί είναι οίδημα και διάρροια.

Το patiomer (Veltassa) είναι μη απορροφούμενο συνθετικό πολυμερές και αποτελείται από λεία σφαιρικά σταγονίδια (ανταλλάσσει K^+ με Ca^{2+}). Αποτελείται από α-φλουρο-καρβοξυλικό οξύ που είναι σε μορφή ζεύγους με το Ca^{2+} . Όσο προχωρά στο έντερο ορισμένα από τα Ca^{2+} αντικαθίστανται από H^+ . Θεωρείται ότι δρα κυρίως στο κόλον, καθώς το patiomer διασπάται και επιτρέπει τη θέση των H^+ να καταλαμβάνουν τα K^+ . Σε δόση από το στόμα 15-30 gr αποβάλλονται στα κόπρανα 15-20 mEq/L K^+ καθώς μειώνει το K^+ κατά 0,23 mEq/L σε 7 ώρες. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται η δυσκοιλιότητα, η υπομαγνησιαιμία και η υπερασβεστιαμία⁽²⁰⁾.

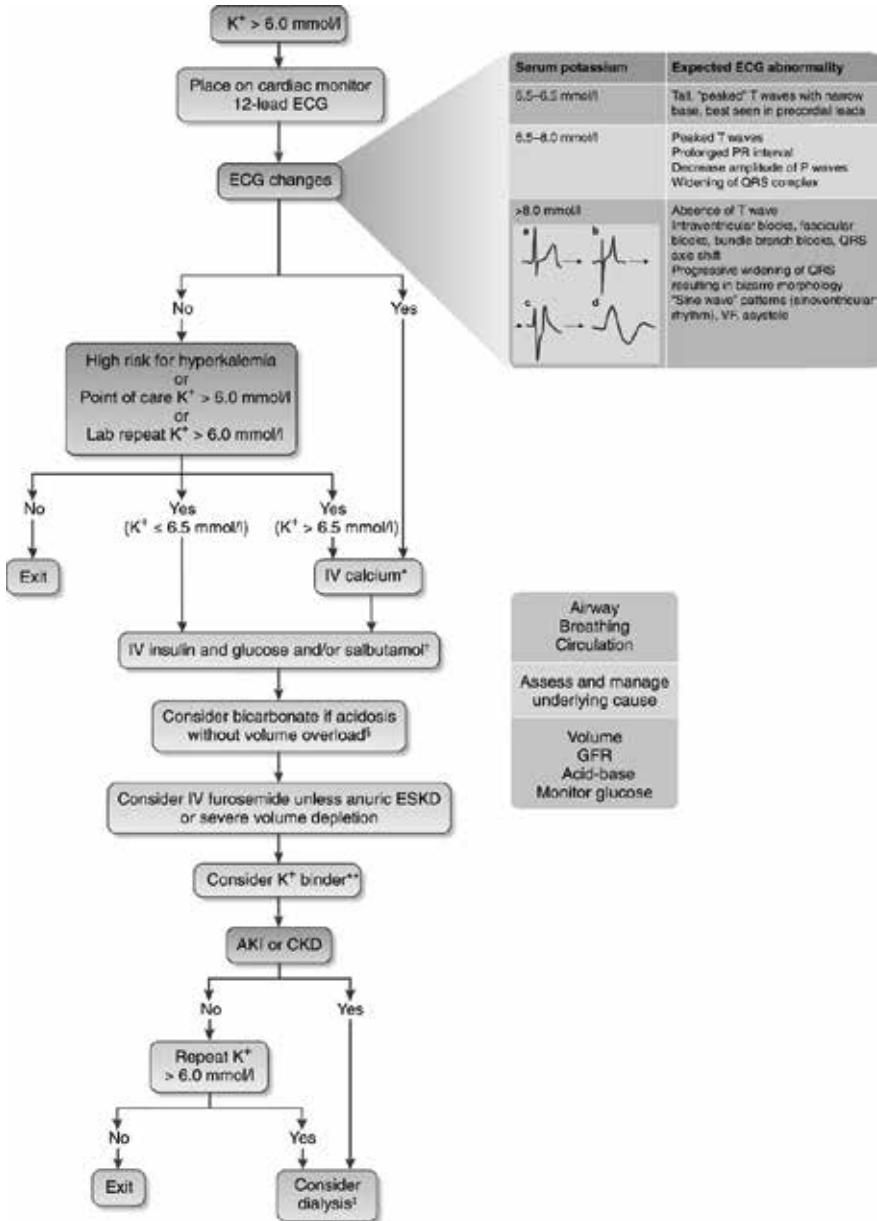
Εξωνεφρική κάθαρση Η ΑΚ αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο για την αποβολή του K^+ από τον οργανισμό. Με την ΑΚ αποβάλλονται περίπου 25-40 mEq/ώρα K^+ , προκαλώντας μείωση της $[\text{K}^+]$ πλάσματος κατά 1-1,5 mEq/L/ώρα. Συνήθως μειώνεται η $[\text{K}^+]$ πλάσματος κατά 1 mEq/L στα πρώτα 60 λεπτά θεραπείας, που ακολουθείται από μείωση της $[\text{K}^+]$ πλάσματος κατά 1 mEq/L εντός των επόμενων 2 ωρών. Η αποτελεσματικότητά της μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση διαλύματος χαμηλής περιεκτικότητας σε K^+ , με τη χρήση υψηλού Na^+ , ενώ όταν δεν έχει γλυκόζη το διάλυμα ΑΚ χάνονται μεγαλύτερες ποσότητες K^+ ⁽²¹⁾.

Η ΑΚ ενδείκνυται σε περιπτώσεις ανθεκτικής υπερκαλιαιμίας, η οποία δεν ανταποκρίνεται στα λοιπά θεραπευτικά μέτρα. Επιπλέον, με την περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) αποβάλλεται K^+ αλλά βραδύτερα. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς υπό ΠΚ.

3.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας

Σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία υπερκαλιαιμία, οι οποίοι έχουν $[K^+] > 6,0$ mEq/L ή υπερκαλιαιμία με αλλαγές στο ΗΚΓ/μα επιβάλλεται η παραπομπή τους στο ΤΕΠ⁽²²⁾. Κατά την προσέλευσή τους στο ΤΕΠ συστήνεται η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και η συνεχής καρδιακή παρακολούθηση με τη διεξαγωγή ΗΚΓ/τος 12 απαγωγών⁽²²⁾. Προτείνεται η επανάληψη της μέτρησης του $[K^+]$ πλάσματος για τον αποκλεισμό της ψευδοϋπερκαλιαιμίας ή της αιμόλυσης.

Σε ασθενείς με οξεία υπερκαλιαιμία και ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις συστήνεται η χορήγηση γλυκονικού Ca^{2+} . Η συνήθης αρχική δόση του είναι 10 ml διαλύματος 10% μέσα σε 2-5 λεπτά σε ΕΦ χορήγηση από περιφερική φλέβα και παράλληλη ΗΚΓ/κή παρακολούθηση του ασθενή, ενώ σε μη ανταπόκριση και διατήρηση των ΗΚΓ/κών ευρημάτων μπορεί να χορηγηθεί και επαναληπτική 2^η δόση μετά από 5 λεπτά. Μπορεί να χορηγηθεί 1.000-3.000 mg γλυκονικού Ca^{2+} ή 1.000 mg χλωριούχου Ca^{2+} ⁽¹⁴⁾ (Εικ. 3). Προτιμάται η χρήση γλυκονικού Ca^{2+} αντί του χλωριούχου, καθώς η χορήγηση του χλωριούχου Ca^{2+} έχει συσχετιστεί με νέκρωση του δέρματος⁽¹²⁾. Επιπλέον, προτείνεται η ΕΦ χορήγηση ινσουλίνης και γλυκόζης για την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ (κρυσταλλική ινσουλίνη 10 IU μαζί με 50 ml D/W 50% με ρυθμό έγχυσης 20-30 λεπτά). Η χορήγηση και 5 IU κρυσταλλικής ινσουλίνης φαίνεται εξίσου αποτελεσματική στη μείωση του K^+ συγκριτικά με τις 10 IU, ωστόσο τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Εναλλακτικά, χορηγούνται 10 mg αλμπουτερόλης με νεφελοποίηση καθώς προκαλεί μείωση των επιπέδων K^+ σε 120 λεπτά μετά τη νεφελοποίηση (90 λεπτά για 20 mg). Η ταυτόχρονη χορήγηση ινσουλίνης-γλυκόζης και αλμπουτερόλης είναι μέτρο εφικτό, πρόσθετο και Διεθνώς προτεινόμενο για την αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας. Σε ασθενείς με ταυτόχρονη ΜΟ μπορεί να χορηγηθεί 50 mEq $NaHCO_3$ σε διάστημα 15 λεπτών, αν και τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του είναι αντικρουόμενα. Η ΑΚ προτείνεται σε περιπτώσεις ανθεκτικής στην παραπάνω θεραπεία αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας και εφόσον παραμένουν υψηλά τα επίπεδα K^+ πλάσματος μεγαλύτερα από 6 mEq/L και διατηρούνται οι ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις.



Εικόνα 3: Αλγόριθμος αντιμετώπισης οξείας υπερκαλιαιμίας

4. Χρόνια υπερκαλιαιμία

Η χρόνια υπερκαλιαιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική και διαπιστώ-

νεται τυχαία κατά τη διενέργεια εργαστηριακού ελέγχου. Σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης υπερκαλιαιμίας (δες πίνακα 1) συστήνεται ο έλεγχος του K^+ πλάσματος πριν και 1-2 εβδομάδες μετά την έναρξη φαρμάκων του άξονα ΡΑΑ.

Κλινική σημασία της χρόνιας υπερκαλιαιμίας Σε χρόνια υπερκαλιαιμία το ΗΚΓ/μα μπορεί να παραμείνει φυσιολογικό ακόμη και σε επίπεδα K^+ ορού 8-9 mEq/L⁽²³⁾. Ο φλεβόκομβος μπορεί να σταματήσει σε επίπεδα K^+ =7,5 mEq/L, ενώ ο κοιλιακός πτερυγισμός ή η ασυστολία διαπιστώνονται σε επίπεδα K^+ από 10-12 mEq/L. Επίσης προκαλεί κολποκοιλιακό αποκλεισμό (βραδυκαρδία), που εκδηλώνεται με παράταση του PR, αλλά και με κοιλιακό ρυθμό με διεύρυνση του QRS. Ο θάνατος από ασυστολία ή κοιλιακή μαρμαρυγή ίσως αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση, ενώ ο κομβικός ρυθμός είναι δυνητικά επικίνδυνη ένδειξη υπερκαλιαιμίας.

Γενικά, το ΗΚΓ/μα δεν είναι ευαίσθητος δείκτης εκτίμησης της βαρύτητας της υπερκαλιαιμίας, καθώς έχει διαπιστωθεί φυσιολογικό ΗΚΓ/μα σε ιδιαίτερα αυξημένες τιμές K^+ ορού^(24,25).

4.1. Αντιμετώπιση χρόνιας υπερκαλιαιμίας στο ΤΕΠ

Η αντιμετώπιση της χρόνιας υπερκαλιαιμίας στο ΤΕΠ περιλαμβάνει τα ίδια μέτρα όπως στην αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας:

- την προστασία του μυοκαρδίου με παράγοντες που ανταγωνίζονται την καρδιοτοξική δράση του K^+ ,
- την προαγωγή της εισόδου του K^+ στα κύτταρα,
- την απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό,
- την παρακολούθηση του K^+ στο πλάσμα για την έγκαιρη διάγνωση υποτροπής της υπερκαλιαιμίας και
- την αποφυγή υποτροπής της υπερκαλιαιμίας.

5. Υποκαλιαιμία στο ΤΕΠ

Ως υποκαλιαιμία ορίζεται η τιμή K^+ <3,5 mEq/L. Η υποψία υποκαλιαιμίας τίθεται σε κάθε ασθενή με γενικευμένη μυϊκή αδυναμία ή με αδυναμία των εγγύς μυών καθώς και σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες. Διαπιστώνεται σε ποσοστό 1-3% τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ⁽²⁶⁾, ενώ σε ασθενείς που προσέρχονται στο ΤΕΠ παρατηρείται σε πο-

σοστό 5,5-11%⁽²⁷⁾. Οι ασθενείς με ΤΣΧΝΝ υπό ΑΚ μπορεί να εμφανίσουν υποκαλιαιμία εξαιτίας υποθρεψίας, δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε K^+ , καθώς και χορήγησης διαλύματος ΑΚ χαμηλής περιεκτικότητας σε K^+ ^(28,29). Ωστόσο, είναι συχνότερη (5-22%) η διαπίστωση υποκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ υπό ΠΚ.

Αίτια Στον Πίνακα 2 αναγράφονται τα συχνότερα αίτια υποκαλιαιμίας:

| Αίτια υποκαλιαιμίας |
|---|
| Ανεπαρκής πρόσληψη - Νευρογενής ανορεξία |
| Ανακατανομή - Οξεοβασικές διαταραχές (μεταβολική ή αναπνευστική αλκάλωση, ΜΟ) - Ορμόνες (ινσουλίνη, αλατοκορτικοειδή, β_2 -διεγέρτες) - Αναβολισμός (αντιμετώπιση διαβητικής κετοξέωσης, ολική παρεντερική διατροφή) - Οικογενής υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση - Θυρεοτοξίκωση - Δηλητηρίαση με βάριο |
| Νεφρικές απώλειες - Διουρητικά (θειαζιδικά, διουρητικά της αγκύλης) - Αντιβιοτικά (αμφοτερικίνη Β) - Υπερβολική δραστηριότητα αλατο και γλυκοκορτικοειδών (θεραπεία με κορτικοειδή, υπεραλδοστερονισμός, κακοήθης και νεφραγγειακή υπέρταση, Νόσος Cushing) - Οιδηματικές καταστάσεις (Καρδιακή Ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, κίρρωση ήπατος) - Νεφρικά νοσήματα (νεφροσωληναριακή οξέωση ΝΣΟ, σύνδρομο Barter, μεταποφρακτική διούρηση) - Διαβητική κετοξέωση - Λευχαιμία - Υπερασβεστιαμία - Υποθερμία |
| Αυξημένες γαστρεντερικές απώλειες - Με αλκάλωση και υπογκαιμία (έμετοι, κατάχρηση υπακτικών) - Με ΜΟ (διάρροιες, ουρητηροσιγμοειδοστομία) |
| Έντονη εφίδρωση |
| Άλλες αιτίες - ΑΚ - ΠΚ - Υπομαγνησισαμία - Σύνδρομο επανασίψης |

Πίνακας 2: Αίτια υποκαλιαιμίας

Κλινικές εκδηλώσεις Η σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων είναι ανάλογη με το βαθμό και τη διάρκεια της υποκαλιαιμίας. Τα συμπτώματα συνήθως δεν εκδηλώνονται μέχρι να μειωθεί το K^+ πλάσματος κάτω από 3 mEq/L (εκτός αν μειωθεί γρήγορα) και συνήθως υποχωρούν με τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας. Οι βασικές κλινικές εκδηλώσεις είναι καρδιακές,

μυϊκές, νεφρικές και μεταβολικές.

Η σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει ποικίλες καρδιακές αρρυθμίες, όπως έκτακτες κολπικές και κοιλιακές συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, παροξυσμική κολπική ή κομβική ταχυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό και σε σοβαρότερες περιπτώσεις κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή. Ο μηχανισμός πρόκλησής τους δεν είναι απολύτως σαφής. Η υποκαλιαιμία αυξάνει τον αυτοματισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων, ενώ παράλληλα προκαλεί καθυστέρηση στην επαναπόλωση των κοιλιών. Η καθυστέρηση της επαναπόλωσης των κοιλιών προδιαθέτει την εμφάνιση αρρυθμιών επανεισόδου.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν διουρητικά, καθώς και σ' εκείνους με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που λαμβάνουν επιπλέον β-διεγέρτες ή παράγωγα της ξανθίνης, οι εκδηλώσεις μπορεί να είναι σοβαρότερες. Επίσης η πιθανότητα πρόκλησης αρρυθμιών αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό σ' όσους λαμβάνουν δακτυλίτιδα, καθώς μπορεί να υπάρχουν εκδηλώσεις τοξικότητας ακόμη και σε χαμηλότερα επίπεδα δακτυλίτιδας στο αίμα.

Οι παραπάνω ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας απεικονίζονται στο ΗΚΓ/μα με τις χαρακτηριστικές ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις, οι οποίες αντανακλούν ουσιαστικά την καθυστερημένη επαναπόλωση των κοιλιών⁽²⁴⁾. Αρχικά προκαλείται ανάρταση του τμήματος ST, ελάττωση του ύψους και διεύρυνση του επάρματος T, ενώ παρατηρείται αύξηση του κύματος U, το οποίο είναι περισσότερο ορατό στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές και παράταση του διαστήματος QT. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, διαπιστώνεται αύξηση του ύψους και της διάρκειας του p, παράταση του διαστήματος PR και διεύρυνση του QRS.

Άλλη δυνητικά επικίνδυνη κλινική εκδήλωση της σοβαρής υποκαλιαιμίας είναι η μυϊκή αδυναμία των αναπνευστικών μυών, η οποία μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια.

5.1. Αντιμετώπιση υποκαλιαιμίας στο ΤΕΠ

Η σοβαρή υποκαλιαιμία, K^+ πλάσματος κάτω από 2,5 mEq/L απαιτεί άμεση έναρξη αντιμετώπισης στο ΤΕΠ, ιδιαίτερα όταν διαπιστώνονται ΗΚΓ/κές διαταραχές, αρρυθμία ή έντονη μυϊκή αδυναμία. Η ΕΦ χορήγηση K^+ δεν πρέπει να ξεπερνά δόση μεγαλύτερη από 20 mEq/ώρα, ενώ απαιτείται

στενή ΗΚΓ/κή παρακολούθηση και τακτικός έλεγχος των επιπέδων του K^+ . Η $[K^+]$ που χορηγείται από περιφερική φλέβα δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 50 mEq/L (απαιτείται η φλέβα να είναι περίπου του ύψους του αγκώνα), καθώς είναι επώδυνη η χορήγηση και προκαλεί ερεθισμό^(30,31). Η μέγιστη συγκέντρωση στο διάλυμα είναι 100-200 mEq/L (πάντοτε υπό στενή ΗΚΓ/κή παρακολούθηση). Ωστόσο, σε διαπίστωση κοιλιακής ταχυκαρδίας μπορεί να χορηγηθούν ΕΦ 10 mEq K^+ μέσα σε 5 λεπτά. Παράλληλα με την αντιμετώπιση της σοβαρής υποκαλιαιμίας πρέπει να διορθώνεται η συνυπάρχουσα υπομαγνησaiμία.

6. Συμπεράσματα

Η υπερκαλιαιμία αποτελεί μία συχνή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή ηλεκτρολυτική διαταραχή. Η αντιμετώπιση της στο ΤΕΠ περιλαμβάνει τη διακοπή τυχόν παραγόντων ή φαρμάκων που την επιδεινώνουν, σταθεροποίηση της μυοκαρδιακής μεμβράνης, φάρμακα που οδηγούν το K^+ ενδοκυττάρια, καθώς και μέτρα που αυξάνουν την αποβολή του K^+ . Η ΑΚ ενδείκνυται σε περιπτώσεις ανθεκτικής υπερκαλιαιμίας, η οποία δεν ανταποκρίνεται στα λοιπά θεραπευτικά μέτρα.

Η υποψία υποκαλιαιμίας τίθεται σε κάθε ασθενή με γενικευμένη μυϊκή αδυναμία ή με αδυναμία των εγγύς μυών καθώς και σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες. Η αντιμετώπιση της σοβαρής υποκαλιαιμίας στο ΤΕΠ γίνεται με ΕΦ χορήγηση K^+ σε δόση που δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 20 mEq/ώρα, ενώ απαιτείται στενή ΗΚΓ/κή παρακολούθηση.

7. Βιβλιογραφία

1. Lindner G, Burdmann EA, Clase CM, et al. Acute hyperkalemia in the emergency department: a summary from a kidney disease: Improving Global Outcomes conference. *European Journal of Emergency Medicine* 2020; 27(5): 329-337.
2. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2020; 97(1): 42-61.
3. Ohmae M, Rabkin SW. Hyperkalemia-induced bundle branch

block and complete heart block. *Clin Cardiol* 1981; 4(1): 43-46.

4. Barold SS, Leonelli F, Herweg B. Hyperkalemia during cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(1): 1-3.

5. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? *West J Emerg Med* 2017; 18(5): 963-971.

6. Ryuge A, Nomura A, Shimizu H, Fujita Y. Warning: the ECG may be normal in severe hyperkalemia? *Intern Med* 2017; 56(16): 2243-2244.

7. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med* 2008; 36(12): 3246-3251.

8. Alfonzo A, Soar J, MacTier R, Chu A, Mann S, MacRury M. Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. Bristol, UK: UK Renal Association 2014. <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalaemia-guideline-1.pdf>. Accessed October 9, 2019.

9. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc* 2021; 96(3): 744-762.

10. Kraft DM, Btaiche FI, Sacks SG, Kudsk AK. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 2005, 62(16):1663-1682.

11. Bisogno JL, Langley A, Von Dreele MM. Effect of calcium to reverse the electrocardiographic effects of hyperkalemia in the isolated rat heart: a prospective, dose-response study. *Crit Care Med* 1994; 22(4): 697-704.

12. Lin CY, Hsieh KC, Yeh MC, Sheen-Chen SM, Chou FF. Skin necrosis after intravenous calcium chloride administration as a complication of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: report of four cases. *Surg Today* 2007; 37(9): 778-781.

13. Hollander-Rodriguez CJ, Calvertn JF. Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2006; 73(2): 283-290.

14. Truhlár A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015; 95:148-201.

15. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *J Intens Care Med*. 2005; 20(5): 272-290.

16. Alfonzo AVM, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders-clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation* 2006;

70(1): 10-25.

17. Garcia-Palmieri MR. Reversal of hyperkalemic cardiotoxicity with hypertonic saline. *Am Heart J* 1962; 64(4): 483-488.

18. Montoliu J, Lens XM, Revert L. Potassium-lowering effect of albuterol for hyperkalemia in renal failure. *Arch Intern Med* 1987; 147(4): 713-717.

19. Pepin J, Shields C. Advances in diagnosis and management of hypokalemic and hyperkalemic emergencies. *Emerg Med Pract* 2012; 14(2): 1-17.

20. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int* 2016; 89(3): 546-554.

21. Blumberg A, Roser HW, Zehnder C, Müller-Brand J. Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis; relationship with dialytic potassium removal and total body potassium. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(8): 1629-1634.

22. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med* 2000; 18(6): 721-729.

23. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 324-330.

24. Surawicz B. Relation between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J* 1967; 73: 814-834.

25. Szerlip HM, Weiss J, Singer I. Profound hyperkalemia without electrocardiographic manifestations. *Am J Kidney Dis* 1986; 7(6): 461-465.

26. 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(17):1535-1542.

27. 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.

28. 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.

29. Lee S, Kang E, Yoo KD, et al. Lower serum potassium associated with increased mortality in dialysis patients: a nationwide prospective observational cohort study in Korea. *PLoS One* 2017; 12(3): e0171842.

30. Asmar A, Mohandas R, Wingo CS. A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia. Am J Kidney Dis 2012; 60(3): 492-497.

31. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: The role of race. Nephron Clin Pract 2012; 120(1): 8-16.

Ερωτήσεις

1. Η ταξινόμηση της υπερκαλιαιμίας είναι η ακόλουθη:

- α) Ήπια με επίπεδα K^+ πλάσματος 5-5,9 mEq/L;
- β) Μέτρια με K^+ πλάσματος 6-6,4 mEq/L;
- γ) Σοβαρή με επίπεδα K^+ πλάσματος >6,5 mEq/L με ή χωρίς ΗΚΓ/κές αλλαγές;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

2. Η αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας στο ΤΕΠ περιλαμβάνει μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου από την καρδιοτοξική δράση του K^+ και μέτρα που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ , όπως:

- α) Άλατα ασβεστίου;
- β) Ινσουλίνη με γλυκόζη;
- γ) Β-διεγέρτες;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

3. Η συνύπαρξη ποιας ηλεκτρολυτικής διαταραχής μπορεί να επιτείνει τις ΗΚΓ/κές επιπτώσεις της υπερκαλιαιμίας:

- α) Της υπασβεστιαϊμίας;
- β) Της υπερασβεστιαϊμίας;
- γ) Της υπερνατρίαϊμίας;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

4. Ποιο είναι το μέτρο αντιμετώπισης της οξείας ανθεκτικής υπερκαλιαιμίας;

- α) Άλατα ασβεστίου;
- β) Εξωνεφρική κάθαρση;
- γ) Β-διεγέρτες;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

5. Η υποκαλιαιμία συχνότερα συνοδεύεται:

- α) Από υπομαγνησισαιμία;
- β) Από υπονατρίαιμία;
- γ) Από υπερνατρίαιμία;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. δ
- 3. α
- 4. β
- 5. α

Στρογγυλό τραπέζι III: Διαταραχές ηλεκτρολυτών II

Προεδρείο: Κ. Σιαμόπουλος, Φ. Χρηστίδου

Η χρήση των διουρητικών στην καρδιακή και τη νεφρική ανεπάρκεια

Π. Γεωργιανός

Επιπτώσεις της χρήσης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων
σε υπερτασικούς, σε ασθενείς με νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια

Κ. Στυλιανού

Σημασία του ισοζυγίου του νατρίου σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Δ. Μείμαρίδου

Υποδόρια και ενδοοστική χορήγηση υγρών διαλυμάτων

Χ. Μπαντής

Σχόλια - Παραδείγματα: Θ. Ελευθεριάδης

Η χρήση των διουρητικών στην καρδιακή και τη νεφρική ανεπάρκεια

Γεωργιανός Ι. Παναγιώτης,
Επίκουρος καθηγητής Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης,
Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ και Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης
«Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη

Γεωργιανού Ι. Ελένη,
Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Θεσσαλονίκη

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες των διουρητικών φαρμάκων
3. Κατηγορίες διουρητικών φαρμάκων
 - 3.1. Διουρητικά της αγκύλης
 - 3.2. Θειαζιδικά διουρητικά
 - 3.3. Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης
 - 3.4. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά
 - 3.5. SGLT-2 αναστολείς
 - 3.6. Ανταγωνιστές των υποδοχέων της βαζοπρεσίνης
4. Χρήση των διουρητικών στην καρδιακή ανεπάρκεια
5. Χρήση των διουρητικών στη ΧΝΝ
6. Χρήση των διουρητικών στο νεφρωσικό σύνδρομο

Κύρια σημεία

- Η υπερογκαιμία, οριζόμενη ως η περίσσεια ολικού σωματικού νατρίου και ύδατος με έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου, αποτελεί κύριο κλινικό χαρακτηριστικό της καρδιακής ανεπάρκειας, της χρόνιας νεφρικής νόσου και του νεφρωσικού συνδρόμου

- Τα διουρητικά αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία των οιδηματικών διαταραχών. Η σωστή συνταγογράφηση με βάση τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες, τις ενδείξεις τους και τη γνώση των κυριότερων παρενεργειών τους αποτελούν σημεία κλειδιά της επιτυχούς θεραπείας

- Τα διουρητικά της αγκύλης αποτελούν συνήθως τα φάρμακα πρώτης εκλογής, ενώ συνδυασμένη διουρητική θεραπεία απαιτείται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μη ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση (αντίσταση στα διουρητικά)

- Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει το κάρδιο-και νεφροπροστατευτικό όφελος συγκεκριμένων κατηγοριών διουρητικών φαρμάκων, όπως των

ανταγωνιστών της αλδοστερόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης και/ή των SGLT-2 αναστολέων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο διαβητικής και μη-διαβητικής αιτιολογίας

- Πρόσφατα δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες απέδειξαν επίσης τη δραστικότητα της χλωροθαλιδόνης στη μείωση της 24ωρης αρτηριακής πίεσης και της αλβουμινουρίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4 και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση, αναθεωρώντας έτσι το «status quo» ότι τα θειαζιδικά διουρητικά δεν είναι αποτελεσματικά και ότι δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με eGFR <30 ml/min/1,73 m²

- Τα διουρητικά της αγκύλης, ακόμη και εάν χορηγηθούν σε μεγάλες δόσεις, έχουν αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα στο τελικό στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η βέλτιστη διαχείριση της υπερογκαιμίας βασίζεται σε μη-φαρμακολογικά μέτρα, όπως ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, η προσοδευτική μείωση του ξηρού βάρους με εντατικοποίηση της υπερδιήθησης και η εξατομικευμένη συνταγογράφηση της συγκέντρωσης του νατρίου στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης

1. Εισαγωγή

Η υπερογκαιμία ορίζεται ως η περίσσεια νατρίου και ύδατος με συνοδό έκπτυξη του εξωκυττάρου όγκου. Η υπερογκαιμία αποτελεί κύριο κλινικό εύρημα σε πολλές παθολογικές διαταραχές, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η ηπατική κίρρωση, το νεφρωσικό σύνδρομο και η χρόνια νεφρική νόσος (XNN). Η ειδική παθοφυσιολογία των παθήσεων αυτών ποικίλλει, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα σημεία και συμπτώματα υπερυδάτωσης, όπως η υπέρταση, το περιφερικό οίδημα, η πνευμονική συμφόρηση και ο ασκίτης. Εκτιμάται ότι οι παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με υπερογκαιμία οδήγησαν σε 1,1 εκατομμύριο νοσηλείες με συνολικό κόστος περίπου 13,6 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ το έτος 2017, ενώ οι νοσηλείες για νεφρικές και ηπατικές νόσους είχαν ένα επιπλέον αθροιστικό κόστος της τάξης των 9,7 δισεκατομμυρίων δολαρίων.

Τα διουρητικά αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία των υπερογκαιμικών καταστάσεων. Υπάρχουν πολλές κατηγορίες διουρητικών, των οποίων ο μηχανισμός δράσης, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες και η σωστή κλινική χρήση αποτελούν βασικές αρχές για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με υπερογκαιμία. Η αντίσταση στα διουρητικά είναι μία κλινική πρόκληση με πολυπαραγοντική αιτιολογία και αφορά σημαντικό αριθμό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και/ή XNN (Πίν. 1). Στο κεφάλαιο

λαιο αυτό, αναλύεται η φαρμακολογία και η κλινική χρήση των διουρητικών σε υπερογκαιμικές κλινικές καταστάσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η ΧΝΝ και το νεφρωσικό σύνδρομο. Επίσης, παρουσιάζονται θεραπευτικές στρατηγικές για την σωστή αντιμετώπιση της αντίστασης στα διουρητικά.

| |
|--|
| Απουσία υπερογκαιμίας Φλεβική στάση Λεμφοίδημα |
| Αυξημένη διαιτητική πρόσληψη άλατος Μη συμμόρφωση στη χορηγούμενη φαρμακευτική θεραπεία |
| Μειωμένη μεταφορά του φαρμάκου Μειωμένη απορρόφηση (οίδημα στον εντερικό βλεννογόνο) Μη επαρκής δόση ή συχνότητα στη χορήγηση του διουρητικού Υπολευκωματιναιμία |
| Μειωμένη νεφρική απέκκριση του φαρμάκου Μειωμένη νεφρική αιματική ροή: ΟΝΒ/ΧΝΝ, μειωμένος δραστικός αρτηριακός όγκος αίματος Αναστολή της σωληναριακής μεταφοράς: ελεύθερα λιπαρά οξέα, χολικά οξέα, οργανικά οξέα, ΜΣΑΦ Μειωμένη νεφρική μάζα |
| Μειωμένη νεφρική ανταπόκριση Υπερτροφία του άπω νεφρικού σωληναρίου Υπερδιέγερση του ΣΡΑΑ |

Πίνακας 1: Αίτια της αντίστασης στα διουρητικά (ΜΣΑΦ= μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ΟΝΒ= οξεία νεφρική βλάβη, ΣΡΑΑ= σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ΧΝΝ= χρόνια νεφρική νόσος)

2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες των διουρητικών φαρμάκων

Η φαρμακοκινητική περιγράφει το μηχανισμό με τον οποίο γίνεται η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απομάκρυνση ενός φαρμάκου από τον οργανισμό. Για παράδειγμα, η απορρόφηση της φουροσεμίδης είναι ισότιμη από το στομάχι και το 12/δάκτυλο, παρότι η γαστρική απορρόφηση είναι αργή και περιλαμβάνει μεταβολισμό πρώτης δόσου. Αυτή η ιδιότητα ευθύνεται για τη μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα (50-60%) της φουροσεμίδης σε σύγκριση με άλλα διουρητικά της αγκύλης, όπως η βουμετανίδη και η τορσεμίδα (>80%). Αυτές οι διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα έχουν κλινική σημασία κατά τη μετατροπή των ενδοφλέβιων δόσεων σε δοσολογικά σχήματα από του στόματος. Ένας γενικός κανόνας είναι ότι οι δόσεις της φουροσεμίδης πρέπει να διπλασιάζονται όταν γίνεται αυτή η μετατροπή, ενώ αντίθετα οι δόσεις της βουμετανίδης και της τορσεμίδης πρέπει να παραμένουν αμετάβλητες, αν και αυτός ο κανόνας μπορεί να

μην είναι εφαρμόσιμος σ' όλες τις περιπτώσεις. Η βέλτιστη αποτελεσματική δόση καθορίζεται από τη διουρητική ανταπόκριση. Η παρουσία οιδήματος στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα μειώνει την ταχύτητα, αλλά όχι τη συνολική ποσότητα της φουροσεμίδης που απορροφάται. Ωστόσο, αυτός ο βραδύς ρυθμός απορρόφησης μπορεί να αποτελεί εμπόδιο στην επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα, όταν η φουροσεμίδα χορηγείται από το στόμα. Τελικά, η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης των διουρητικών της αγκύλης είναι σιγμοειδής και λογαριθμική, με αποτέλεσμα να απαιτείται εκθετική αύξηση της δόσης στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στα εμπειρικά δοσολογικά σχήματα. Αντίθετα, δόσεις που οδηγούν σε συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα υψηλότερες από τις μέγιστες θεραπευτικές, μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο τοξικότητας, χωρίς να βελτιστοποιούν τη διουρητική ανταπόκριση.

Μετά την απορρόφηση, τα περισσότερα διουρητικά συνδέονται με την αλβουμίνη του ορού για την κατανομή τους. Ακολουθεί ο μεταβολισμός των φαρμάκων και η απομάκρυνσή τους από το ήπαρ και τους νεφρούς. Η υπολευκωματαιναιμία και η μειωμένη νεφρική ροή αίματος (λ.χ. στην οξεία νεφρική βλάβη ή στη ΧΝΝ) μειώνουν την κατανομή των διουρητικών. Επομένως, έχει προταθεί η ταυτόχρονη χορήγηση αλβουμίνης και φουροσεμίδης για τη μεγιστοποίηση της διουρητικής ανταπόκρισης, αλλά πολλές φορές αυτή η πρακτική δεν είναι αποτελεσματική σε βαριά πάσχοντες ασθενείς. Η φουροσεμίδα μεταβολίζεται αποκλειστικά από τους νεφρούς, ενώ αντίθετα η τορσεμίδα μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά από το ήπαρ. Η τριαμετερένη είναι ένα προ-φάρμακο που απαιτεί ενεργοποίηση, δηλαδή μεταβολισμό από το ήπαρ σε υδροξυ-τριαμετερένη. Επομένως η δράση του διουρητικού αυτού είναι πολύ μικρή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Οι οδοί μεταβολισμού και απέκκρισης έχουν μεγάλη σημασία στην επιλογή της κατάλληλης διουρητικής θεραπείας σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο (**Πίν. 2**).

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις των διουρητικών της αγκύλης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 0,5-2 ώρες, αλλά η διάρκεια της δράσης τους μπορεί να φτάσει τις 6-8 ώρες, ιδίως σε ασθενείς με νεφρική, καρδιακή ή ηπατική νόσο. Ο βραχύς χρόνος ημιζωής των περισσότερων διουρητικών της αγκύλης, με μόνη πιθανή εξαίρεση την τορσεμίδα, υποδηλώνει ότι τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χορηγούνται σε δοσολογικά σχήματα 2 φορές την ημέρα. Η πιο συχνή χορήγηση συνήθως δεν αυξάνει το νατριουρητι-

κό αποτέλεσμα, καθώς η πρόσληψη νατρίου κατά την περίοδο του ύπνου είναι μηδενική. Αντίθετα, εάν τα διουρητικά της αγκύλης χορηγηθούν μία φορά την ημέρα, το σωληνάριο παραμένει ελεύθερο από τη δράση του διουρητικού για πολλές ώρες, κάτι που οδηγεί σε μαζική επαναρρόφηση νατρίου, ένα φαινόμενο rebound που παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών. Οι θειαζίδες και τα διουρητικά που δρουν στον άπω νεφρώνα έχουν πολύ μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και επομένως ασκούν παρατεταμένη νατριουρητική δράση, ακόμη και όταν χορηγηθούν 1 φορά την ημέρα.

| Διουρητικό | Βιοδιαθεσιμότητα | Ανάλογη δόση, mg | Μεταβολισμός Νεφρικός/ Ηπατικός | Χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$), ώρες | | | |
|--|------------------|------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------|-----|--------------------|
| | | | | Φυσιολογικά | XNN | ΣΚΑ | Ηπατική ανεπάρκεια |
| Διουρητικά της αγκύλης | | | | | | | |
| Φουροσεμίδη | 50-60% | 40 | 100%/0% | 1,5-2 | 2,6-2,8 | 2,7 | 2,5 |
| Βουμετανίδη | 80-100% | 1 | 50%/50% | 1 | 1,6 | 1,3 | 2,3 |
| Τορσεμίδη | 68-100% | 20 | 20%/80% | 3-4 | 4-5 | 6 | 8 |
| Θειαζιδικά διουρητικά | | | | | | | |
| HCTZ | 65-75% | 25 | 100%/0% | 6-15 | | ↔ | ↔ |
| Χλωροθαλιδόνη | 60-72% | 12,5 | 100%/0% | 40-60 | | ↔ | ↔ |
| Μετολαζόνη | 65-90% | 2,5 | 70%-95%/5%-30% | 14-20 | | ↔ | ↔ |
| Διουρητικά που δρουν στο άπω τμήμα του σωληναρίου | | | | | | | |
| Αμιλοριδίδη | 50% | 10 | 50%/-* | 6-26 | 100 | ; | ↔ |
| Τριαμετερένη | 52-80% | 100 | 20%/80% | 2-5 | | ; | -*** |
| Σπιρονολακτόνη | >90% | 25 | 0%/100% | >15 | ** | ; | ↔ |

Πίνακας 2: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες των διουρητικών. *Η αμιλοριδίδη κατά 50% απομακρύνεται με τα κόπρανα. **Η σπιρονολακτόνη είναι ένα προ-φάρμακο, το οποίο έχει ενεργούς μεταβολίτες με νεφρική απέκκριση και συσσώρευση για εβδομάδες σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ. ***Η τριαμετερένη απαιτεί ηπατικό μεταβολισμό για ενεργοποίηση και θεωρείται μη-δραστική στην ηπατική ανεπάρκεια (ΣΚΑ= συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΝΝ= χρόνια νεφρική νόσος)

3. Κατηγορίες διουρητικών φαρμάκων

3.1. Διουρητικά της αγκύλης

Τα διουρητικά της αγκύλης ανταγωνίζονται τη δράση του συμμεταφορέα νατρίου/καλίου/χλωρίου (NKCC2) στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τις σουλφοναμίδες φουροσεμίδη, βουμετανίδη και τορσεμίδη, όπως και το μη-σουλφοναμιδικό διουρητικό

εθακρινικό οξύ. Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν την επαναρρόφηση χλωριούχου νατρίου, μέσω αποκλεισμού της δράσης μιας παραλλαγής του NKCC2 συμμεταφορέα στην πυκνή κηλίδα. Μ' αυτή τη δράση αναστέλλουν τον παλίνδρομο μηχανισμό σπειραματο-σωληναριακής ανατροφοδότησης και διατηρούν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης παρά τη διουρητική τους δράση. Ο αποκλεισμός της εισόδου του χλωριούχου νατρίου στην πυκνή κηλίδα προκαλεί μία μη ογκοεξαρτώμενη έκκριση ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Επειδή στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle γίνεται η επαναρρόφηση του 20-25% του διηθούμενου φορτίου νατρίου, η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τους ισχυρότερους διουρητικούς παράγοντες που είναι διαθέσιμοι στην καθημερινή κλινική πράξη για την αντιμετώπιση της περίσσειας νατρίου και των οίδηματικών διαταραχών.

Η χρήση των διουρητικών της αγκύλης σχετίζεται με μία σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών. Η υπόταση είναι αποτέλεσμα, τόσο της διούρησης, όσο και πιο άμεσα μετά τη χορήγηση, της περιφερικής αγγειοδιαστολής που μεσολαβείται από την αναστολή του αγγειακού συμμεταφορέα NKCC1. Η υποκαλιαιμία και η μεταβολική αλκάλωση προκαλούνται από την αυξημένη προσφορά νατρίου στον άπρω νεφρώνα και από την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Επειδή μειώνουν το θετικό δυναμικό στην αυλική επιφάνεια των κυττάρων στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν επίσης την παρακυτταρική επαναρρόφηση του ασβεστίου και του μαγνησίου. Προκαλούν ακόμη υπερουριχαιμία, πιθανά διαμέσου αναστολής της απέκκρισης του ουρικού οξέος στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (εξαιτίας της υπογκαιμίας που προκαλούν). Πρέπει να σημειωθεί ότι ο αποκλεισμός του συμμεταφορέα NKCC2 στερεί το νεφρικό μυελό από τα μισά περίπου ωσμώλια που χρειάζονται για τη διατήρηση της υψηλής τονικότητας, αποτρέποντας έτσι την επαναρρόφηση του ελευθέρου ύδατος και προκαλώντας περιστασιακά υπονατρίαζα. Τέλος, η ωτοτοξικότητα είναι μία σπάνια παρενέργεια των διουρητικών της αγκύλης, η οποία παρατηρείται όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε πολύ υψηλές δόσεις (λ.χ. $\geq 2,5$ mg/min ενδοφλέβια) ή σε συνδυασμένη θεραπεία με αμινογλυκοσίδες.

3.2. Θειαζιδικά διουρητικά

Οι θειαζίδες ανταγωνίζονται τη δράση του συμμεταφορέα χλωριούχου νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει τα παράγωγα της βενζοθειαδαζίνης υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) και χλωροθειαζίδη, καθώς και τα thiazide-like διουρητικά χλωροθαλιδόνη, μετολαζόνη και ινδαπαμίδη. Καθώς στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο επαναρροφάται μόλις το 5-10% του διηθούμενου φορτίου νατρίου, οι θειαζίδες και τα ανάλογά τους θεωρούνται παράγοντες με σχετικά ήπια διουρητική δράση.

Οι θειαζίδες μειώνουν σημαντικά την αρτηριακή πίεση, μία επίδραση που προκαλείται ως αποτέλεσμα της νατριούρησης και της αγγειοδιαστολής. Όπως και τα διουρητικά της αγκύλης, οι θειαζίδες προκαλούν υπερουριχαιμία, υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση, αλλά η υποκαλιαιμία είναι συχνότερη με τις θειαζίδες. Τα θειαζιδικά διουρητικά αναστέλλουν τη μεταφορά καλίου στον άπω νεφρώνα, η οποία παίζει πρωταρχικό ρόλο στη συνολική επαναρρόφηση καλίου από τους νεφρούς. Οι θειαζίδες, επίσης, αυξάνουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο διαμέσου μείωσης του όγκου και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο μέσω ανταλλαγής νατρίου/ασβεστίου από τη βασικοπλάγια επιφάνεια και μέσω απευθείας διάχυσης του ασβεστίου από τον αυλό. Αντίστροφα, οι θειαζίδες μειώνουν την επαναρρόφηση μαγνησίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, πιθανότατα μέσω αποκλεισμού των αυλικών διαύλων μαγνησίου και του διαύλου νατρίου/καλίου στη βασικοπλάγια επιφάνεια (Na⁺-K⁺-ATPάση). Η υπονατριαμία με τα θειαζιδικά διουρητικά είναι μία άλλη συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή και σχετίζεται με τη συνολική μείωση του σωματικού νατρίου, την απελευθέρωση της αντιδιουρητικής ορμόνης και με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς του υποδοχέα των προσταγλανδινών. Τέλος, η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης από τις θειαζίδες μπορεί να έχει παθογενετική σχέση με την προκαλούμενη από την υποκαλιαιμία αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης.

3.3. Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης

Ο πιο γνωστός αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης είναι η σουλφοναμίδη ακεταζολαμίδη, αν και πρέπει να σημειωθεί ότι ανάλογη δράση ασκείται έως ένα βαθμό και από άλλες κατηγορίες φαρμάκων (λ.χ. φενό-

λες, πολυαμίνες, θειαζίδες και κουμαρίνες). Η καρβονική ανυδράση εκφράζεται σε πολλούς οργανισμούς και πολλούς ιστούς και επομένως οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης είναι χρήσιμοι στη θεραπεία πολλών διαταραχών, πέρα από τη χρήση τους ως διουρητικά. Η νατριουρητική δράση της ακεταζολαμίδης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο σε μεγάλο βαθμό αντισταθμίζεται από την επαναρρόφηση νατρίου κατά μήκος του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, επομένως η ακεταζολαμίδα είναι ένα ασθενές διουρητικό. Οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης μπορεί να προκαλέσουν υπογκαιμία και υποκαλιαιμία. Από το συνολικά διηθούμενο φορτίο, 60-70% του ασβεστίου και 10-25% του μαγνησίου επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Σ' αυτό το πλαίσιο, οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υπασβεστιαϊας και υπομαγνησισαιμίας. Ωστόσο, η πιο χαρακτηριστική δράση της ακεταζολαμίδης είναι η απέκκριση διπτανθρακικών, που οδηγεί σε αλκαλοποίηση των ούρων και μεταβολική οξέωση. Η υπερασβεστιουρία και η αλκαλουρία, καθώς επίσης και η χαμηλή απέκκριση κιτρικών στα ούρα, εξαιτίας της ενδοκυττάριας οξέωσης ευνοούν τη δημιουργία λίθων φωσφορικού ασβεστίου, με τη λιθίαση να εμφανίζεται περίπου στο 10% των ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης.

3.4. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά περιλαμβάνουν δύο κατηγορίες φαρμάκων: τους αποκλειστές του επιθηλιακού διαύλου νατρίου (ENaC) και τους ανταγωνιστές του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MRAs). Η αμιλορίδη και η τριμερένη, μπλοκάρουν την είσοδο του νατρίου στα κύρια ή θεμέλια κύτταρα στο αθροιστικό σωληνάριο και προκαλούν μία ήπια διουρητική δράση. Ο αποκλεισμός του ENaC διαταράσσει το φυσιολογικά αρνητικό δυναμικό της αυλικής επιφάνειας των κυττάρων στο αθροιστικό σωληνάριο, αναστέλλοντας μ' αυτό τον τρόπο την απέκκριση καλίου και υδρογονοκατιόντων, ενώ προάγει επίσης την επαναρρόφηση ασβεστίου και μαγνησίου.

Οι MRAs, κατά σειρά αυξανόμενης εκλεκτικότητας ως προς τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, είναι οι σπιρονολακτόνη, η επλερενόνη και η φινερενόνη. Η φινερενόνη είναι ένας μη-στερεοειδικός MRA, με τελείως διαφορετική χημική δομή, μηχανισμό δράσης και φαρμακοκινητικές ιδιότητες

σε σύγκριση με τους κλασικούς ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, δηλαδή τη σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη. Σε αντίθεση με τις περισσότερες κατηγορίες διουρητικών, οι MRAs φτάνουν στο σημείο δράσης τους με διάχυση δια της βασικοπλάγιας επιφάνειας και όχι με ενεργητική έκκριση στο σωληναριακό αυλό. Ως διουρητικά, οι MRAs δρουν στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου, αναστέλλοντας την εξαρτώμενη από την αλδοστερόνη δραστικότητα του ENaC, των διαύλων ROMK και της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$. Ομοίως με τους άλλους αποκλειστές του ENaC, οι MRAs είναι διουρητικά με ασθενή δράση και προκαλούν κατακράτηση καλίου, μαγνησίου και υδρογονοκατιόντων, ενώ δεν επηρεάζουν τη σωληναριακή διαχείριση του ασβεστίου. Η γυναικομαστία, η δυσμηνόρροια και η στυτική δυσλειτουργία είναι συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες των κλασικών στεροειδικών MRAs, αλλά όχι της φινερενόνης. Επίσης, ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας φάνηκε σε συγκριτικές μελέτες ότι είναι μικρότερος με τη φινερενόνη απ' ό,τι με τη σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη, κάτι που σχετίζεται με το διαφορετικό μηχανισμό δράσης και το μικρό χρόνο ημιζώης αυτού του νεότερου παράγοντα. Οι MRAs είναι χρήσιμα φάρμακα σαν επιπρόσθετη (add-on) θεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, λόγω των ισχυρών επιδράσεών τους στην αναστολή της φλεγμονής και της ίνωσης στα όργανα-στόχου. Πρόσφατα, ο FDA ενέκρινε τη χρήση της φινερενόνης στην καθημερινή κλινική πράξη με την ένδειξη της μείωσης του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της αναστολής της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΧΝΝ που σχετίζεται με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

3.5. SGLT-2 αναστολείς

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης/νατρίου τύπου 2 (SGLT-2) μειώνουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης και του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Τα φάρμακα αυτά αρχικά έλαβαν έγκριση για χρήση ως αντιδιαβητικοί παράγοντες, αλλά γρήγορα φάνηκε ότι έχουν πλειοτροπικές επιδράσεις, όπως η ήπια νατριουρητική δράση και η αναστολή της ίνωσης και της φλεγμονής, η μείωση της αρτηριακής πίεσης και η υποστροφή της αρτηριακής σκληρίας. Σε αντιστοιχία με τη λειτουργική μείωση του eGFR μετά από έναρξη θεραπείας με έναν αποκλειστή του άξονα ρεβίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, οι SGLT-2 αναστολείς αρχικά προκα-

λούν μία οξεία μείωση του eGFR, η οποία πιθανότατα προέρχεται από την αποκατάσταση του ανάστροφου μηχανισμού σπειραματο-σωληναριακής ανατροφοδότησης. Ωστόσο, αυτή η αρχική λειτουργική μείωση του eGFR φάνηκε σε μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ότι μακροπρόθεσμα οδηγεί σε επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Η νεφρο-προστατευτική αυτή επίδραση, έως ένα βαθμό, αποδίδεται στη μείωση της ενδοσπειραματικής υπέρτασης. Επίσης, οι SGLT-2 αναστολείς έχει αποδειχτεί ότι έχουν ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και του κινδύνου νοσηλείας για απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Παρότι η ήπια νατριουρητική τους δράση οδηγεί σε αποσυμφόρηση, η βελτίωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων πιθανότατα έχει πολύπλευρη παθοφυσιολογική ερμηνεία. Σ' αυτό το πλαίσιο, οι SGLT-2 αναστολείς συστήνονται πλέον από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες για χρήση με την ένδειξη της αναστολής της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΧΝΝ διαβητικής και μη-διαβητικής αιτιολογίας, αλλά και με την ένδειξη της καρδιοπροστασίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Αναφορικά με τη χρήση τους, μείωση της δόσης άλλων διουρητικών μπορεί να απαιτηθεί όταν γίνεται έναρξη θεραπείας με έναν SGLT-2 αναστολέα σε ευογκαιμικούς ασθενείς. Άλλες επιδράσεις των SGLT-2 αναστολέων περιλαμβάνουν την ουρικοζουρία, τις λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και τις ουρολοιμώξεις, ενώ μία πιο σπάνια, αλλά σοβαρή παρενέργεια είναι η ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση.

3.6. Ανταγωνιστές του υποδοχέα της βαζοπρεσσίνης

Παρότι τα διουρητικά είναι τυπικά νατριουρητικοί παράγοντες, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης (VRAs) δρουν αυξάνοντας την κάθαρση ελεύθερου ύδατος. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, όπως η τολβαπατάνη, είναι ανάστροφοι αγωνιστές του V₂-υποδοχέα της βαζοπρεσσίνης στο αθροιστικό σωληνάριο. Οι VRAs αναπτύχθηκαν για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας που σχετίζεται με το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης, την ηπατική ανεπάρκεια και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η τολβαπατάνη αυξάνει σε βραχύ διάστημα τα επίπεδα του νατρίου στον ορό

και ότι μειώνει τη σωματική σύσταση σε ύδωρ. Ωστόσο, αυτά τα οφέλη δε φάνηκε να μεταφράζονται σε μακροπρόθεσμο όφελος στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και στην επιβίωση. Σε μία κλινική μελέτη που περιέλαβε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η τολβαπτάνη προκάλεσε μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας από το γαστρεντερικό. Επίσης, σε άλλη μελέτη, η κονιβαπτάνη φάνηκε ότι μπλοκάρει τους σπλαχνικούς V₁-υποδοχείς, αυξάνοντας σε θεωρητική βάση τον κίνδυνο για αγγειοδιαστολή των κισμών του οισοφάγου και για μείζονα αιμορραγία πεπτικού. Τέλος, στη μελέτη TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes), 1445 ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών και ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με τολβαπτάνη ή εικονικό φάρμακο. Η μελέτη TEMPO έδειξε σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ότι ο κίνδυνος για αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα της τολβαπτάνης. Για τους λόγους αυτούς ο FDA (Food and Drug Administration) των ΗΠΑ περιορίζει τη χρήση των VRAs για τη θεραπεία της υπονατριάμιας στις 30 ημέρες και συστήνει την αποφυγή της χορήγησής τους σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Η προκαλούμενη από τους VRAs αύξηση της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος μπορεί να οδηγήσει σε πολουουρία, δίψα και υπερνατριάμικες διαταραχές, όπως επίσης και σε υποκαλιαιμία από αυξημένες νεφρικές απώλειες καλίου. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των VRAs στη θεραπεία των οίδηματικών καταστάσεων απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση στο μέλλον.

4. Χρήση των διουρητικών στην καρδιακή ανεπάρκεια

Τα διουρητικά της αγκύλης αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την αποσυμφόρηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο για απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας, τα διουρητικά συνήθως χορηγούνται ενδοφλεβίως και σε μεγαλύτερες δόσεις από εκείνες που λαμβάνουν οι ασθενείς σαν standard per os θεραπεία. Ένας αλγόριθμος για την προοδευτική τιτλοποίηση της δόσης των διουρητικών έχει προταθεί από τη μελέτη CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure) (Πίν. 3). Η μελέτη αυτή περιέλαβε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και οξεία

νεφρική βλάβη και στόχευσε την επίτευξη ενός ρυθμού διούρησης 3-5 L/24ωρο. Η μελέτη DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη δόση φουροσεμίδης (2,5 φορές υψηλότερη από την per os χορηγούμενη δόση στο σπίτι), σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους δεν έγινε εντατικοποίηση της διουρητικής θεραπείας πέτυχαν μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους και πιο αποτελεσματική ύφεση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, η μελέτη DOSE έδειξε ότι η διαλείπουσα ενδοφλέβια χορήγηση της φουροσεμίδης 2 φορές την ημέρα ήταν ισότιμα αποτελεσματική με τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση της φουροσεμίδης σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, στην καθημερινή κλινική πράξη, οι κλινικοί γιατροί προτιμούν πολλές φορές τη συνεχή στάγδην ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης, ιδίως όταν απαιτούνται συχνές μεταβολές της δοσολογίας, όπως λ.χ. σε κλινικά ασταθείς ασθενείς. Παρότι η τορσεμίδη ή η βουμετανίδη θεωρείται ότι υπερέχουν έναντι της φουροσεμίδης εξαιτίας της υψηλότερης βιοδιαθεσιμότητας και του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής (για την περίπτωση της τορσεμίδης), οι διαθέσιμες συγκριτικές μελέτες που έδειξαν μείωση των ποσοστών επανόδου στο νοσοκομείο ή βελτίωση της συμπτωματολογίας δεν τυχαίοποίησαν τους ασθενείς σε ισοδύναμες δόσεις διουρητικών. Επίσης, τα οφέλη στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα που φάνηκαν σε ορισμένες συγκριτικές μελέτες έχουν αμφισβητηθεί από μεταγενέστερες μελέτες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού μετά από ένα επεισόδιο οξείας απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας έχουν συσχετιστεί με αυξημένο ποσοστό επανόδου στο νοσοκομείο και με υψηλότερο σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας. Αντίθετα, οι παροδικές και αναστρέψιμες αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού, που συνήθως ακολουθούν την αποτελεσματική τιτλοποίηση της διουρητικής θεραπείας, φάνηκε ότι σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, στο βαθμό που η εντατικοποίηση της διουρητικής θεραπείας οδηγεί σε αποσυμφόρηση και αποκατάσταση της ευογκαιμίας.

| Επίπεδο* | Δόση φουροσεμίδης | | Προτεινόμενη δόση μετοναζόλης |
|----------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Τρέχουσα | Προτεινόμενη (Bolus, Infusion) | |
| A | ≤80 mg/24ωρο | 40 mg, 5 mg/ώρα | 0 |
| B | 81-160 mg/24ωρο | 80 mg, 10 mg/ ώρα | 5 mg/24ωρο |
| Γ | 161-240 mg/24ωρο | 80 mg, 20 mg/ ώρα | 5 mg x2/ ωρο |
| Δ | ≥240 mg/24ωρο | 80 mg, 30 mg/ ώρα | 5 mg x2/ ωρο |

Πίνακας 3: Αλγόριθμος της μελέτης CARRESS-HF για τα δοσολογικά σχήματα της φουροσεμίδης σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας. *Η θεραπεία εντατικοποιήθηκε στο επόμενο επίπεδο, εάν ο στόχος των >3 L/24ωρο για την ημερήσια διούρηση δεν επιτυγχάνονταν. Άλλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις ήταν επιτρεπτές από το πρωτόκολλο της μελέτης (CONFESS-HF= Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure)

Η αντίσταση στα διουρητικά μπορεί να προκύψει από οποιαδήποτε από τις αιτίες που αναφέρονται στον **Πίνακα 1**. Ωστόσο, αυτό το φαινόμενο στην καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηριστικά παρατηρείται όταν η αρχικά ισχυρή νατριουρητική ανταπόκριση των νεφρών φθίνει, όσο ο όγκος του εξωκυττάριου διαμερίσματος μειώνεται. Αυτό το φαινόμενο έχει αποδοθεί στην ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης από τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και τη σύμπτυξη του εξωκυττάριου όγκου, οδηγώντας σε κατακράτηση νατρίου ως αποτέλεσμα της αναδιαμόρφωσης και της υπερτροφίας των επιθηλιακών κυττάρων του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Επιπλέον, ο μακροχρόνιος αποκλεισμός των NKCC2 καναλιών στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle προκαλεί αύξηση της δράσης των NCC καναλιών στο αθροιστικό σωληνάριο. Επομένως, σ' αυτή την περίπτωση, ένας πιθανά αποτελεσματικός χειρισμός είναι η προσθήκη θειαζίδης σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται αποτελεσματικά σε μέγιστες δόσεις διουρητικών της αγκύλης (λ.χ. 160-320 mg ημερησίως ενδοφλεβίως), με στόχο την ενίσχυση της νατριούρησης. Όλες οι θειαζίδες φαίνεται ότι είναι ισότιμα αποτελεσματικές, ενώ ο μεγάλος χρόνος ημιζωής τους δεν απαιτεί ειδική προσαρμογή του χρόνου χορήγησης τους σε σχέση με το χρόνο χορήγησης της φουροσεμίδης.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω και ανεξάρτητα από τη νατριουρητική τους επίδραση, η add-on θεραπεία με έναν SGLT-2 αναστολέα ή η προσθήκη ενός ανταγωνιστή της αλδοστερόνης, όπως η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη, αποτελούν θεραπευτικές παρεμβάσεις που μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Παρόμοια, οι βαππάνες

και οι αναστολές της καρβονικής ανυδράσης αποτελούν επιπρόσθετες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με υπονατρίαμια ή μεταβολική αλκάλωση, αντίστοιχα. Ωστόσο, τα οφέλη των θεραπειών αυτών στα σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία δεν έχουν ακόμη αποδειχτεί. Η τολβαπτάνη, ειδικότερα, έχει αξιολογηθεί σε πολλές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και παρά τα αντιφατικά αποτελέσματα, post-hoc αναλύσεις των 2 μεγαλύτερων μελετών έχουν συσχετίσει τη χρήση της τολβαπτάνης με βελτίωση των μακροχρόνιων εκβάσεων στην υπο-ομάδα των ασθενών με επίπεδα νατρίου ορού <130 mEq/L. Οι βαππάνες είναι επί του παρόντος υπό μελέτη για πιθανή χρήση ως συνδυασμένη θεραπεία μαζί με πρώτης-γραμμής διουρητικούς παράγοντες. Παρότι απαιτούνται περισσότερα δεδομένα, η απομονωμένη υπερδιήθηση (isolated ultrafiltration) στις διαθέσιμες κλινικές μελέτες έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, χωρίς ξεκάθαρα οφέλη στη μείωση της υπερυδάτωσης, σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία που βασίζεται σε ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων φουροσεμίδης. Σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση φουροσεμίδης, ο συνδυασμός υπέρτονων διαλυμάτων νατρίου μαζί με φουροσεμίδα έχει φανεί σε μικρές μελέτες ότι βελτιώνει τη νατριουρητική ανταπόκριση, το ποσοστό νέων εισαγωγών στο νοσοκομείο για απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας και ενδεχομένως σχετίζεται και με μικρότερο κίνδυνο θνητότητας, αν και η αποτελεσματικότητα αυτής της παρέμβασης δεν έχει αξιολογηθεί ενδελεχώς σε μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες.

5. Χρήση των διουρητικών στη ΧΝΝ

Με την εξέλιξη της ΧΝΝ, η διατήρηση της ευογκαιμίας προϋποθέτει την απέκκριση ισότιμου φορτίου νατρίου από μικρότερο αριθμό λειτουργικών νεφρώνων. Η διατήρηση του ισοζυγίου γίνεται δυσκολότερη από την αυξημένη δραστηριότητα τόσο του συστηματικού, όσο και του ενδονεφρικού άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, κάτι που τελικά οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου. Η υπερογκαιμία στη ΧΝΝ αντιμετωπίζεται με τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου και με την αύξηση της απέκκρισης νατρίου στα ούρα με τη χρήση των διουρητικών, κυρίως της αγκύλης. Η αντίσταση, ωστόσο, στα διουρητικά στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι πολύ συχνή. Η συγκέντρωση των διουρητικών της αγκύλης στον αυλό του

ουροφόρου σωληναρίου σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 είναι μόλις το 10-20% της αντίστοιχης που επιτυγχάνεται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επομένως, η χορηγούμενη δόση των διουρητικών πρέπει να αυξάνεται για την διασφάλιση της αποτελεσματικότητας στην προχωρημένη ΧΝΝ. Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ τα θειαζιδικά διουρητικά θεωρούνταν μέχρι πρόσφατα ως μη αποτελεσματικά σε ασθενείς με επίπεδα eGFR<30 ml/min/1,73 m², δεδομένα από τη μελέτη CLICK (Chlorthalidone In Advanced CKD) έδειξαν ότι η χλωροθαλιδόνη, χορηγούμενη ακόμη και σε μικρές δόσεις, ήταν αποτελεσματική στη μείωση της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης και στη βελτίωση της αλβουμινουρίας σε ασθενείς με σταδίου 4 ΧΝΝ και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση. Ωστόσο, η χρήση της χλωροθαλιδόνης στην καθημερινή κλινική πράξη θα πρέπει να γίνεται με στενή παρακολούθηση των ασθενών για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η υπονατριαιμία, η υποκαλιαιμία, η υπερουριχαιμία, η απορρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου και οι αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού.

Τα διουρητικά της αγκύλης χορηγούνται συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση για τη διατήρηση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας και τη μείωση της υπερυδάτωσης. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η μεγάλη αύξηση του σωματικού βάρους μεταξύ διαδοχικών συνεδριών οδηγεί στην ανάγκη για πιο εντατική υπερδιήθηση. Οι υψηλοί ρυθμοί υπερδιήθησης αποτελούν έναν παράγοντα κινδύνου για αιμοδυναμική αστάθεια και συμπτωματική υπόταση κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, μία συχνή και σοβαρή επιπλοκή η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ορισμένες μελέτες παρατήρησης συσχέτισαν τη χρήση των διουρητικών της αγκύλης με μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης και με μειωμένη επίπτωση της ενδοδιαλυτικής υπότασης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν έως σήμερα ισχυρά δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με μεγάλες δόσεις διουρητικών της αγκύλης έχει κάποιο μακροπρόθεσμο όφελος στη διατήρηση της υπολειμματικής διούρησης, στην επίτευξη της ευογκαιμίας και στη βελτίωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σ' αυτό το πλαίσιο, η διαχείριση του όγκου στην αιμοκάθαρση ή την περιτοναϊκή κάθαρση είναι πιο περίπλοκη και βασίζεται σε άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα, όπως η μείωση της πρόληψης νατρίου, η προοδευτική μείωση του ξηρού

σωματικού βάρους με εντατικοποίηση της υπερδιήθησης και η εξατομικευμένη συνταγογράφηση της συγκέντρωσης του νατρίου στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης.

6. Χρήση των διουρητικών στο νεφρωσικό σύνδρομο

Το νεφρωσικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από βαριά λευκωματουρία (>3,5 gr/24ωρο), υπολευκωματαιμία, περιφερικό οίδημα, ενώ συχνά συνυπάρχουν υπερλιπιδαιμία και διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Για την παθογένεια του οιδήματος έχει προταθεί η θεωρία της «υποπλήρωσης», σύμφωνα με την οποία η υπολευκωματαιμία οδηγεί σε μείωση της κλίσης ωσμωτικής πίεσης μεταξύ του ενδαγγειακού και του διάμεσου χώρου. Μία εναλλακτική θεωρία είναι αυτή της «υπερπλήρωσης», σύμφωνα με την οποία ο νεφρός στο νεφρωσικό σύνδρομο κατακρατά νάτριο και ύδωρ. Η θεωρία της υποπλήρωσης δέχεται σοβαρή κριτική, επειδή σε πειραματικές μελέτες δεν τεκμηριώθηκε σταθερά η βασική διαταραχή της μειωμένης κλίσης ωσμωτικής πίεσης. Σε αντίθεση, οι μελέτες έδειξαν ότι όσο μειώνονται τα επίπεδα της αλβουμίνης στον ορό, τα αντίστοιχα επίπεδά της στο διάμεσο χώρο τείνουν να μειώνονται παράλληλα, εξαιτίας της διάχυσης και της εξισορρόπησης δια της λεμφικής οδού. Η θεωρία της υπερπλήρωσης γίνεται όλο και ευρύτερα αποδεκτή και ελκυστική, γιατί τόσο πειραματικές, όσο και κλινικές μελέτες τεκμηριώνουν την ακόλουθη αλληλουχία παθοφυσιολογικών μεταβολών: η αυξημένη διήθηση του πλασμινογόνου στα ούρα, η οποία είναι εξαρτώμενη από τη μετατροπή σε πλασμίνη μέσω της ουροκινάσης, προκαλεί πρωτεολυτική διάσπαση της υπο-ομάδας γ του ENaC, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ENaC, η οποία οδηγεί σε αυξημένη σωληναριακή επαναρόφηση νατρίου. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η μειωμένη ανταπόκριση στα υψηλά επίπεδα του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου και η μη φυσιολογική έκφραση των acid-sensing καναλιών 2 είναι επιπρόσθετοι μηχανισμοί που συμμετέχουν στη νεφρική κατακράτηση νατρίου. Ωστόσο, η παρατήρηση ότι η νεφρική κατακράτηση νατρίου προκαλεί υπέρταση και όχι περιφερικό οίδημα, μέσω της προς τα άνω ρύθμισης της καμπύλης πίεσης-νατριούρησης, οδηγεί στην υπόθεση ότι στην παθογένεια του νεφρωσικού οιδήματος μπορεί τελικά να συμμετέχουν, τόσο οι μηχανισμοί της υπερπλήρωσης, όσο και της υποπλήρωσης. Κάποιοι ασθενείς για πα-

ράδειγμα έχουν χαρακτηριστικά μειωμένο δραστικό αρτηριακό όγκο αίματος, ιδιαίτερα τα παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο και σπειραματονεφρίτιδα ελαχίστων αλλοιώσεων.

Όπως και στις περισσότερες οιδηματικές καταστάσεις, τα διουρητικά της αγκύλης έχουν πρωταρχική σημασία στη διαχείριση του οιδήματος που συνοδεύει το νεφρωσικό σύνδρομο. Η αντίσταση στα διουρητικά μπορεί να αποδίδεται στη μειωμένη απορρόφηση λόγω του οιδήματος του βλενογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα, στο μειωμένο όγκο κατανομής των φαρμάκων λόγω της υπολευκωματιναιμίας και στη μειωμένη έκκριση των φαρμάκων στον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου. Σύμφωνα με τη θεωρία της υπερπλήρωσης, διουρητικά που μπλοκάρουν τον ENaC μπορεί να είναι χρήσιμα ως συνδυαστική θεραπεία μαζί με τα διουρητικά της αγκύλης, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένα. Άλλες κατηγορίες διουρητικών, όπως οι θειαζίδες και οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, έχουν φανεί ότι είναι επίσης αποτελεσματικές στη θεραπεία του νεφρωσικού οιδήματος.

Βιβλιογραφία

1. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10208): 1540-1550.
2. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 385(27): 2507-19.
3. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. Effect of finerenone on chronic Kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(23): 2219-29.
4. Georgianos PI, Agarwal R. Epidemiology, diagnosis and management of hypertension among patients on chronic dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(10): 636-47.
5. Georgianos PI, Agarwal R. Resistant hypertension in chronic kidney disease (CKD): Prevalence, treatment particularities, and research agenda. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22(10): 84.
6. Georgianos PI, Agarwal R. Mineralocorticoid receptor antagonism

in chronic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2021; 6(9): 2281-91.

7. Georgianos PI, Vaios V, Roumeliotis S, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Evidence for cardiorenal protection with SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with diabetic kidney disease. *J Pers Med* 2022; 12(2).

8. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic resistance. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(1): 136-42.

9. Novak JE, Ellison DH. Diuretics in states of volume overload: Core curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* 2022; S0272-6386(21)01019-2.

10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295-306.

11. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(2): 243-57.

12. 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(2): 259-73.

Ερωτήσεις

1. Ποιο από τα παρακάτω διουρητικά δε θα επιλέγατε για τη θεραπεία της υπέρτασης σε έναν ασθενή με ΧΝΝ και eGFR 25 ml/min/1,73m²;

- α) Φουροσεμίδα;
- β) Τορσεμίδα;
- γ) Σπιρονολακτόνη;
- δ) χλωροθαλιδόνη;

2. Τι από τα παρακάτω ισχύει για τη χρήση των διουρητικών της αγκύλης σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση;

- α) Αποτελούν τεκμηριωμένα αποτελεσματικά φάρμακα για τη μακροχρόνια διατήρηση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας;
- β) Αποτελούν τεκμηριωμένα αποτελεσματικά φάρμακα για τη διαχείριση του όγκου και της υπέρτασης;
- γ) Χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε μεγάλες ασκούν ισχυρή διουρητική δρά-

ση για την επείγουσα αντιμετώπιση του οξέος πνευμονικού οιδήματος;

δ) Σε μεγάλες δόσεις μπορούν να προκαλέσουν ωτοτοξικότητα και ηλεκτρολυτικές διαταραχές;

3. Τι από τα παρακάτω δεν ισχύει για τη χρήση της σπιρονολακτόνης;

α) Αποτελεί φάρμακο 4^{ης} γραμμής για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης, όταν τα επίπεδα καλίου στον ορό είναι <4,5 mEq/L και τα επίπεδα του eGFR >45 ml/min/1,73 m²;

β) Αποτελεί θεραπεία 3^{ης} γραμμής για την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, όταν τα επίπεδα του eGFR είναι >30 ml/min/1,73 m²;

γ) Είναι ένα προ-φάρμακο με ενεργούς μεταβολίτες, οι οποίοι έχουν νεφρική απέκκριση και επομένως σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ έχει πολύ μεγάλο χρόνο ημιζωής και παρατεταμένη δράση;

δ) Έχει τεκμηριωμένη καρδιοπροστατευτική δράση και μπορεί με την ένδειξη της καρδιοπροστασίας να χορηγηθεί στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ;

4. Η αντίσταση στη δράση των διουρητικών μπορεί να οφείλεται σε:

α) Μειωμένη εντερική απορρόφηση λόγω οιδήματος του γαστρεντερικού βλεννογόνου;

β) Σοβαρή υπολευκωματιναιμία;

γ) Αναστολή της έκκρισης του φαρμάκου στον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου (λ.χ. από οργανικά οξέα ή ΜΣΑΦ);

δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

5. Άνδρας ασθενής ηλικίας 56 ετών εισάγεται στο νοσοκομείο για οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Από το ατομικό του ιστορικό έχει υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στεφανιαία νόσο, ΧΝΝ (G3bA2) και καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης 30% στον τελευταίο υπερηχοτομογραφικό έλεγχο. Ως θεραπεία λαμβάνει λοσαρτάνη, ατορβαστατίνη, ινσουλίνη και φουροσεμίδη (40 mg 2 φορές ημερησίως). Η φυσική εξέταση έδειξε υγρούς ρόγχους στις βάσεις αμφοτερόπλευρα και περιφερικό οίδημα. Τα εργαστηριακά εισαγωγής έδειξαν νάτριο ορού 132 mEq/L, κάλιο ορού 5,2 mEq/L, ουρία ορού 88 mg/dl και κρεατινίνη ορού 2,1 mg/dl (baseline επίπεδα κρεατινίνης ορού 1,4 mg/dl). Ποια από τις ακόλουθες θα ήταν ενδε-

δειγμένη θεραπευτική επιλογή σε τον ασθενή αυτό;

- α) Έναρξη ενδοφλεβίως χορηγούμενης φουροσεμίδης;
- β) Προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού;
- γ) Διακοπή της λοσαρτάνης;
- δ) Προσθήκη νταπαγλιφλοζίνης;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. δ
- 3. δ
- 4. δ
- 5. α

Επιπτώσεις της χρήσης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σε υπερτασικούς, σε ασθενείς με νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια

Στυλιανού Κώστας,

*Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας,
Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο Κρήτης*

Δερμιτζάκη Κλειώ,

*Νεφρολόγος, Επίκουρική Επιμελήτρια,
Νεφρολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο Κρήτης*

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Προσταγλανδίνες και νεφροί
3. ΜΣΑΦ και νεφροί
 - 3.1. Οξεία νεφρική βλάβη
 - 3.2. Υπερογκαϊμία
 - 3.3. Υπερκαλιαιμία
 - 3.4. Υπέρταση
 - 3.5. Οξεία διάμεση νεφρίτιδα και σπειραματονεφρίτιδες
 - 3.6. Επίδραση στην εξέλιξη της ΧΝΝ
4. Συστάσεις για τη χορήγηση ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ΧΝΝ
5. Συμπεράσματα
6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η ΧΝΝ θεωρείται κατάσταση «εξαρτώμενη από προσταγλανδίνες», γεγονός που καθιστά τη χρήση ΜΣΑΦ δυνητικά πιο επικίνδυνη
- Η έκφραση της COX2 αυξάνεται στους νεφρούς των ζώων ως απάντηση στη μείωση του δραστικού αρτηριακού αίματος και τη συνοδό αύξηση της κυκλοφορούσας αγγειοτενσίνης II
- Η αναστολή της COX2 από τα ΜΣΑΦ είναι πιθανά η σημαντικότερη αιτία της νεφροτοξικότητας των φαρμάκων αυτών
- Τα ΜΣΑΦ θεωρούνται επιβλαβή σε ασθενείς με ΧΝΝ και οι οδηγίες τονίζουν ότι πρέπει να αποφεύγεται η παρατεταμένη (άνω των 5 ημερών) χορήγησή τους σε ασθενείς με GFR >30 ml/min/1,73 m², ενώ απαγορεύονται σε ασθενείς με GFR <30 ml/min/1,73 m²
- Υπάρχουν διάφοροι προδιαθεσικοί παράγοντες που μεταβάλλουν τον κίνδυνο

νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ΧΝΝ

- Αν και στο προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ, η προχωρημένη ηλικία και συγκεκριμένοι συνδυασμοί φαρμάκων μπορούν να οδηγήσουν σε μεγαλύτερο κίνδυνο ΟΝΒ από ΜΣΑΦ, αυτό που πραγματικά αυξάνει τον κίνδυνο στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι η πολυνοσηρότητα των ασθενών αυτών και όχι τόσο η ίδια η ΧΝΝ

- Η αύξηση του κινδύνου νοσηλείας εξαιτίας επιδείνωσης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας μετά από ΜΣΑΦ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη

- Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρής υπερκαλιαιμίας από ΜΣΑΦ περιλάμβαναν ένα προηγούμενο επεισόδιο υπερκαλιαιμίας, νοσηλεία τον προηγούμενο μήνα, παρουσία διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και προηγούμενο επεισόδιο ΟΝΒ

- Ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ από τα ΜΣΑΦ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενος

- Ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ μετά από λήψη ΜΣΑΦ είναι μικρός, αλλά όχι αμελητέος, σχετίζεται με τη συνολική αθροιστική δόση και είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με προχωρημένη ηλικία, προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ και στεφανιαία νόσο

- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1 και 2 μπορούν να χορηγηθούν κανονικές δόσεις ΜΣΑΦ για πέντε ημέρες και η παρακολούθηση είναι ίδια με εκείνη του γενικού πληθυσμού

- Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 χορηγούνται μικρότερες δόσεις ΜΣΑΦ (μισή δόση) για σύντομο χρονικό διάστημα (έως 5 μέρες) με τακτική παρακολούθηση και μόνο σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου ή εφόσον έχουν αντιμετωπιστεί και ελαχιστοποιηθεί οι τροποποιησιμοί παράγοντες κινδύνου (λ.χ. υπερρογκαιμία, υπερκαλιαιμία και υπέρταση)

- Σε ασθενείς με στάδιο 4 και 5 ΧΝΝ θα πρέπει να αποφεύγονται τα ΜΣΑΦ, καθώς υπάρχουν πάντοτε συννοσηρότητες (υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερκαλιαιμία, υπερογκαιμία, ΝΣΟ-4) που μπορεί να επιδεινωθούν επικίνδυνα

- Τοπικά σκευάσματα και αλοιφές ΜΣΑΦ έχουν ελάχιστη συστηματική απορρόφηση (μέγιστα επίπεδα στο 1,5% σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμη και στο στάδιο 5 ΧΝΝ

1. Εισαγωγή

Ο χρόνιος πόνος είναι πολύ συχνός σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Δυστυχώς όμως η αντιμετώπισή του με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) περιορίζεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών⁽¹⁾. Οι ασθενείς με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για τοξικότητα από ΜΣΑΦ, λόγω του μειωμένου μεταβολισμού και απέκκρισης των μητρικών φαρμάκων και των μεταβολιτών τους, με αποτέλεσμα την μεγάλη συσσώρευσή τους.

Για 10ετίες, τα ΜΣΑΦ βρίσκονται στην κορυφή της λίστας των δυνητικά επιβλαβών φαρμάκων σε ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση κάτι που εξακολουθεί να επηρεάζει αρνητικά τη χρήση τους στην κλινική πρακτική

έως και σήμερα^(3,4). Ο αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση των κλασικών «νεφρικών συνδρόμων» που σχετίζονται με ΜΣΑΦ (Πίν. 1) σε ασθενείς με ΧΝΝ αποτελεί τη βάση αυτής της κλινικής πρακτικής⁽⁵⁾. Η ΧΝΝ θεωρείται κατάσταση «εξαρτώμενη από προσταγλανδίνες», γεγονός που καθιστά τη χρήση ΜΣΑΦ δυνητικά πιο επικίνδυνη στους ασθενείς αυτούς⁽⁶⁾. Έτσι, η συνταγογράφηση ΜΣΑΦ από τους γιατρούς παρουσιάζει σταδιακή μείωση τα τελευταία έτη και μάλιστα με κλιμακωτό τρόπο, ανάλογα με το στάδιο της ΧΝΝ^(7,8). Η αποφυγή των ΜΣΑΦ έχει τελικά οδηγήσει σε αυξημένη χρήση οπιοειδών και άλλων εναλλακτικών αναλγητικών σ' αυτή την κατηγορία ασθενών, συχνά δε σε υπερβολικές δόσεις για το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας^(9,10). Η χρήση των οπιοειδών όμως, ενέχει κι αυτή κινδύνους, ενώ παράλληλα δεν έχουν υπάρξει σχετικές μελέτες και σαφή δεδομένα για τη χρήση τους μέχρι σήμερα⁽⁹⁾. Η ανασκόπηση του θέματος της χρήσης των ΜΣΑΦ στη ΧΝΝ και σε συναφείς καταστάσεις, όπως η υπέρταση και η ΣΚΑ δίνει τη δυνατότητα να διακριθούν ορισμένες περιπτώσεις που επιτρέπουν τη συνετή χρήση τους, προκειμένου να ελεγχθεί ο πόνος των ασθενών αυτών.

2. Προσταγλανδίνες και νεφροί

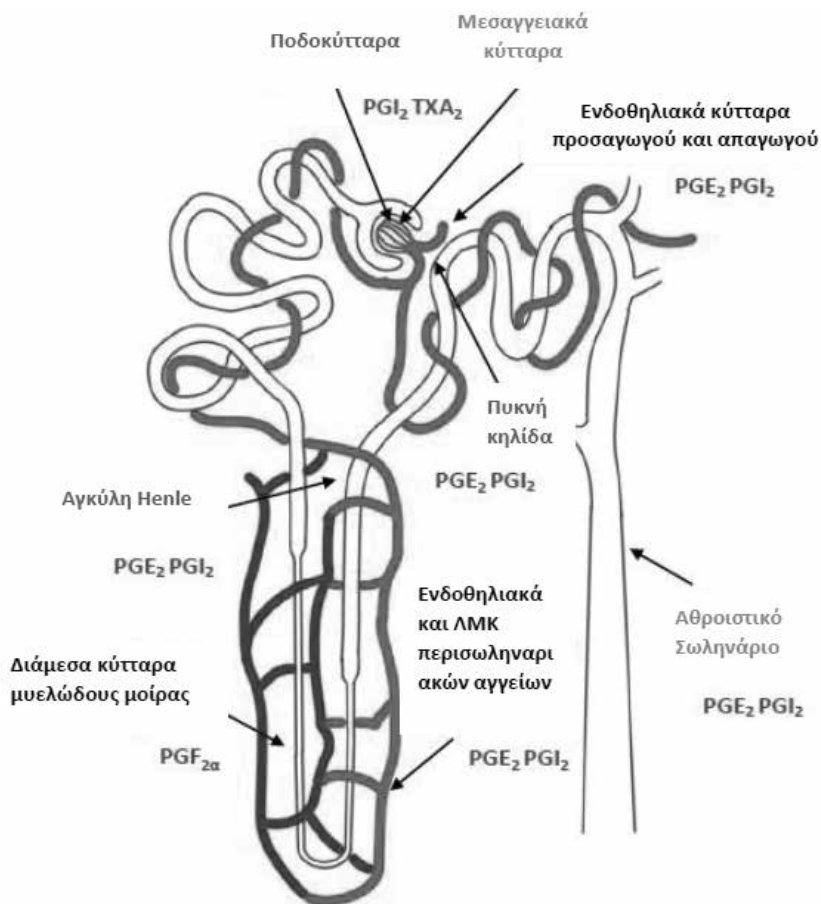
Τα ΜΣΑΦ παρέχουν την αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική τους δράση μέσω αναστολής της κυκλοξυγενάσης 1 και 2 (COX1 και COX2). Τα ένζυμα αυτά μετατρέπουν το αραχιδονικό οξύ της κυτταρικής μεμβράνης, σε διάφορα εικοσανοειδή, δηλαδή θρομβοξάνια και προσταγλανδίνες. Αυτά τα παράγωγα λιπαρών οξέων δρουν με παρακρινικό και αυτοκρινικό τρόπο, κυρίως ως διαμεσολαβητές των επιδράσεων διάφορων ορμονών⁽¹¹⁾. Οι δύο ισομορφές COX1 και COX2, έχουν ξεχωριστούς αλλά αλληλεπικαλυπτόμενους ρόλους. Η COX1 εκφράζεται ιδιοσυστασιακά σε πολλούς ιστούς για διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η διατήρηση της αιμάτωσης των νεφρών, η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η προστασία του γαστρικού βλεννογόνου⁽¹²⁾. Αντίθετα η έκφραση της COX2 είναι συνήθως επαγόμενη και τροποποιείται από διάφορους αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και άλλα εξωτερικά ερεθίσματα ως απάντηση στη φλεγμονή⁽¹¹⁾. Ωστόσο στους νεφρούς, η έκφραση της COX2 είναι επίσης ιδιοσυστασιακή^(11,13) με αποτέλεσμα οι νεφροί να δέχονται τις επιδράσεις, τόσο των εκλεκτικών, όσο και των μη εκλεκτικών αναστολέων της COX.

- Οξεία νεφρική βλάβη
 - Αιμοδυναμικά επαγόμενη και
 - Άμεση σωληναριακή βλάβη
- Υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση
- Υπονατριαιμία
- Υπερογκαιμία και κατακράτηση νατρίου
 - Οίδημα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
 - Αντοχή στα διουρητικά
- Επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης
- Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
- Νεφρωσικό σύνδρομο
 - Μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια
 - Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων
- Οξεία και χρόνια θηλαία νέκρωση
- Επιδείνωση ΧΝΝ

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες επιδράσεις των ΜΣΑΦ στους νεφρούς

Η COX2 ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την αυξημένη παραγωγή προ-σταγλανδινών υπό συνθήκες που απαιτούν αύξηση της νεφρικής ροής αίματος (RBF), συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων μειωμένου δρα-στικού αρτηριακού όγκου (ΔΑΟ) και μειωμένου GFR⁽¹¹⁾. Οι θέσεις έκφρα-σης COX1 και COX2 και δράσης των προσταγλανδινών στους ανθρώπι-νους νεφρούς φαίνονται στην Εικόνα 1⁽¹⁴⁾.

Η έκφραση της COX2 αυξάνεται στους νεφρούς των ζώων ως απάντη-ση στη μείωση του ΔΑΟ και τη συνοδό αύξηση της κυκλοφορούσας αγγει-οτενσίνης II (A-II). Έτσι αυξάνεται η σύνθεση προσταγλανδίνης, γεγονός που βοηθά στη νεφρική προσαρμογή στην υποάρδευση-υπογκαιμία⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Οι στρατηγικές θέσεις αυτού του ενζύμου και η αύξηση της έκφρασής του υπό συνθήκες νεφρικού στρες υποδηλώνουν ότι η COX2 παίζει κρίσιμο νεφροπροστατευτικό ρόλο⁽¹¹⁾. Ως εκ τούτου, η αναστολή της COX2 από τα ΜΣΑΦ είναι πιθανά η σημαντικότερη αιτία της νεφροτοξικότητας των φαρμάκων αυτών.



Εικόνα 1: Θέσεις έκφρασης των ισομορφών της κυκλοξυγενάσης (COX) στο νεφρώνα και οι κύριες προσταγλανδίνες (PGs) που παράγονται. Με πράσινο κείμενο οι περιοχές του νεφρώνα που εκφράζεται μόνο η COX1, με μπλε η COX2 και με μαύρο οι περιοχές που εκφράζονται τόσο η COX1 όσο και η COX2 (TXA₂= θρομβοξάνη A₂)

Τα κύρια εικοσανοειδή στο νεφρό είναι οι προσταγλανδίνες PGI₂, PGE₂, PGF_{2α} και η θρομβοξάνη A₂⁽¹¹⁾. Οι προσταγλανδίνες (PGs) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της RBF και του GFR (Πίν. 2 και Σχήμα 2A). Οι αγγειοδιασταλτικές PGs αμβλύνουν τις αγγειοσυσταλτικές επιδράσεις της A-II, της ενδοθηλίνης, της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) και του PAF συμβάλλοντας στη διατήρηση της RBF, του GFR και της αιμάτωσης των περισωληναριακών τριχοειδών^(5,20). Οι PGs επιδρούν επίσης στη νεφρική διαχείριση του νατρίου, ύδατος και καλίου (Εικ. 2A)^(5,20). Η αναστολή

της επαναρρόφησης νατρίου και η άμβλυνση των επιδράσεων της ADH έχουν ως αποτέλεσμα τη νατριούρηση και υδατοδιούρηση. Αντίθετα η διέγερση της παραγωγής ρενίνης από τις PGE₂ και PGI₂ οδηγεί σε σύνθεση αλδοστερόνης, κατακράτηση νατρίου και απέκκριση καλίου^(5,20). Σε διάφορες συνθήκες ελάττωσης του ΔΑΟ, αυξάνεται η παραγωγή προσταγλανδινών, ώστε να διατηρείται η RBF και παράλληλα να αυξάνεται η ρενίνη και κατά συνέπεια η κατακράτηση νατρίου και ύδατος⁽²¹⁾.

Η παραγωγή PGs αυξάνεται και στη ΧΝΝ ως μηχανισμός βελτίωσης της αιμάτωσης των υπολειμματικών νεφρώνων, ακόμη κι όταν δεν υπάρχει μείωση του ΔΑΟ⁽⁶⁾ κάτι που είναι σημαντικό για τη διατήρηση του GFR, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία⁽¹¹⁾. Μ' άλλα λόγια, σε αντίθεση με πολλές συστηματικές ορμόνες που δρουν μονοδιάστατα, οι PGs δρουν πολυδιάστατα ή προς αντίθετες κατευθύνσεις σε μία λεπτή ισορροπία, λειτουργώντας τόσο σε καταστάσεις που απαιτούν απέκκριση, όσο και σ' εκείνες που απαιτούν κατακράτηση νατρίου, ύδατος και καλίου. Συνεπώς τα αποτελέσματά τους είναι πολύπλοκα και διακριτά στα διάφορα σημεία του νεφρώνα, συμβάλλοντας σε κάθε περίπτωση στη διατήρηση της αιμάτωσης των νεφρών.



Εικόνα 2: Προσταγλανδίνες και νεφρός. (Α) Παραγωγή προσταγλανδινών και επιδράσεις τους στους νεφρούς. Η σύνθεση των διάφορων προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ με τα ένζυμα κυκλοξυγενάσης (COX 1 & 2) προκαλεί μία σειρά από επιδράσεις στους νεφρούς. Β) Δυσμενής επιδράσεις των ΜΣΑΦ στη λειτουργία των νεφρών. Η θεραπεία με ΜΣΑΦ προκαλεί μία σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς διαμέσου της αναστολής της παραγωγής PGs (RBF=νεφρική ροή αίματος, ΣΚΑ=συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, GFR=ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ALDO=αλδοστερόνη, ΝΣΟ= νεφρική σωληναριακή οξέωση)

| Εικοσανοειδές | Θέση | Δράση | Επίδραση στο νεφρό |
|--|---|---|---|
| PGE ₂ και PGI ₂ | JGA | Ενεργοποίηση άξονα RAAS | Κατακράτηση νατρίου και νερού από το ΕΕΣ μέσω A-II, κατακράτηση νατρίου και αποβολή καλίου από το ΑΕΣ μέσω αλδοστερόνης |
| | Έσω φλοιώδης στοιβάδα και μυελός | Διαστολή αρτηριδίων Περιορισμός παραγωγής cAMP | Αύξηση της μετα-σπειραματικής αιμάτωσης, μείωση της επίδρασης της ADH και αύξηση διούρησης |
| | Αγκύλη του Henle | Μείωση της διακυτταρικής μεταφοράς νατρίου | Αύξηση αποβολής νατρίου και μείωση της ωσμωτικότητας της μυελώδους μοίρας |
| | Σπείραμα | Μείωση της σύσπασης των ποδοκυττάρων και των τριχοειδών που επάγονται από την A-II, ενδοθηλίνη, ADH και PAF | Διατήρηση της σπειραματικής επιφάνειας διήθησης και του GFR |
| TXA ₂ | Σπείραμα | Αύξηση της σύσπασης των ποδοκυττάρων και των τριχοειδών | Μείωση RBF, GFR και πίεσης διήθησης |
| PGF _{2α} | Μυελώδη διάμεσα και σωληναριακά κύτταρα | Ρύθμιση της επαναρόφησης νατρίου και ύδατος | Προσαρμοστική διαχείριση της μεταφοράς νατρίου και ύδατος |

Πίνακας 2: Προσταγλανδίνες και νεφρός (ADH: αντιδιουρητική ορμόνη, cAMP: κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, ΕΕΣ: εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ΑΕΣ: άπω εσπειραμένο σωληνάριο, GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, JGA: παρασπειραματική συσκευή, PG: προσταγλανδίνη, RAAS: σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης, TXA₂: θρομβοξάνη A₂)

3. ΜΣΑΦ και νεφροί

Στην ιατρική κοινότητα τα ΜΣΑΦ θεωρούνται επιβλαβή σε ασθενείς με ΧΝΝ και οι οδηγίες τονίζουν ότι πρέπει να αποφεύγεται η παρατεταμένη (άνω των 5 ημερών) χορήγησή τους σε ασθενείς με GFR >30 ml/min/1,73 m², ενώ απαγορεύονται σε ασθενείς με GFR <30 ml/min/1,73 m²(22-24). Ο προβληματισμός γύρω από τη νεφροτοξικότητα των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ΧΝΝ άρχισε την εποχή που χρησιμοποιούνταν συνδυασμοί αναλγητικών (ένα μίγμα ΜΣΑΦ με φαινακετίνη, παρακεταμόλη ή σαλικυλαμίδα και καφεΐνη ή κωδεΐνη) και στηρίζεται παθοφυσιολογικά στην παραδοχή της απουσίας νεφρικών εφεδρειών σε ασθενείς με ΧΝΝ⁽²⁵⁾. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας και με τη χρήση απλών ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ωστόσο, μεταξύ των διαφόρων μελε-

τών παρατηρούνται συχνά αντιφατικά αποτελέσματα, πιθανά λόγω διαφορών στον πληθυσμό, στο σχεδιασμό, στους συγχυτικούς παράγοντες και στο μέγεθος της μελέτης. Πολλές μελέτες έχουν επίσης έλλειψη διαστρωμάτωσης για το στάδιο της ΧΝΝ ή αποκλεισμό ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ. Σταθερό εύρημα στις μελέτες αυτές είναι ότι υπάρχουν διάφοροι προδιαθεσικοί παράγοντες που μεταβάλουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ΧΝΝ (Πίν. 3). Η συνταγογράφηση ΜΣΑΦ εγείρει την ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενός από τα σοβαρά «κλινικά νεφρικά σύνδρομα». Ο κίνδυνος για κάθε μία από αυτές τις επιδράσεις συζητείται στη συνέχεια.

3.1. Οξεία νεφρική βλάβη

Η κύρια ανησυχία που σχετίζεται με τη χρήση ΜΣΑΦ είναι η εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ). Παρόλα αυτά, η ΟΝΒ άλλα και διάφορες άλλες δυσμενείς επιδράσεις όπως διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών σπάνια αναπτύσσονται σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου (Πίν. 3) που λαμβάνουν ΜΣΑΦ⁽²⁷⁻³²⁾. Ο συνολικός όμως σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη ΟΝΒ από διάφορα ΜΣΑΦ σε άτομα χωρίς προϋπάρχουσα ΧΝΝ, κυμαίνεται από 1,6-2,2%⁽¹²⁾. Αν και η νεφροτοξικότητα των μεμονωμένων ΜΣΑΦ μπορεί να διαφέρει σε κάποιο βαθμό, μία μετα-ανάλυση έδειξε σχετικά παρόμοια αύξηση του κινδύνου μεταξύ των διαφόρων ΜΣΑΦ, με εξαίρεση τη ροφεκοξίμπη (Vioxx tabl) που εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο⁽³³⁾. Είναι σημαντικό ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς COX2 προκαλούν δυσμενείς νεφρικές επιδράσεις με ρυθμό και σοβαρότητα συγκρίσιμη με τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ⁽³³⁻³⁶⁾.

Η ΟΝΒ από ΜΣΑΦ είναι κυρίως αιμοδυναμικής αιτίας με αναστρέψιμη μείωση του GFR, ενώ σπανιότερα εμφανίζεται στα πλαίσια ισχαιμικής σωληναριακής νέκρωσης (Εικ. 2B). Οι ασθενείς που έχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΝΒ είναι εκείνοι στους οποίους η αιμάτωση των νεφρών εξαρτάται σημαντικά από αγγειοδιασταλτικές PGs που αντιστρατεύονται συστηματικούς και τοπικούς αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, σε καταστάσεις μειωμένου εξωκυττάριου ή δραστικού αγγειακού όγκου (ΣΚΑ, κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο), αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες όπως η A-II και η ενδοθηλίνη μειώνουν την αιμάτωση των περισωληναριακών τριχοειδών, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για ισχαιμική

σωληναριακή νέκρωση αν καταργηθούν οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες (PGs). Παρομοίως ασθενείς με δυσλειτουργία των αγγείων, όπως ηλικιωμένοι και υπερτασικοί εξαρτώνται σημαντικά από την παραγωγή νεφρικών PGs για να συντηρήσουν τη νεφρική αιμάτωση. Αυτοί εμφανίζουν ONB μόλις διακοπεί η παραγωγή PGs από τη λήψη ΜΣΑΦ (Πίν. 3).

Μία αναδρομική μελέτη κοορτής που περιέλαβε πάνω από 35.000 αντιστοιχισμένα ζευγάρια ηλικιωμένων ασθενών με υπέρταση, ΧΝΝ ή ΣΚΑ δεν έδειξε καμία διαφορά στην εμφάνιση νεφρικών επιπλοκών μεταξύ εκείνων που εκτέθηκαν ή δεν εκτέθηκαν σε ΜΣΑΦ⁽⁴²⁾. Ωστόσο, χρησιμοποιήθηκαν κωδικοί διάγνωσης και δεν αναλύθηκαν χωριστά τα στάδια ΧΝΝ.

ΓΙΑ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

- Μείωση εξωκυττάρου όγκου
Διάρροιες, έμετοι, υπερβολική διούρηση, μειωμένη πρόσληψη υγρών
- Μείωση ΔΑΟ
Νεφρωσικό σύνδρομο κίρρωση, ΣΚΑ, υποαλβουμιναιμία
- Έκθεση σε αυξημένες δόσεις ΜΣΑΦ
- Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης ή άλλων αγγειοσυσταστικών ουσιών
- Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων RAAS ή/και διουρητικών.

ΓΙΑ ΥΠΕΡΚΑΛΙΜΙΑ

- Ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που προάγουν την υπερκαλιμμία
Αναστολείς RAAS, τριμεθοπρίμη, ηπαρίνη, κάλιο-συντηρητικά κλπ.
- Χορήγηση σκιαγραφικών σε συνδυασμό με αναστολείς του RAAS
- Ηλικία >65 έτη
- Υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός

ΓΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

- Μείωση εξωκυττάρου όγκου ή ΔΑΟ
- Νόσοι και φάρμακα που προκαλούν SIADH
- Αυξημένη πρόσληψη νερού με ταυτόχρονη απώλεια ή ένδεια νατρίου (π.χ. έντονη άσκηση, tea and toast diet)
- Χρήση θειαζιδών σε ηλικιωμένους

ΓΙΑ ΥΠΕΡΟΓΚΑΙΜΙΑ

- Καταστάσεις με αυξημένο ολικό νάτριο οργανισμού όπως ΣΚΑ, κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο

ΓΙΑ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

- Προϋπάρχουσα υπέρταση
- Υπορρενιναιμικές καταστάσεις που παρατηρούνται σε ηλικιωμένους διαβητικούς

ΓΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗ ΧΝΝ

- Ηλικία >65 έτη
- Έκθεση σε αυξημένη αθροιστική δόση ΜΣΑΦ
- Στεφανιαία νόσος
- Συνδυασμοί αναλγητικών (απαγορεύονται)

Πίνακας 3: Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση νεφροτοξικότητας από τα ΜΣΑΦ

Μία συστηματική μετα-ανάλυση υψηλής ποιότητας μελετών παρατήρησης έδειξε ότι τα ΜΣΑΦ δεν αυξάνουν τον κίνδυνο ONB περισσότερο στους ασθενείς με ΧΝΝ απ' ό τι στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, υπήρξε σημαντική ετερογένεια στις μελέτες, υποδηλώνοντας την ύπαρξη σημαντικών τροποποιητικών (συγχυτικών) παραγόντων στις μελέτες παρατήρησης.

Ο κίνδυνος για ONB από ΜΣΑΦ εμφανίζεται υψηλότερος σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΝ, αν και αυτοί όταν δεν έχουν ΧΝΝ διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Σε μία μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη ηλικιωμένων δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του αρχικού GFR στον κίνδυνο εμφάνισης ONB από ΜΣΑΦ. Υπήρξε μόνο μία τάση απόλυτης αύξησης του κινδύνου ONB όσο χαμηλότερος ήταν αρχικά ο GFR⁽⁴¹⁾. Μία άλλη μελέτη έδειξε παρόμοιο κίνδυνο για αναστρέψιμη αιμοδυναμική ONB μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών με μέτρια ΧΝΝ και χωρίς ΧΝΝ που χρησιμοποίησαν ΜΣΑΦ, αλλά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για οξεία σωληναριακή νέκρωση μόνο μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ⁽³⁹⁾.

Ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ με αναστολείς του συστήματος RAAS, με διουρητικά ή και τα δύο, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ONB, ειδικά εντός των πρώτων 30 ημερών από τη χρήση των συνδυασμών^(40,45), ειδικά αν πρόκειται για τριπλή θεραπεία. Οι PGs αμβλύνουν τη μεσολαβούμενη από την A-II αγγειοσύσπασση στο προσαγωγό αρτηρίδιο, ενώ η έκφραση της COX2 αυξάνεται με τη χρήση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης⁽⁴⁶⁾. Τα παραπάνω παρέχουν το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο που εξηγεί γιατί οι αναστολείς του RAAS αυξάνουν τον κίνδυνο ONB από ΜΣΑΦ. Άλλα εξέχοντα παραδείγματα περιλαμβάνουν τους αναστολείς της καλσινευρίνης, των οποίων οι αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικής βλάβης από ΜΣΑΦ σε λήπτες μοσχευμάτων^(47,48). Αν και στο προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ, η προχωρημένη ηλικία και συγκεκριμένοι συνδυασμοί φαρμάκων μπορούν να οδηγήσουν σε μεγαλύτερο κίνδυνο ONB από ΜΣΑΦ, αυτό που πραγματικά αυξάνει τον κίνδυνο στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι η πολυνοσηρότητα των ασθενών αυτών και όχι τόσο η ίδια η ΧΝΝ. Οι ίδιες οι συννοσηρότητες, οι επιπλοκές τους και η θεραπεία τους συχνά αποτελούν παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ONB από ΜΣΑΦ.

3.2. Υπερογακμία

Τα ΜΣΑΦ επηρεάζουν επίσης το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών.

Προλαμβάνοντας τις νατριουρητικές και υδατοδιουρητικές επιδράσεις των PGs, τα ΜΣΑΦ αυξάνουν την κατακράτηση νατρίου και ύδατος, οδηγώντας έτσι στη δημιουργία οιδήματος και ενίοτε σε επιδείνωση της ΣΚΑ και της υπέρτασης (Εικ. 2B)⁽²⁶⁾. Αυτές οι επιδράσεις είναι εντονότερες σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κατακράτηση νατρίου και ύδατος (ΣΚΑ, νεφρωσικό σύνδρομο και κίρρωση). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών έδειξε 70% αυξημένο κίνδυνο για ΣΚΑ με χορήγηση αναστολέα της COX2 έναντι του εικονικού φαρμάκου⁽⁴⁹⁾. Επίσης η αύξηση του κινδύνου νοσηλείας εξαιτίας επιδείνωσης της ΣΚΑ μετά από ΜΣΑΦ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Στην περίπτωση της ΧΝΝ, η αυξημένη έκκριση ADH και η ενεργοποίηση του RAAS δρουν συνεργικά για την αύξηση της ροής του αίματος στους υποαρδευόμενους νεφρώνες μέσω κατακράτησης νατρίου και ύδατος⁽⁵³⁾. Η αυξημένη κατακράτηση νατρίου που προκαλείται από τα ΜΣΑΦ επιδεινώνει τη διαδικασία αυτή, οδηγώντας συχνά σε απορρύθμιση της υπέρτασης και της καρδιακής λειτουργίας. Τέλος, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης που αποτελούν τις κυριότερες αιτίες ΧΝΝ είναι επίσης δύο εξέχοντες παράγοντες κινδύνου για υπερογκαιμία και υπέρταση από ΜΣΑΦ.

3.3. Υπερκαλιαιμία

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι PGs ρυθμίζουν τη νεφρική διαχείριση του καλίου και η αναστολή τους οδηγεί σε υπερκαλιαιμία. Η ανεπάρκεια PGs προκαλεί υποαλδοστερονισμό, που οδηγεί σε μειωμένη έκκριση καλίου στον άπρω νεφρώνα⁽⁶²⁾. Η μειωμένη παροχή χλωριούχου νατρίου στο άπρω σωληνάριο μειώνει επίσης την ηλεκτροχημική κλίση για την έκκριση καλίου^(62,63). Τέλος, υπερκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί ως αποτέλεσμα ONB από ΜΣΑΦ. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, υπάρχει μικρός απόλυτος κίνδυνος για υπερκαλιαιμία από τα ΜΣΑΦ⁽⁴¹⁾, τα οποία μάλιστα, σπάνια προκαλούν υπερκαλιαιμία από μόνα τους⁽⁶⁴⁾. Συχνότερα εμφανίζεται υπερκαλιαιμία όταν χορηγηθούν σε ασθενείς με συννοσηρότητες, προχωρημένη ηλικία ή έκθεση σε φάρμακα που μειώνουν τη νεφρική απέκκριση του καλίου (Πίν. 3). Μία μελέτη από τη Lafrance και συν.⁽⁶⁴⁾, εξέτασε τον κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας από ΜΣΑΦ, με κάλιο >6,0 mEq/L, σ' έναν πληθυσμό βετεράνων ασθενών. Η μελέτη αυτή δεν απέδειξε αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας συνολικά, αλλά μόνο για συγκεκριμένους

φαρμακευτικούς παράγοντες όπως η rofecoxib (OR= 1,37) και ινδομεθακίνη (OR= 1,36). Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρής υπερκαλιαιμίας από ΜΣΑΦ περιλάμβαναν ένα προηγούμενο επεισόδιο υπερκαλιαιμίας, νοσηλεία τον προηγούμενο μήνα, παρουσία διαβήτη, ΣΚΑ και προηγούμενο επεισόδιο ΟΝΒ^(64,65). Ο συνδυασμός των ΜΣΑΦ με αναστολείς του RAAS, τριμεθοπρίμη και ιωδιούχα σκιαγραφικά αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο⁽⁶⁴⁾. Έτσι, τα ΜΣΑΦ συμβάλλουν στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, αλλά την προκαλούν σπάνια επί ελλείψεως παραγόντων κινδύνου.

3.4. Υπέρταση

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να επιδεινώσουν την αρτηριακή πίεση κατά 3-6 mmHg^(66,67) μέσω νεφρικής κατακράτησης νατρίου και ύδατος και αύξησης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων⁽¹⁹⁾. Επιπλέον, η μειωμένη έκκριση ρενίνης που σχετίζεται με τη δράση των ΜΣΑΦ μειώνει τη χρησιμότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων που αναστέλλουν τον άξονα RAAS, ενώ η κατακράτηση νατρίου που προκαλούν αμβλύνει τη δράση των διουρητικών⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. Μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας έδειξε ότι το 3% των ασθενών που χρησιμοποίησαν ΜΣΑΦ ανέπτυξαν μέση συστολική πίεση 3 mmHg πάνω από την αρχική τιμή, μετά από 4 μήνες⁽⁷¹⁾. Η αύξηση αυτή αν και αριθμητικά μικρή έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο⁽⁷²⁾. Ασθενείς με υποκείμενη υπέρταση και ταυτόχρονη κατακράτηση νατρίου διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υπέρτασης με ΜΣΑΦ (Πίν. 3). Μία μετα-ανάλυση που περιέλαβε πάνω από 1.200 ασθενείς, έδειξε ότι τα ΜΣΑΦ αύξησαν την αρτηριακή πίεση κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενη υπέρταση⁽⁶⁶⁾ συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με αποτελεσματική αντιυπερτασική θεραπεία⁽⁶⁷⁾. Ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, με διαβήτη και ΧΝΝ φαίνεται επίσης να είναι σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της υπέρτασης με ΜΣΑΦ⁽⁷³⁾.

3.5. Οξεία διάμεση νεφρίτιδα και σπειραματονεφρίτιδες

Τα ΜΣΑΦ προκαλούν νεφρική βλάβη και μέσω ιδιοσυγκρασιακών αντιδράσεων, όπως η οξεία διάμεση νεφρίτιδα (ΟΔΝ). Αυτή μπορεί να συμβεί, εν μέρει, λόγω της μετατόπισης του αραχιδονικού οξέος από την οδό της

κυκλοξυγενάσης προς την οδό της λιποξυγενάσης, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών λευκοτριενίων⁽⁶⁹⁾. Τα ΜΣΑΦ εμφανίζουν μεν 2πλάσιο κίνδυνο για ΟΔΝ, αλλά ο απόλυτος κίνδυνος είναι πολύ μικρός⁽⁷⁴⁾. Η πρωτεϊνουρία και το νεφρωσικό σύνδρομο που οφείλονται, είτε σε μεμβρανώδη νεφροπάθεια, είτε σε νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων είναι άλλες καθιερωμένες αλλά πιο σπάνιες επιπλοκές των ΜΣΑΦ, που μπορεί να εμφανιστούν μόνες τους ή μαζί με ΟΔΝ⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Αυτές οι σπειραματοπάθειες εμφανίζονται εβδομάδες έως μήνες μετά την αρχική έκθεση σε ΜΣΑΦ^(5,78).

3.6. Επίδραση στην εξέλιξη της ΧΝΝ

Υπάρχει άφθονη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των ΜΣΑΦ στην εξέλιξη της ΧΝΝ, η οποία δυστυχώς δεν παρέχει σαφή συμπεράσματα. Αρκετές πρώιμες μελέτες έχουν καταγράψει σαφή σχέση μεταξύ χρήσης ΜΣΑΦ και εξέλιξης ΧΝΝ^(29,30,79-81). Οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν πολλά μεθοδολογικά σφάλματα μεροληψίας όπως recall bias και protopathic bias.

Μία προοπτική μελέτη παρατήρησης 10.184 ατόμων ηλικίας άνω από 65 ετών με GFR >60 ml/min/1,73 m² έδειξε ότι οι χρήστες ΜΣΑΦ είχαν μία μικρή αλλά σημαντική αύξηση του κινδύνου για ταχύτερη επιδείνωση της ΧΝΝ σε σύγκριση με μη χρήστες⁽⁸²⁾. Στην ομάδα ασθενών με GFR <60 ml/min/1,73 m² δεν βρέθηκε τέτοια συσχέτιση, αλλά η ομάδα αυτή ήταν μικρή και δεν υπήρχε ανάλογη στατιστική ισχύς για να φανεί η διαφορά.

Μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας 3 ετών εξέτασε την επίδραση των ΜΣΑΦ σελεκοξίμη (celecoxib), ναπροξένη (naproxen) και ιβουπροφαίνη (ibuprofen) σε πάνω από 24.000 ασθενείς με αρθρίτιδα και πρώιμη ΧΝΝ ή χωρίς ΧΝΝ. Η μελέτη αυτή έδειξε χαμηλή επίπτωση βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας νεφρικής βλάβης με τα φάρμακα αυτά⁽⁸³⁾. Ωστόσο το ποσοστό διακοπής των ΜΣΑΦ ήταν 70% κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Άλλη αναδρομική μελέτη σε 2.000 ασθενείς που λάμβαναν ιβουπροφαίνη και 4.000 ασθενείς που λάμβαναν ακεταμινοφαίνη έδειξε ότι η ηλικία άνω των 65 ετών και η παρουσία στεφανιαίας νόσου (αλλά όχι η παρουσία ΧΝΝ), ήταν παράγοντες κινδύνου για μακροπρόθεσμη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στην ομάδα της ιβουπροφαίνης⁽⁸⁴⁾. Άρα με βάση τη μελέτη αυτή επιτρέπεται να χορηγούνται ΜΣΑΦ σε νεαρότερους ασθενείς

χωρίς στεφανιαία νόσο, ακόμη κι αν έχουν ήπια ΧΝΝ. Παρομοίως, σε άλλη προοπτική μελέτη σε 4.000 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν υπήρξε διαφορά στη μεταβολή του GFR ανάμεσα στους χρήστες ΜΣΑΦ και στους μη χρήστες για τα στάδια ΧΝΝ 1 έως 3. Για σοβαρότερα στάδια όμως υπήρξε ταχύτερη μείωση του GFR σε χρήστες των ΜΣΑΦ⁽⁸⁵⁾.

Ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενος. Μία μετα-ανάλυση που εξέτασε το θέμα αυτό δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της ήπιας-μέτριας ΧΝΝ με κανονικές δόσεις ΜΣΑΦ⁽⁸⁶⁾. Υπήρξε όμως αυξημένος κίνδυνος σε ασθενείς που έλαβαν μεγάλες δόσεις⁽⁸⁶⁾. Παρομοίως σε μελέτη Αμερικανών στρατιωτών χωρίς ΧΝΝ, υπήρξε 20% μεγαλύτερος κίνδυνος εξέλιξης σε ΧΝΝ σε άτομα που λάμβαναν πάνω από 7 δόσεις (κατά WHO) ΜΣΑΦ το μήνα, σε σχέση μ' εκείνους που δεν έλαβαν ΜΣΑΦ⁽⁸⁷⁾.

Συνοψίζοντας, ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ μετά από λήψη ΜΣΑΦ είναι μικρός, αλλά όχι αμελητέος, σχετίζεται με τη συνολική αθροιστική δόση και είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με προχωρημένη ηλικία, προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ και στεφανιαία νόσο⁽⁸⁸⁻⁸⁹⁾.

4. Συστάσεις για τη χορήγηση ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ΧΝΝ

Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1 και 2 μπορούν να χορηγηθούν κανονικές δόσεις ΜΣΑΦ για πέντε ημέρες και η παρακολούθηση είναι ίδια με εκείνη του γενικού πληθυσμού. Χορήγηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θα πρέπει να εξατομικεύονται και να γίνεται μόνο σε ασθενείς που δεν έχουν τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου του Πίνακα 3, ασθενείς που κατανοούν τις πιθανές επιπλοκές και παρενέργειες και έχουν σωστή παρακολούθηση.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 χορηγούνται μικρότερες δόσεις ΜΣΑΦ (μισή δόση) για σύντομο χρονικό διάστημα (έως 5 μέρες) με τακτική παρακολούθηση και μόνο σε εκείνους χωρίς παράγοντες κινδύνου ή εφόσον έχουν αντιμετωπιστεί και ελαχιστοποιηθεί οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου (λ.χ. υπερογκαιμία, υπερκαλιαιμία και υπέρταση). Επίσης επιλέγονται τα ΜΣΑΦ με το μικρότερο χρόνο δράσης (λ.χ. δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, μεφαιναμικό με $t_{1/2}=1-2$ ώρες) αυξάνοντας τα μεσοδιαστήματα χορήγησης, λαμβάνοντας υπόψιν τη μειωμένη κάθαρσή τους επί ΧΝΝ.

Σε ασθενείς με στάδιο 4 και 5 ΧΝΝ θα πρέπει να αποφεύγονται τα

ΜΣΑΦ, καθώς υπάρχουν πάντοτε συννοσηρότητες (υπέρταση, ΣΚΑ, υπερκαλιαιμία, υπερογκαιμία, ΝΣΟ-4) που μπορεί να επιδεινωθούν επικίνδυνα. Η απόφαση να χορηγηθούν ΜΣΑΦ σε μεταμοσχευμένους πρέπει να εξαικικεύεται με βάση τον GFR, τις συννοσηρότητες και τα φάρμακα που λαμβάνουν, καθώς οι αναστολείς καλσινευρίνης μειώνουν από μόνοι τους τα επίπεδα των PGs, καταργούν την αυτορρύθμιση του νεφρού και αυξάνουν πολλαπλασιαστικά τον κίνδυνο επιπλοκών από τα ΜΣΑΦ⁽⁹⁰⁻⁹³⁾. Τοπικά σκευάσματα και αλοιφές ΜΣΑΦ έχουν ελάχιστη συστηματική απορρόφηση (μέγιστα επίπεδα στο 1,5% σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμα και στο στάδιο 5 ΧΝΝ.

5. Συμπεράσματα

Τα ΜΣΑΦ σχετίζονται με σημαντικές παρενέργειες από τους νεφρούς και την καρδιά όποτε θα πρέπει πάντοτε να ζυγίζεται το πιθανό κόστος σε σχέση με το όφελος από τη μείωση του πόνου και της φλεγμονής. Η εκτίμηση του κινδύνου γίνεται εξατομικευμένα με βάση την ηλικία, το στάδιο της ΧΝΝ, τις συννοσηρότητες και τα συγχορηγούμενα φάρμακα. Αν και ιστορικά υπάρχει απαγόρευση χορήγησης σε ασθενείς με ΧΝΝ, ωστόσο φαίνεται ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί με άλλα αναλγητικά σε επιλεγμένους ασθενείς με ήπια ΧΝΝ και χωρίς παράγοντες κινδύνου για ανεπιθύμητα συμβάματα.

6. Βιβλιογραφία

1. Wu J, Ginsberg JS, Zhan M, et al. Chronic pain and analgesic use in CKD: implications for patient safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 435-442.
2. Bilge U, Sahin G, Unluoglu I, Ipek M, Durdu M, Keskin A. Inappropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other drugs in chronic kidney disease patients without renal replacement therapy. *Ren Fail* 2013; 35: 906-910.
3. Koncicki HM, Unruh M, Schell JO. Pain management in CKD: a guide for nephrology providers. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 451-460.
4. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Cri-

teria© for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 674-694.

5. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310: 563-572.

6. Nath KA, Chmielewski DH, Hostetter TH. Regulatory role of prostanooids in glomerular microcirculation of remnant nephrons. *Am J Physiol* 1987; 252: F829-F837.

7. Hull S, Mathur R, Dreyer G, Yaqoob MM. Evaluating ethnic differences in the prescription of NSAIDs for chronic kidney disease: a cross-sectional survey of patients in general practice. *Br J Gen Pract* 2014; 64: e448-e455.

8. Patel K, Diamantidis C, Zhan M, et al. Influence of creatinine versus glomerular filtration rate on non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2012; 36 :19-26.

9. Davison SN. Clinical pharmacology considerations in pain management in patients with advanced kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 917-931.

10. Zhan M, St Peter WL, Doerfler RM, et al. Patterns of NSAIDs use and their association with other analgesic use in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1778-1786.

11. Eras J, Perazella MA. NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? *Am J Med Sci* 2001; 321: 181-190.

12. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging* 2019; 36: 15-24.

13. Hao CM, K€omhoff M, Guan Y, Redha R, Breyer MD. Selective targeting of cyclooxygenase-2 reveals its role in renal medullary interstitial cell survival. *Am J Physiol* 1999; 277: F352-F359.

14. Nørregaard R, Kwon T-H, Frøkiær J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E₂ in the kidney. *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34: 194-200.

15. Ferreri NR, Escalante BA, Zhao Y, An SJ, McGiff JC. Angiotensin II induces TNF production by the thick ascending limb: functional implications. *Am J Physiol* 1998; 274: F148-F155.

16. Ferreri NR, An SJ, McGiff JC. Cyclooxygenase-2 expression and function in the medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1999; 277:

F360-F368.

17. Ohnaka K, Numaguchi K, Yamakawa T, Inagami T. Induction of cyclooxygenase-2 by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2000; 35: 68-75.

18. Kester M, Coroneos E, Thomas PJ, Dunn MJ. Endothelin stimulates prostaglandin endoperoxide synthase-2 mRNA expression and protein synthesis through a tyrosine kinase-signaling pathway in rat mesangial cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 22574-22580.

19. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003; 253: 643-652.

20. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992; 263: F181-F191.

21. Palmer BF, Henrich WL. Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995; 15: 214-227.

22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.

23. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 713-735.

24. Launay-Vacher V, Karie S, Fau J-B, Izzedine H, Deray G. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. *J Pain* 2005; 6: 137-148.

25. Bennett WM, DeBroe ME. Analgesic nephropathy-a preventable renal disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1269-1271.

26. Sriperumbuduri S, Hiremath S. The case for cautious consumption: NSAIDs in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019; 28: 163-170.

27. Gertz BJ, Krupa D, Bolognese JA, Sperling RS, Reicin A. A comparison of adverse renovascular experiences among osteoarthritis patients treated with rofecoxib and comparator non-selective non-steroidal anti-inflammatory agents. *Curr Med Res Opin* 2002; 18 :82-91.

28. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987; 32: 1-12.

29. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Analgesic use and change

in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 234-244.

30. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1519-1524.

31. Agodoa LY, Francis ME, Eggers PW. Association of analgesic use with prevalence of albuminuria and reduced GFR in US adults. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 573-583.

32. Perazella MA, Buller GK. Can ibuprofen cause acute renal failure in a normal individual? A case of acute overdose. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 600-602.

33. Brewster UC, Perazella MA. Acute tubulointerstitial nephritis associated with celecoxib. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(4): 1017-1918.

34. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 111: 64-67.

35. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18: 256.

36. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 1999; 107: 65-70.

37. Lipman GS, Shea K, Christensen M, et al. Ibuprofen versus placebo effect on acute kidney injury in ultramarathons: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2017; 34: 637-642.

38. Blackshear JL, Davidman M, Stillman MT. Identification of risk for renal insufficiency from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1130-1134.

39. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151(5): 488-496.

40. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int* 2015; 88: 396-403.

41. Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1145-1154.

42. Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, et al. Frequency and associations of prescription nonsteroidal anti-inflammatory drug use among patients with a musculoskeletal disorder and hypertension, heart failure, or chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 1516-1525.

43. Joseph Hwang Y, Shariff SZ, Gandhi S, et al. Validity of the International Classification of Diseases, Tenth Revision code for acute kidney injury in elderly patients at presentation to the emergency department and at hospital admission. *BMJ Open* 2012; 2: e001821.

44. Fleet JL, Shariff SZ, Gandhi S, Weir MA, Jain AK, Garg AX. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ Open* 2012; 2: e002011.

45. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case control study. *BMJ* 2013; 346: e8525.

46. Cheng HF, Wang JL, Zhang MZ, et al. Angiotensin II attenuates renal cortical cyclooxygenase-2 expression. *J Clin Invest* 1999; 103: 953-961.

47. Chiasson JM, Fominaya CE, Gebregziabher M, Taber DJ. Long-term assessment of NSAID prescriptions and potential nephrotoxicity risk in adult kidney transplant recipients. *Transplantation* 2019; 103: 2675-2681.

48. Delzer LM, Golightly LK, Kiser TH, Biggins SW, Lewis VJ, Kim II. Calcineurin inhibitor and nonsteroidal anti-inflammatory drug interaction: implications of changes in renal function associated with concurrent use. *J Clin Pharmacol* 2018; 58: 1443-1451.

49. Curtis E, Fuggle N, Shaw S, et al. Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019; 36: 25-44.

50. McGettigan P, Han P, Jones L, Whitaker D, Henry D. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and congestive heart failure: differences be-

tween new and recurrent cases. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 927-934.

51. Hudson M, Rahme E, Richard H, Pilote L. Risk of congestive heart failure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? *Arthritis Rheum* 2007; 57: 516-523.

52. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i4857.

53. Soi V, Yee J. Sodium homeostasis in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24: 325-331.

54. Perazella MA. COX-2 selective inhibitors: analysis of the renal effects. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1: 53-64.

55. Kim S, Joo KW. Electrolyte and acid-base disturbances associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Electrolyte Blood Press* 2007; 5: 116-125.

56. Wharam PC, Speedy DB, Noakes TD, Thompson JMD, Reid SA, Holtzhausen L-M. NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 618-622.

57. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1106-1111.

58. Roche C, Ragot C, Moalic J-L, Simon F, Oliver M. Ibuprofen can induce syndrome of inappropriate diuresis in healthy young patients. *Case Rep Med* 2013; 2013: 167267.

59. Artom N, Oddo S, Pende A, Ottonello L, Giusti M, Dallegri F. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and ibuprofen, a rare association to be considered: role of tolvaptan. *Case Rep Endocrinol* 2013; 2013: 818259.

60. 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.

61. Jacob P, Dow C, Lasker SS, Drake WM, Chowdhury TA. Hyponatraemia in primary care. *BMJ*. 2019;365:l1774. 62. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000; 109: 307-314.

62. Ling BN, Webster CL, Eaton DC. Eicosanoids modulate apical Ca²⁺-dependent K⁺ channels in cultured rabbit principal cells. *Am J Physiol* 1992; 263(1): F116-F126.

63. Lafrance J-P, Miller DR. Dispensed selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of moderate to severe hyperkalemia: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 :82-89.

64. Michel A, Martín-Perez M, Ruigomez A, García Rodríguez LA. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 205-213.

65. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.

66. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121(4): 289-300.

67. Kalafutova S, Juraskova B, Vlcek J. The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 993-1000.

68. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106(5B): 13S-24S.

69. Pavlicevic I, Kuzmanic M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15(3): e372-e382.

70. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 3282-3292.

71. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.

72. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflamma-

tory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens* 2006; 24: 1457-1469.

73. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1155-1172.

74. Nawaz FA, Larsen CP, Troxell ML. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 1012-1017.

75. Merida E, Praga M. NSAIDs and nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1280-1282.

76. Bakhriansyah M, Souverein PC, van den Hoogen MWF, de Boer A, Klungel OH. Risk of nephrotic syndrome for nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1355-1362.

77. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31 :588-598.

78. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675-1679.

79. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115:165-172.

80. Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; 286: 315-321.

81. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; 120: 280. e1-e7.

82. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2519-2529.

83. Murray MD, Craig Brater D, Tierney WM, Hui SL, McDonald CJ. Ibuprofen-associated renal impairment in a large general internal medicine practice. *Am J Med Sci* 1990; 299: 222-229.

84. Møller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 718-723.

85. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 2013; 30: 247-255.

86. Nelson DA, Marks ES, Deuster PA, O'Connor FG, Kurina LM. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drug prescriptions with kidney disease among active young and middle-aged adults. *JAMA Network Open* 2019; 2:e187896.

87. Pham PC, Khaing K, Sievers TM, et al. 2017 Update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017; 10: 688-697.

88. Perazella MA, Buller GK. NSAID nephrotoxicity revisited: acute renal failure due to parenteral ketorolac. *South Med J* 1993; 86: 1421-1424.

89. McPherson ML, Cimino NM. Topical NSAID formulations. *Pain Med* 2013; 14(suppl 1): S35-S39.

90. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AAM, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 2009; 143: 238-245.

91. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (Pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 2002-2012.

92. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis* 2020; 76(4): 546-557.

Ερωτήσεις

1. Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρής υπερκαλιαιμίας από ΜΣΑΦ περιλαμβάνουν:

- α) Ένα προηγούμενο επεισόδιο υπερκαλιαιμίας;
- β) Νοσηλεία τον προηγούμενο μήνα;
- γ) Παρουσία διαβήτη;
- δ) Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια;
- ε) Προηγούμενο επεισόδιο ONB;
- ζ) Όλα τα παραπάνω;

2. Ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ μετά από λήψη ΜΣΑΦ σχετίζεται με όλα τα παρακάτω εκτός από:

- α) Με τη συνολική αθροιστική δόση;
- β) Είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με προχωρημένη ηλικία;
- γ) Είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ;
- δ) Είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο;
- ε) Με το είδος του ΜΣΑΦ;

3. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος:

- α) Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1 και 2 μπορούν να χορηγηθούν κανονικές δόσεις ΜΣΑΦ για πέντε ημέρες και η παρακολούθηση είναι ίδια με εκείνη του γενικού πληθυσμού;
- β) Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 χορηγούνται μικρότερες δόσεις ΜΣΑΦ (μισή δόση) για σύντομο χρονικό διάστημα (έως 5 μέρες) με τακτική παρακολούθηση και μόνο σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου ή εφόσον έχουν αντιμετωπιστεί και ελαχιστοποιηθεί οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου (λ.χ. υπερογκαιμία, υπερκαλιαιμία και υπέρταση);
- γ) Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 μπορούμε να χορηγήσουμε υπό προϋποθέσεις ΜΣΑΦ με βραχύ χρόνο ημιζωής;
- δ) Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3, δεν μπορούμε να χορηγήσουμε ΜΣΑΦ;
- ε) Σε ασθενείς με στάδιο 4 και 5 ΧΝΝ θα πρέπει να αποφεύγονται τα ΜΣΑΦ, καθώς υπάρχουν πάντοτε συννοσηρότητες (υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερκαλιαιμία, υπερογκαιμία, ΝΣΟ-4) που μπορεί να επιδεινωθούν επικίνδυνα;

4. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος:

- α) Η αύξηση του κινδύνου νοσηλείας εξαιτίας επιδείνωσης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας μετά από ΜΣΑΦ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη;
- β) Η ΧΝΝ θεωρείται κατάσταση «εξαρτώμενη από προσταγλανδίνες», γεγονός που καθιστά τη χρήση ΜΣΑΦ δυνητικά πιο επικίνδυνη;
- γ) Η έκφραση της COX2 αυξάνεται στους νεφρούς των ζώων ως απάντηση στη μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος και τη συνοδό αύξηση της κυκλοφορούσας αγγειοτενσίνης II;
- δ) Η αναστολή της παραγωγής λευκοτριενίων από τα ΜΣΑΦ είναι πιθανά η σημαντικότερη αιτία της νεφροτοξικότητας των φαρμάκων αυτών;
- ε) Η αναστολή της COX2 από τα ΜΣΑΦ είναι πιθανά η σημαντικότερη αιτία της νεφροτοξικότητας των φαρμάκων αυτών;

5. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό:

- α) Η συχνότερη αιτία επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας από ΜΣΑΦ είναι η πρόκληση οξείας διάμεσης νεφρίτιδας;
- β) Τα ΜΣΑΦ δεν προκαλούν υπερκαλιαιμία;
- γ) Τα ΜΣΑΦ προκαλούν υπερνατριαιμία;
- δ) Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη δράση της βαζοπρεσσίνης;
- ε) Τα ΜΣΑΦ ενισχύουν τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης;

Απαντήσεις

- 1. ζ
- 2. ε
- 3. δ
- 4. δ
- 5. ε

Η σημασία του ισοζυγίου του νατρίου σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Μεϊμαρίδου Δάφνη-Μαρία,
 Νεφρολόγος, Διευθύντρια νεφρολογίας,
 Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, ΓΝ Κιλκίς

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ρύθμιση ισοζυγίου νατρίου-ύδατος
3. Υπονατριαιμία σε ΑΕΕ
 - 3.1. Μηχανισμοί προσαρμογής του εγκεφάλου στην υπονατριαιμία
 - 3.2. ΑΕΕ και υπονατριαιμία
 - 3.2.1. Αιτιολογία υπονατριαιμίας σε ΑΕΕ
 - 3.2.2. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)
 - 3.2.3. Σύνδρομο κεντρικής απώλειας άλατος (CSWS)
 - 3.2.4. Διαφορική διάγνωση των δύο συνδρόμων
 - 3.2.5. Θεραπεία υπονατριαιμίας σε ασθενείς με ΑΕΕ
4. Υπερνατριαιμία σε ΑΕΕ
 - 4.1. Αιτιολογία υπερνατριαιμίας σε ΑΕΕ
 - 4.2. Κεντρογενής άποιος διαβήτης (CDI)
 - 4.2.1. Διάγνωση CDI σε ασθενείς με ΑΕΕ
 - 4.2.2. Θεραπεία CDI σε ασθενείς με ΑΕΕ
5. Συμπεράσματα
6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί σημαντική αιτία θανάτου και μακροχρόνιας ανικανότητας, με επιβάρυνση σε κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο Παγκοσμίως. Είναι μία επείγουσα κατάσταση που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης

- Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές αποτελούν παράγοντες, που σχετίζονται με την εμφάνιση, αλλά και την έκβαση των ΑΕΕ. Πιο συχνά παρατηρούνται οι δυσνατριαιμίες, που μπορούν να οδηγήσουν σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων με νευρολογική πρωτίστως σημειολογία, η οποία είναι δύσκολο να αποδοθεί στις διαταραχές του νατρίου-ύδατος ή/και στο ΑΕΕ

- Η εκδήλωση δυσνατριαιμιών σε ασθενείς με ΑΕΕ, συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και χειρότερη έκβαση των ασθενών, τόσο βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα

- Η υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή. Η συμπτωματολογία οφείλεται στο οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων και μιμείται την κλινική εικόνα του ΑΕΕ

- Οι κυριότερες αιτίες υπονατριαιμίας σε ασθενείς με AEE είναι το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), το σύνδρομο της κεντρικής απώλειας άλατος (CSWS) και η χορήγηση υπότονων διαλυμάτων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας

- Τα δύο σύνδρομα εμφανίζουν παρόμοια κλινικο-εργαστηριακή εικόνα, πρέπει όμως να γίνεται διαφορική διάγνωση μεταξύ τους, επειδή η θεραπεία της υπονατριαιμίας διαφέρει

- Το SIADH προκαλεί ευογκαιμική (ή ήπια υπερογκαιμική) υπονατριαιμία, κυρίως μετά από ισχαιμικά AEE. Βασική θεραπευτική επιλογή της υπονατριαιμίας σε SIADH, αποτελεί η στέρση ύδατος (που πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας οφειλόμενες σε CSWS, επειδή μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της υπονατριαιμίας, αγγειοσύσπαση ή έμφρακτο)

- Το CSWS συνοδεύεται από υπογκαιμική υπονατριαιμία μετά από ένα αιμορραγικό συνήθως AEE (λ.χ. μετά από μη τραυματική υπαραχνοειδή αιμορραγία). Θεραπευτική επιλογή εδώ, αποτελεί η χορήγηση ισότονου ή/και υπέρτονου διαλύματος NaCl

- Η ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων και απομυελινωτικές βλάβες του ΚΝΣ (σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης), που ενδέχεται να εξελιχθεί σε κώμα και θάνατο

- Η υπερνατριαιμία που παρατηρείται μετά από ένα AEE, συνήθως είναι το αποτέλεσμα ανάπτυξης κεντρογενούς άποιου διαβήτη (CDI), ανεπαρκούς λήψης νερού σε ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης, χορήγησης υπέρτονων νατριούχων διαλυμάτων ή καταστολής του αισθήματος της δίψας

- Η διαχείριση των ασθενών με CDI, αποσκοπεί στην αποκατάσταση, τόσο του ελλείμματος του ύδατος, όσο και των επιπέδων της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) με εξωγενή χορήγησή της

- Η ταχεία διόρθωση της υπερνατριαιμίας μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές διαταραχές, όπως εγκεφαλικό οίδημα, επιληπτικές κρίσεις, μόνιμες νευρολογικές βλάβες και θάνατο

- Προς το παρόν δεν υπάρχουν Κατευθυντήριες Οδηγίες στη διαχείριση των δυσνατριαιμιών που εμφανίζονται σε ασθενείς με AEE. Σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση του ισοζυγίου του νατρίου παίζει η αιτιολογία, η βαρύτητα καθώς και η ταχύτητα εγκατάστασης της ηλεκτρολυτικής διαταραχής

- Οι θεράποντες γιατροί θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι, τόσο στην έγκαιρη διαπίστωση, όσο και στην άμεση (βάσει της αιτιολογίας) αντιμετώπιση των διαταραχών του ισοζυγίου του νατρίου σε ασθενείς με AEE

1. Εισαγωγή

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο. Ορίζεται ως το αιφνίδιας έναρξης και ταχείας εξέλιξης εστιακό ή γενικευμένο νευρολογικό έλλειμμα, που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες ή οδηγεί στο θάνατο και είναι αγγειακής αιτιολογίας¹. Η πλειονότητα των περιστατικών αφορά κυρίως τις ηλικίες άνω των 60 ετών, γεγονός που

καθιστά το ΑΕΕ σοβαρό Παγκόσμιο πρόβλημα λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Αποτελεί την 3^η αιτία θανάτου στις Δυτικές κοινωνίες (μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο) και την 1^η αιτία αιφνίδιας και μακροχρόνιας ανικανότητας, με σημαντική επιβάρυνση σε Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο. Θεωρείται επίσης η δεύτερη πιο συχνή αιτία άνοιας, η πρώτη επιληψίας σε ηλικιωμένα άτομα, ενώ αποτελεί και σύνθητες αίτιο κατάθλιψης². Αν και το ποσοστό θνητότητας έχει μειωθεί τις τελευταίες δύο 10ετίες στον ανεπτυγμένο κόσμο (λόγω της σημαντικής προόδου στην αντιμετώπιση των ΑΕΕ), η Παγκόσμια επίπτωση αυξάνεται, με τη μεγαλύτερη εμφάνιση στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανέφερε ότι κάθε χρόνο συμβαίνουν περίπου 15 εκατ. νέα ΑΕΕ, εκ των οποίων 5 εκατ. είναι θανατηφόρα και 5 εκατ. οδηγούν σε μόνιμη αναπηρία³.

Τα ΑΕΕ ανάλογα με την παθογένειά τους διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τα ισχαιμικά, που αποτελούν το 90% περίπου και τα αιμορραγικά (10%). Η βαρύτητα εξαρτάται από την περιοχή που προσβλήθηκε, την έκταση της βλάβης και τη διάρκειά τους. Αποτελούν επείγουσες καταστάσεις και πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα, καθώς «ο χρόνος είναι εγκέφαλος» (the time is brain) και καθορίζει την εγκεφαλική βλάβη και το υπολειπόμενο έλλειμμα. Επομένως, ο έγκαιρος εντοπισμός και ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου (λ.χ. ηλεκτρολυτικές διαταραχές) που σχετίζονται με την εμφάνιση και την έκβαση των ΑΕΕ, είναι εξαιρετικά σημαντικός για τη δευτερογενή πρόληψή τους.

Αν και ο νεφρός είναι το κύριο όργανο που καθορίζει τη συγκέντρωση του νατρίου, ο εγκέφαλος υφίσταται τις περισσότερες συνέπειες από τις διαταραχές του. Το ΑΕΕ είναι μία επείγουσα κατάσταση που απαιτεί γρήγορη αξιολόγηση, διάγνωση και θεραπεία. Οι δυσνατριαιμίες (υπο- και υπερ-νατριαιμία), λόγω του πρωτεύοντα ρόλου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) στη ρύθμιση του ισοζυγίου νατρίου και ύδατος στον οργανισμό, διαπιστώνονται πολύ συχνά, περίπου στο 50% των ασθενών που έχουν υποστεί ένα ΑΕΕ⁴. Μπορεί να οδηγήσουν σ' ένα ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων, από ήπια έως σοβαρά ή ακόμη και απειλητικών για τη ζωή. Η βαρύτητα της συμπτωματολογίας των διαταραχών του νατρίου εξαρτάται κυρίως από την ταχύτητα εγκατάστασης, αλλά και από το πώς και πόσο γρήγορα αντιμετωπίζεται. Περιλαμβάνει πρωτίστως νευρολογική σημειολογία που είναι δύσκολο να αποδοθεί στις διαταραχές του νατρίου ή/

και στο ΑΕΕ. Οι δυσνατριαιμίες σε ασθενείς με ΑΕΕ σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο⁵.

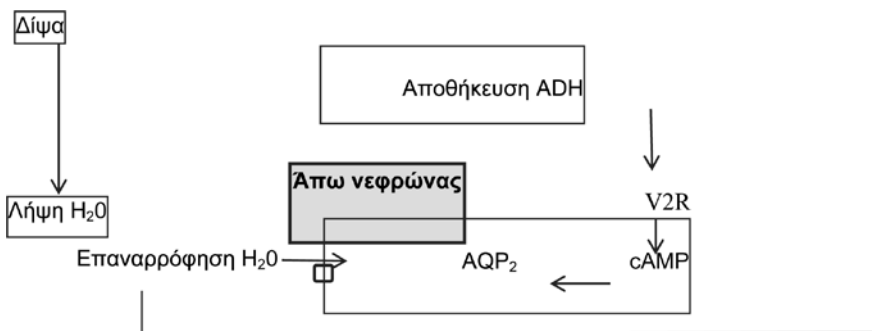
Στα κεφάλαια που ακολουθούν, παρατίθενται δεδομένα που αφορούν την παθοφυσιολογία, τη διάγνωση και τις στρατηγικές διαχείρισης της υπο- και υπερ-νατριαιμίας ασθενών με ΑΕΕ και τονίζεται η σημασία της έγκαιρης και στοχευμένης διαχείρισης του ισοζυγίου νατρίου και ύδατος στους ασθενείς αυτούς.

2. Ρύθμιση ισοζυγίου νατρίου-ύδατος

Για να γίνει ευχερέστερη η κατανόηση των μηχανισμών πρόκλησης της υπο- και υπερ-νατριαιμίας, κρίθηκε αναγκαίο να παρατεθούν ορισμένα στοιχεία που αφορούν τη φυσιολογία του ύδατος και του νατρίου. Όπως είναι γνωστό, οι διαταραχές του νατρίου αποτελούν κυρίως διαταραχές του ισοζυγίου του ύδατος. Τα επίπεδα νατρίου στον ορό διατηρούνται φυσιολογικά εντός σχετικά στενού εύρους (135-145 mEq/L), παρά τις καθημερινές διακυμάνσεις στην πρόσληψη άλατος και ύδατος. Το νάτριο είναι το κύριο ωσμωτικά δραστικό εξωκυττάριο ιόν (κύριος ρυθμιστής της ωσμωτικότητας του ορού) και η συγκέντρωσή του είναι δείκτης του ενδοκυττάριου όγκου. Όταν η συγκέντρωση του νατρίου μεταβάλλεται στον εξωκυττάριο χώρο, το ύδωρ μετακινείται εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης, προκειμένου να διατηρήσει την ωσμωτική ισορροπία σταθερή μεταξύ του ενδο- και εξω-κυττάριου χώρου. Επομένως, η υπονατριαιμία ανεξαρτήτως αιτιολογίας οδηγεί σε κυτταρικό οίδημα, ενώ η υπερνατριαιμία σε συρρίκνωση των κυττάρων. Στον εγκέφαλο, οι διαταραχές του κυτταρικού όγκου δεν γίνονται λειτουργικά ανεκτές (το οστέινο περίβλημα εμποδίζει το οίδημα των κυττάρων σε υπονατριαιμία). Η συμπτωματολογία εξαρτάται από τη βαρύτητα της διαταραχής (συγκέντρωση νατρίου ορού), την ταχύτητα εγκατάστασης, αλλά και την αιτία που την προκάλεσε.

Η ρύθμιση της ωσμωτικότητας του ορού επιτυγχάνεται μέσω της αλληλεπίδρασης της έκκρισης και δράσης της αργινίνης-βαζοπρεσίνης (arginine-vasopressin-AVP) ή αλλιώς αντιδιουρητικής ορμόνης (antidiuretic hormone-ADH) και του αισθήματος της δίψας⁶. Η ADH συντίθεται στα κύτταρα του υπεροπτικού (supraoptic nucleus-PVN) και παρακοιλιακού πυρήνα (paraventricular nucleus-PVN) του υποθαλάμου και αποθηκεύεται σε κυστίδια στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Η έκκριση της ADH μπορεί να

προκληθεί από ωσμωτικά και μη ερεθίσματα. Οι μεταβολές της ωσμωτικότητας (ωσμωτικό ερέθισμα μετά από διέγερση των ωσμωϋποδοχέων και του κέντρου της δίψας) και οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και του όγκου αίματος (μη ωσμωτικό ερέθισμα μετά από διέγερση των τασεοϋποδοχέων), αποτελούν το κύριο ερέθισμα για την έκκριση της ADH. Άλλα μη ωσμωτικά ερεθίσματα έκκρισης ADH αποτελούν οι καταστάσεις stress (πόνος, τραύμα, επεμβάσεις), η ναυτία και ορισμένα φάρμακα (οπιούχα, βαρβιτουρικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, καρβαμαζεπίνη κ.ά). Η ADH δρα στα άπια και αθροιστικά σωληνάκια του νεφρού, όπου, μετά από σύνδεσή της με ειδικούς υποδοχείς (V_2 -Reseptors- V_2R), ακολουθεί αυξημένη έκφραση διαύλων ύδατος (AQP2) στην πλαγιοβασική επιφάνεια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και επιτυγχάνεται η αύξηση της διαβατότητας του σωληναριακού επιθηλίου στο ύδωρ. Προϋπόθεση της δράσης της ADH, είναι η διαφορά της ωσμωτικότητας μεταξύ σωληναρίων και διαμέσου χώρου του νεφρού (υπεροσμωτικότητα του μυελού). Ταυτόχρονα, διεγείρεται το κέντρο της δίψας που βρίσκεται στον υποθάλαμο (από ωσμωτικά ή μη ερεθίσματα)⁸. Έτσι, ο περιορισμός της νεφρικής αποβολής του ύδατος μέσω της ADH και το αίσθημα της δίψας επιφέρουν τελικά ισορροπία της ωσμωτικότητας του ορού. Οι δύο αυτές λειτουργίες (έκκριση ADH και αίσθημα δίψας) είναι πολύ ευαίσθητες και ενεργοποιούνται σε πολύ μικρές μεταβολές του ισοζυγίου του ύδατος. Μία μεταβολή της ωσμωτικότητας ακόμη και 2% είναι αρκετή ώστε να ενεργοποιηθούν αυτές οι λειτουργίες (Εικ. 1)⁹.



Εικόνα 1: Ο ρόλος της ADH στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος (τροποποιημένο από βιβλ. 9)

Σε ασθενείς με νόσους του ΚΝΣ, όπως μετά από ένα ΑΕΕ, οι διαταρα-

χές της έκκρισης της ADH (λ.χ. εξαιτίας βλάβης του υποθαλάμου, stress, πόνου, χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής), η αδυναμία πρόσληψης νερού (λ.χ. σε κωματώδη κατάσταση), το μειωμένο αίσθημα δίψας και η λανθασμένη ιατρική εκτίμηση χορήγησης υγρών (λ.χ. υπότονα διαλύματα), καθιστούν τους ασθενείς ιδιαίτερα επιρρεπείς στην ανάπτυξη διαταραχών του ισοζυγίου του νατρίου. Είναι σημαντική η κατά το δυνατό, κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού, η εκτίμηση της αιμοδυναμικής κατάστασης (διαπίστωση ευοκαιμίας, υπογκαιμίας ή υπερογκαιμίας) και ο προσδιορισμός της έναρξης της διαταραχής [εάν πρόκειται για οξεία (<48 ώρες) ή χρόνια (≥48 ώρες)]. Απαιτείται προσεκτική λήψη του ιστορικού, φυσική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος ορού και ούρων, καθώς και έλεγχος θυρεοειδικής και επινεφριδικής λειτουργίας).

3. Υπονατριαιμία σε ΑΕΕ

Η υπονατριαιμία (συγκέντρωση νατρίου ορού <135 mEq/L), είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή που παρατηρείται όχι μόνο στο γενικό πληθυσμό αλλά και σε ασθενείς με νόσο του ΚΝΣ και ειδικότερα με ΑΕΕ. Η επίπτωσή της διαφέρει ανάλογα με το είδος του ΑΕΕ: σε ασθενείς με αιμορραγικό ΑΕΕ (λ.χ. μη τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία) κυμαίνεται στο 10-50% των περιπτώσεων¹⁰, ενώ σε ισχαιμικό ΑΕΕ στο 11,6%¹¹ έως και 35%¹². Η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς¹³.

Η υπονατριαιμία προδιαθέτει σε ΑΕΕ¹⁴, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και ως επιπλοκή του. Έχει άλλωστε από καιρό περιγραφεί ως παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ΑΕΕ και καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ)^{14,15}. Τα χαμηλά επίπεδα νατρίου σχετίζονται με υψηλότερη θνητότητα τόσο βραχυπρόθεσμα^{12,15} (εντός 30 ημερών μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή ΑΕΕ), όσο και μακροπρόθεσμα^{12,16} (εντός 3μήνου και 3ετίας) μετά από το πρώτο ΑΕΕ. Παλαιότερες μελέτες συνδέουν την παρατηρούμενη υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή με χειρότερο NIHSS σκορ (National Institute of health stroke scale-κλίμακα που εκτιμά τη βαρύτητα του ΑΕΕ), καθώς και με επιδείνωση του σκορ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, υψηλότερη θνητότητα και φτωχότερη πρόγνωση¹⁶. Επίσης, σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα εκδήλωσης ουρολοιμώξεων¹⁶ και επιληπτικών κρίσεων¹⁷.

3.1. Μηχανισμοί προσαρμογής του εγκεφάλου στην υπονατριαιμία

Η υπονατριαιμία (υποωσμωτικότητα), δημιουργεί μία ωσμωτική κλίση μετακίνησης ύδατος ενδοκυττάρια και κυτταρικό οίδημα. Η αύξηση του ενδοεγκεφαλικού ενδοκυττάριου όγκου έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος (περιοριζόμενο από το οστέινο περίβλημα) και την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Αυτά ευθύνονται και δικαιολογούν τη νευρολογική συμπτωματολογία, η οποία σχετίζεται με τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της υπονατριαιμίας. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση του όγκου του εγκεφάλου ως απάντηση στην υπονατριαιμία δεν είναι η αναμενόμενη. Έτσι, 6 ώρες μετά την έναρξη της υπονατριαιμίας, ο όγκος του εγκεφάλου αυξάνεται κατά 40% της αναμενόμενης και 4 ημέρες μετά παρατηρείται μόλις 0,6% αύξηση¹⁸. Αυτό συμβαίνει επειδή το οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων, κινητοποιεί άμεσα αντιρροπιστικούς μηχανισμούς ρύθμισης του όγκου τους (regulatory volume decrease)¹⁹. Σε πρώτη φάση, παρατηρείται μετακίνηση του ύδατος από τον ενδοκυττάριο χώρο προς το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και μετά στην κυκλοφορία, με τη βοήθεια της υδροστατικής πίεσης. Ταυτόχρονα, εντός λεπτών έως περίπου 3 ωρών από την εγκατάσταση της υπονατριαιμίας, παρατηρείται μία ταχεία εκροή ιόντων νατρίου, καλίου και χλωρίου συνοδευόμενα από ύδωρ, από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Ακολουθεί μία δεύτερη φάση (πιο αργή, έως 48 ώρες) εκροής οργανικών ουσιών (όπως λ.χ. αμινοξέα, πολυαλκοόλες και μεθυλαμίνες)²⁰. Αυτοί οι προστατευτικοί μηχανισμοί της κυτταρικής εξοίδησης, είναι ατελείς στην οξεία υπονατριαιμία (εγκατάσταση υπονατριαιμίας <48 ώρες) και σχεδόν πλήρεις στη χρόνια υπονατριαιμία (εγκατάσταση υπονατριαιμίας για διάστημα >48 ωρών), όπου παρέχεται αρκετός χρόνος για αντιρροπιστική προσαρμογή του εγκεφάλου. Επομένως, από το κριτικό διάστημα των 48 ωρών, που διαχωρίζει τη χρόνια από την οξεία υπονατριαιμία, εξαρτάται η αποτελεσματικότητα προσαρμογής των εγκεφαλικών κυττάρων στην υπονατριαιμία και η παρατηρούμενη συμπτωματολογία.

3.2. ΑΕΕ και υπονατριαιμία

Ο εγκέφαλος είναι ο πλέον δραστήριος μεταβολικά ιστός. Αντιπροσωπεύοντας μόνο το 2% του σωματικού βάρους και καταναλώνει το 15-20% της καρδιακής παροχής για τις μεταβολικές του ανάγκες σε οξυγόνο και

γλυκόζη. Μετά από ένα οξύ ισχαιμικό AEE, ακολουθεί αιφνίδια απώλεια της κυκλοφορίας σε μία περιοχή του εγκεφάλου. Όταν η εγκεφαλική αιματική ροή (φ.τ.=45-50 ml/100 mg/min) μειωθεί αρκετά (<18 ml/100 mg/min), οι νευρώνες παύουν να λειτουργούν και επέρχεται μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη²¹. Η διαδικασία πυροδοτείται εντός δευτερολέπτων και μέσα σε διάστημα 4-5 λεπτών εκδηλώνονται διαταραχές σε κυτταρικό επίπεδο. Ο κυτταρικός μεταβολισμός μεταπίπτει από αερόβιο σε αναερόβιο και η συνεχιζόμενη ένδεια του ATP οδηγεί σε ανεπάρκεια των κυτταρικών ιοντικών αντλιών (βλάβη της ενεργο-εξαρτώμενης Na⁺-K⁺-ATPάσης), με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του νατρίου και του ασβεστίου²². Η ομοιοστασία διαταράσσεται και ύδωρ εισέρχεται ενδοκυττάρια (κυτταροτοξικό οίδημα), με αποτέλεσμα τη ρήξη τους και την εμφάνιση νέκρωσης. Ακολούθως, η κατάρρευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ), προκαλεί όψιμη συσσώρευση του ύδατος εξωκυττάρια και εξαγγείωση αίματος στους ιστούς (αγγειογενές οίδημα). Οι κυτταροτοξικές αντιδράσεις που πυροδοτούνται από την αύξηση του ενδοκυττάριας ασβεστίου, οδηγούν στην απελευθέρωση διεγερτικών αμινοξέων, στην ενεργοποίηση πρωτεασών, φωσφολιπασών και συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου και στη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου²³.

Ασθενείς με νευρολογικές νόσους είναι περισσότερο «ευάλωτοι» στην ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος, λόγω της βλάβης του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Έτσι, η υπονατριαιμία σε ασθενείς με βλάβη του ΚΝΣ εμφανίζεται με βαρύτερη συμπτωματολογία απ' ό,τι στους ασθενείς χωρίς βλάβη του. Μετά από ένα οξύ AEE, η αύξηση της ADH (που συνήθως παρατηρείται λόγω ανάπτυξης SIADH), οι αλλαγές που συμβαίνουν σε κυτταρικό επίπεδο (λόγω της ισχαιμίας) αλλά και η τυχόν προϋπάρχουσα υπονατριαιμία, πριν την εκδήλωση του AEE στον ασθενή (ιστορικό, λήψη φαρμάκων, μεγάλη ηλικία), επιτείνουν το εγκεφαλικό οίδημα και εξηγούν, ως ένα βαθμό, τη φτωχότερη πρόγνωση των ασθενών αυτών^{24,25}.

Για την εγκεφαλική βλάβη που σχετίζεται με την υπονατριαιμία, έχουν προταθεί δύο υπεύθυνοι μηχανισμοί: η υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια και πιο σπάνια, η εγκεφαλική βλάβη που εμφανίζεται μετά τη θεραπεία της υπονατριαιμίας (ωσμωτικό απομυελινωτικό σύνδρομο) και σχετίζεται κυρίως με την ταχύτητα διόρθωσης της υπονατριαιμίας²⁶.

Υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια Ο όρος υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια (hyponatremic encephalopathy-HNE), αναφέρεται στη νευρολογική

κλινική συμπτωματολογία που παρατηρείται κατά την υπονατρίαμια. Οι κλινικές εκδηλώσεις της σχετίζονται με την ικανότητα προσαρμογής του εγκεφάλου στο υποωσμωτικό περιβάλλον της υπονατρίαμιας και οφείλονται στο εγκεφαλικό οίδημα και την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης (Εικ. 2)²⁰. Εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες, όπως η βαρύτητα, το αίτιο και η ταχύτητα εμφάνισης της υπονατρίαμιας, αλλά και από το φύλο, την ηλικία και την ύπαρξη υποξίας.

| Οξεία, σοβαρή υπονατρίαμια | Χρόνια υπονατρίαμια |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Ναυτία και έμετος - Κεφαλαλγία - Σπασμοί - Κώμα - Αναπνευστική δυσχέρεια/ανακοπή - Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα | <ul style="list-style-type: none"> - Ναυτία - Κόπωση - Αστάθεια βάδισης και έλλειψη προσοχής - Πτώσεις και κατάγματα |

Εικόνα 2: Εκδηλώσεις υπονατρίαμιας εγκεφαλοπάθειας (τροποποιημένο από βιβλ. 20)

Επομένως, η υπονατρίαμια σε ασθενή με ΑΕΕ μπορεί να παρουσιαστεί με συμπτωματολογία που μιμείται τη νευρολογική νόσο ή μπορεί να επιδεινώσει την υπάρχουσα κλινική εικόνα. Τα συμπτώματα που αποδίδονται άμεσα στην υπονατρίαμια, εμφανίζονται κυρίως σε οξεία και σημαντική μείωση των επιπέδων του νατρίου και αντανακλούν τη νευρολογική δυσλειτουργία απότοκο του εγκεφαλικού οιδήματος.

3.2.1. Αιτιολογία υπονατρίαμιας σε ΑΕΕ

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η υπονατρίαμια μπορεί να διαπιστωθεί τόσο κατά την εισαγωγή των ασθενών με ΑΕΕ (3,9-45,3%), όσο και να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (40-45%)²⁷. Επίσης, μπορεί να αποτελεί απότοκο της εγκεφαλικής βλάβης ή να σχετίζεται με το ιστορικό του ασθενή και την ιατρική παρέμβαση (χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή).

Υπονατρίαμια σχετιζόμενη άμεσα με το ΑΕΕ Η παρατηρούμενη υπονατρίαμια που σχετίζεται άμεσα με το ΑΕΕ, οφείλεται κυρίως στο SIADH, στο σύνδρομο της κεντρικής απώλειας άλατος (cerebral salt wasting syndrome-CSWS) και πιο σπάνια, σε δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια και/ή δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό (βλάβες λόγω ισχαιμίας ή αιμορραγίας της

υπόφυσης)^{12,28,29}.

Υπονατριαιμία μη σχετιζόμενη άμεσα με το ΑΕΕ Αίτια υπονατριαιμίας μη σχετιζόμενα άμεσα με το ΑΕΕ, είναι συνήθως το αποτέλεσμα υποκείμενων νοσημάτων^{11,16} (λ.χ. σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια), μεγάλης ηλικίας και διαιτητικού περιορισμού του νατρίου για έλεγχο της υπέρτασης. Επίσης, ευθύνεται η χορήγηση υπότονων διαλυμάτων, η ανάπτυξη λοιμώξεων (λ.χ. πνευμονία από εισρόφηση), καθώς και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής τόσο πριν την εισαγωγή (λ.χ. αντιυπερτασικά, διουρητικά, αντικαταθλιπτικά και αντιφλεγμονώδη)^{30,31}, όσο και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (λ.χ. χορήγηση μαννιτόλης ως αποιδηματική αγωγή).

Τα συχνότερα αίτια είναι τα SIADH και της CSWS. Αν και έως σήμερα δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί η παθοφυσιολογία των δύο καταστάσεων, αποτελεί πρόκληση η διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο συνδρόμων, καθώς είναι δύσκολο να γίνει λόγω αλληλοεπικάλυψης της κλινικο-εργαστηριακής εικόνας. Πρέπει όμως να γίνεται, γιατί η αντιμετώπισή τους είναι διαφορετική και μία λανθασμένη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της υπονατριαιμίας και χειρότερη πρόγνωση.

3.2.2. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1957, ως υπονατριαιμία και νεφρική απώλεια νατρίου με βελτίωση μετά από περιορισμό λήψης υγρών, σε ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο³². Η υπονατριαιμία εδώ είναι το αποτέλεσμα μιας «ανεξήγητης-ακατάλληλης-απρόσφορης» (και ανεξάρτητης από κάθε αιμοδυναμική διέγερση) έκκρισης της ADH και αδυναμία καταστολής της. Προκαλεί υπότονη (αληθή), μη υπογκαιμική (ευογκαιμική) υπονατριαιμία. Η διέγερση της έκκρισης της ADH οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση ύδατος στο νεφρό, με αποτέλεσμα την εκδήλωση υπονατριαιμίας και τη διαστολή του εξωκυττάριου χώρου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη (reset osmostat) προς τα κάτω (φυσιολογική απάντηση στις μεταβολές της ωσμωτικότητας του ορού σε συνδυασμό με μειωμένο ουδό απελευθέρωσης ADH), εμπλέκεται σ' αυτούς τους ασθενείς στην ανάπτυξη διαστολής του εξωκυττάριου χώρου³³. Έτσι, η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό τείνει να διατηρείται σε σταθερά χαμηλά επίπεδα (συνήθως μεταξύ 125-130 mEq/L). Ακολουθεί διέγερση των ογκο-

υποδοχέων (από την αύξηση του ύδατος), αντισταθμιστική αναστολή της έκκρισης της αλδοστερόνης και αύξηση της έκκρισης των νατριουρητικών πεπτιδίων από τους κόλπους της καρδιάς. Η νατριούρηση που προκαλείται, τείνει να διατηρήσει τον όγκο του εξωκυττάριου χώρου σταθερό και δε διαπιστώνεται τελικά οίδημα. Για την ευογκαιμία των ασθενών με SIADH ευθύνεται η ισορροπία μεταξύ αύξησης του εξωκυττάριου χώρου, νατριούρησης και αποβολής ελεύθερου ύδατος. Το SIADH αποτελεί μία διάγνωση εξ αποκλεισμού και πρέπει πάντοτε να επιβεβαιώνεται η απουσία άλλων αιτιών υποωσμωτικότητας. Σύμφωνα με τους Misra και συν.³⁴, τίθεται έντονη υπόνοια ύπαρξης του συνδρόμου σε ασθενή με υπονατριάιμια, εφόσον πληρούνται τουλάχιστον δύο κριτήρια από τα παρακάτω: 1) απουσία συμπτωματολογίας υπογκαιμίας (όπως ορθοστατική υπόταση, ελαττωμένη σπαργή δέρματος, στεγνό δέρμα και βλενογόνοι), 2) απουσία ευρημάτων αφυδάτωσης (όπως αυξημένος αιματοκρίτης, αυξημένη λευκωματίνη ή ουρία ορού), 3) ευογκαιμία ή μικρή αύξηση του σωματικού βάρους και 4) κεντρική φλεβική πίεση >6 cm H₂O. Επομένως, η διάγνωση θα στηριχθεί στην κλινική εξέταση και στα εργαστηριακά ευρήματα. Παρατίθενται τα κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου, όπως έχουν καθιερωθεί από τους Bartter και Schwartz το 1967 (Εικ. 3)³⁵.

| Κύρια κριτήρια | Συμπληρωματικά κριτήρια |
|--|--|
| - Ελαττωμένη τονικότητα ορού (<275 mOsm/kg H ₂ O) | - Χαμηλό ουρικό οξύ ορού (<4 mg/dl) |
| - Αυξημένη συμπύκνωση των ούρων (>100 mOsm/kg H ₂ O) με κάποιο βαθμό ωσμωτικότητας ορού | - Χαμηλή ουρία ορού (<10 mg/dl) |
| - Κλινική διαπίστωση ευογκαιμίας | - Κλασματική απέκκριση νατρίου >1%, κλασματική απέκκριση ουρίας >55% |
| - Απουσία συμπτωμάτων υπογκαιμίας | - Αποτυχία διόρθωσης της υπονατριάιμιας μετά από χορήγηση N/S 0,9% |
| - Απουσία συμπτωμάτων υπερογκαιμίας | - Διόρθωση υπονατριάιμιας μετά από στέρηση ύδατος |
| - Αυξημένη νεφρική αποβολή νατρίου (>40 mEq/L) υπό φυσιολογική πρόσληψη νατρίου-ύδατος | - Μη φυσιολογική δοκιμασία φόρτισης με ύδωρ (αδυναμία απέκκρισης τουλάχιστον του <80% του φορτίου 20 ml/kg H ₂ O εντός 4 ωρών) ή αδυναμία αραιώσεως των ούρων (<100 mOsm/kg H ₂ O) |
| - Φυσιολογική θυρεοειδική, φλοιοεπινεφριδιακή και νεφρική λειτουργία | - Αυξημένα επίπεδα ADH στον ορό, παρά την παρουσία χαμηλής τονικότητας ορού και ευογκαιμίας |
| - Απουσία πρόσφατης λήψης διουρητικών | |

Εικόνα 3: Διαγνωστικά κριτήρια SIADH (τροποποιημένο από βιβλ. 35)

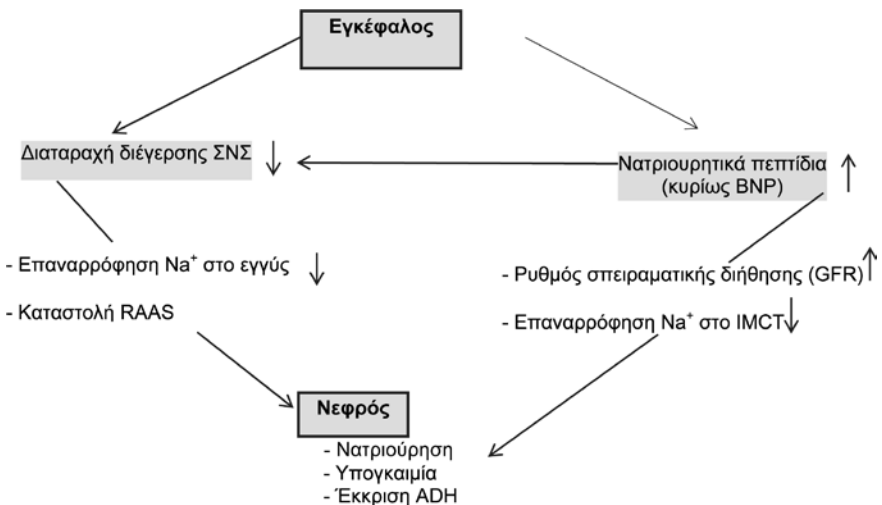
Αξίζει να σημειωθεί ότι ο προσδιορισμός της νεφρικής αποβολής νατρίου έχει μικρή διαγνωστική αξία σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, θα βοηθήσει ο προσδιορισμός της κλασματικής απέκκρισης ουρικού οξέος (λειτουργία που δεν επηρεάζεται από τη λήψη διουρητικού). Το ουρικό οξύ παράγεται από τη διάσπαση των πουρινών (τροφής και ενδογενώς συντιθέμενων) και το 70-80% αποβάλλεται από το εγγύς τμήμα του νεφρώνα (μαζί με το νάτριο), το οποίο δεν επηρεάζεται από τη δράση των διουρητικών. Τιμή κλασματικής απέκκρισης ουρικού >12% έχει θετική διαγνωστική αξία 100%, ενώ τιμή \leq 8% αποκλείει το SIADH. Τέλος, δεν προτείνεται πλέον η δοκιμασία φόρτισης με ύδωρ (ενδέχεται να είναι επιβλαβής) ούτε και ο προσδιορισμός των επιπέδων της ADH.

3.2.3. Σύνδρομο κεντρικής απώλειας άλατος (CSWS)

Το 1950 οι Peters, Welt και συν., περιέγραψαν στο έργο τους «A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease» περιπτώσεις τριών ασθενών με νόσο του ΚΝΣ που παρουσίασαν βαριά υπογκαιμία, υπονατριαιμία και νατριούρηση, χωρίς εμφανή αιτία εξωνεφρικής απώλειας νατρίου³⁶. Το 1954 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ο όρος «κεντρική απώλεια άλατος» ως τίτλος μίας μελέτης του Cort που περιέγραφε ασθενή με γλοιώμα, ο οποίος παρουσίασε υπονατριαιμία, κλινικά ευρήματα υπογκαιμίας και βελτίωση της ηλεκτρολυτικής διαταραχής μετά από χορήγηση νατρίου³⁷. Για αρκετά έτη αργότερα, ο όρος της κεντρικής απώλειας άλατος εγκαταλείφθηκε και η υπονατριαιμία ασθενών με νόσους του ΚΝΣ θεωρούνταν απότοκος SIADH. Το 1981 οι Nelson και συν. εισήγαγαν και πάλι τον όρο CSWS σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία και υπονατριαιμία, οι οποίοι δεν πληρούσαν τα κριτήρια για διάγνωση SIADH³⁸. Παρά τις προσπάθειες για διερεύνηση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Πολλοί θεωρούν ότι κυριαρχεί το CSWS και άλλοι το SIADH.

Το σύνδρομο της κεντρικής απώλειας άλατος (ή εγκεφαλικής απώλειας άλατος ή εγκεφαλικής νατριούρησης ή απώλεια άλατος μέσω εγκεφάλου) χαρακτηρίζεται από υπονατριαιμία, αυξημένη νατριούρηση (λόγω μειωμένης επαναρόφησης του νατρίου στο εγγύς τμήμα του νεφρικού σωληναρίου) και υπογκαιμία. Πρόκειται για αδυναμία του νεφρού να κατακρατήσει

νάτριο, με συνέπεια η απώλειά του να οδηγεί σε συστολή του εξωκυττάρου όγκου. Η αιτιολογία του συνδρόμου δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Υποστηρίζεται ότι οφείλεται σε υπερέκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων [κυρίως του εγκεφαλικού (Brain natriuretic peptide-BNP), αλλά και του κοιλιακού (Atrial natriuretic peptide-ANP) ή πεπτιδίων που μοιάζουν με την ουαμπαΐνη] από τα κατεστραμμένα εγκεφαλικά κύτταρα και σε διαταραχή της συμπαθητικής διέγερσης των νεφρών^{39, 40} (Εικ. 4)⁹. Το BNP ανταγωνίζεται το RAAS (Renin-angiotensin-aldosterone system) προκαλώντας νατριούρηση και αγγειοδιαστολή, εμποδίζοντας την έκκριση ρενίνης και την παραγωγή ALD (Aldosterone).



Εικόνα 4: Παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης CSWS⁹ [ΣΝΣ=Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα, BNP=Brain Natriuretic Peptide, RAAS=Renin-Angiotensin-Aldosterone System, IMCT= inner medullary collecting duct (έσω μυελώδες τμήμα αθροιστικού σωληναρίου)]

3.2.4. Διαφορική διάγνωση των δύο συνδρόμων

Τα δύο σύνδρομα αποτελούν σημαντική αιτία υπονατριάμιας σε ασθενείς με ΑΕΕ. Αν και το CSWS είναι σπανιότερο, εμφανίζεται κυρίως μετά από ένα αιμορραγικό ΑΕΕ. Και τα δύο προκαλούν υπότονη υπονατριάμια και η σημαντική διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι το SIADH συνοδεύεται από ευογκαιμία (ή ήπια υπερογκαιμία), ενώ το CSWS από υπογκαιμία. Επομένως, θα πρέπει να γίνει προσεκτική αξιολόγηση της αιμοδυναμικής

κατάστασης του ασθενούς.

Οι τεχνικές αξιολόγησης του εξωκυττάριου όγκου υγρών (radioisotope dilution techniques), αν και αποτελούν τη μέθοδο εκλογής, δε χρησιμοποιούνται επειδή είναι δύσχρηστες και πολυδάπανες. Τα επίπεδα του BNP και κυρίως του NT-proBNP, που αποτελεί πρόδρομο μόριο του BNP (N-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του εγκεφαλικού πεπτιδίου), έχει αποδειχτεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση υπογκαιμίας και υπονατριαιμίας σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία. Τα έως τώρα όμως δεδομένα, δεν προτείνουν τη μέτρηση των επιπέδων BNP (και/ή NT-proBNP) στη διαφορική διάγνωση της υπογκαιμικής και μη υπογκαιμικής υπονατριαιμίας⁴¹.

Η διάγνωση βάσει της συμπτωματολογίας μπορεί να επηρεαστεί και από άλλους παράγοντες (υποκειμενική κρίση, παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια της νοσηλείας) και καμιά φορά προκαλεί σύγχυση. Η χορήγηση φυσιολογικού ορού θα βελτιώσει την υπονατριαιμία στο CSWS, δε θα έχει όμως αποτέλεσμα στο SIADH (στο οποίο αναμένεται να μειώσει περαιτέρω τα επίπεδα του νατρίου).

Από τα εργαστηριακά ευρήματα, σε αμφότερα τα σύνδρομα διαπιστώνεται υπονατριαιμία, μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό με αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του ουρικού οξέος (Fractional excretion of uric acid-FEUA). Με τη διόρθωση της υπονατριαιμίας, η FEUA μειώνεται στο SIADH, ενώ αυτό δε συμβαίνει στο CSWS⁴² (Εικ. 5). Έχει βρεθεί ότι η διέγερση του υποδοχέα V₁ πιθανότατα παίζει κεντρικό ρόλο στη μείωση του ουρικού οξέος στο SIADH, ενώ ο μηχανισμός πρόκλησης της αυξημένης FEUA στο CSWS παραμένει αδιευκρίνιστος⁴³.

| FE ουρικού οξέος (φ.τ.: 4-11%) | SIADH | CSWS |
|---------------------------------------|--------------|-------------|
| Πριν τη διόρθωση της υπονατριαιμίας | >11% | >11% |
| Μετά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας | 4-11% | >11% |

Εικόνα 5: Μεταβολές της FEUA μετά από διόρθωση της υπονατριαιμίας⁴⁴

Προς το παρόν, η διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο συνδρόμων θα στηριχτεί σε κλινικο-εργαστηριακά κριτήρια (Εικ. 6)⁴⁴. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση μη επεμβατικών μεθόδων αξιολόγησης του εξωκυττάριου όγκου υγρών.

| Κατάσταση όγκου | SIADH | CSWS | Περιορισμοί αξιολόγησης |
|--|--|---|---|
| - Αρτηριακή πίεση - Καρδιακός ρυθμός - Βάρος σώματος | - Φυσιολογική / αυξημένη - Φυσιολογικός - Φυσιολογικό / αυξημένο | - Χαμηλή (ή ορθοστατική) - Αυξημένος - Μειωμένο | - Stress, λάθος μέτρηση - Θρέψη, ηπατοπάθεια - Κλινοστατισμός, πρόσληψη θερμίδων |
| - Ουρία ορού | - Φυσιολογική/ χαμηλή | - Φυσιολογική/ αυξημένη | - Πρόσληψη θερμίδων |
| - Αλβουμίνη ορού | - Φυσιολογική | - Αυξημένη | - Θρέψη, ηπατοπάθεια |
| - Αιματοκρίτης | - Φυσιολογικός | - Αυξημένος | - Αναιμία, Κ/Α, πνευμονοπάθεια |
| - ΚΦΠ | - Φυσιολογική (ή ελαφρώς Αυξημένη) | - Χαμηλή | -Επεμβατική μέθοδος |
| - Πίεση ενσφύωσης | - Φυσιολογική (ή ελαφρώς αυξημένη) | - Χαμηλή | -Καρδιοπάθεια, επεμβατική μέθοδος |
| - Ουρικό οξύ ορού | - Χαμηλό | - Χαμηλό | -Πρόσληψη πουρινών, νεφρική λειτουργία |
| - Βλεννογόνοι/ δέρμα | - Φυσιολογικά | - Ξηρότητα | -Ηλικία, θρέψη, υποκειμενικότητα εκτίμησης |
| Ισοζύγιο νατρίου | | | |
| - Όγκος ούρων - Νάτριο ούρων - BNP | - Φυσιολογικός/ μειωμένος - > 30 mmol/L - Φυσιολογικό | - Αυξημένος - >> 30 mmol/L - Αυξημένο | - Διουρητικά, αντιύπερτασικά, ηλικία -Διουρητικά, λήψη νατρίου - Ηλικία, stress, καρδιοπάθεια, πνευμονοπάθεια |

Εικόνα 6: Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά SIADH και CSWS (τροποποιημένο από βιβλ. 44) (Κ/Α=καρδιακή ανεπάρκεια, ΚΦΠ=κεντρική φλεβική πίεση, BNP=Brain Natriuretic Peptide)

3.2.5. Θεραπεία υπονατριάμιας σε ασθενείς με ΑΕΕ

Σε περίπτωση που η υπερνατριάμια οφείλεται σε άλλη αιτία εκτός των δύο συνδρόμων, ακολουθείται ο θεραπευτικός αλγόριθμος κατά περίπτωση. Σημαντική παράμετρο στη διαχείριση της υπονατριάμιας, αποτελεί η ταχύτητα εγκατάστασης (οξεία και χρόνια) και η βαρύτητα της συμπτωματολογίας. Στην οξεία ή σοβαρή υπονατριάμια τα επίπεδα του νατρίου μπορούν να αυξηθούν έως 4-6 mEq/L μέσα στις πρώτες 4-6 ώρες. Στη χρόνια υπονατριάμια η αύξηση των επιπέδων του νατρίου ορού δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 4-6 mEq/L/24ωρο. Σ' όλες τις περιπτώσεις υπονατριάμιας, συστήνεται η αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού να μην υπερβαίνει τα 10 mEq/L κατά το πρώτο 24ωρο και ακολούθως τα

8 mEq/L ανά 24ωρο. Η απότομη διόρθωση της υπονατριαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων και απομυελινωτικές βλάβες του ΚΝΣ (σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης), που ενδέχεται να εξελιχθεί σε κώμα και θάνατο. Επομένως, χρειάζεται τακτικός έλεγχος των επιπέδων του νατρίου κατά τη διάρκεια της διόρθωσης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται και στο ρυθμό χορήγησης ισότονων ή υπέρτονων διαλυμάτων σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα (όπως καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική νόσο που συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με AEE), προς αποφυγή πνευμονικού οιδήματος.

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του CSWS είναι η επίτευξη της ευογκαιμίας. Περιλαμβάνει την αναπλήρωση όγκου και τη διόρθωση της υπονατριαιμίας με χορήγηση ισότονου και/ή υπέρτονου διαλύματος NaCl⁴⁵. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις, αυτό δεν είναι αρκετό για να διορθωθεί η εμμένουσα υπονατριαιμία. Η φλουυδροκορτιζόνη (αλατοκορτικοειδές) από το 1980, έχει αναφερθεί ότι ελέγχει αποτελεσματικά τη νατριούρηση σε ασθενείς με CSWS⁴⁶. Οι Misra και συν., πρόσφατα μελέτησαν το ρόλο της φλουυδροκορτιζόνης στη θεραπεία της υπονατριαιμίας λόγω CSWS σε ασθενείς με λοίμωξη του ΚΝΣ⁴⁷. Φάνηκε ότι η χορήγησή της (σε δόση 0,1-0,4 mg/24ωρο), οδήγησε σε γρηγορότερη ομαλοποίηση των επιπέδων νατρίου στον ορό, χωρίς να επηρεάζεται η έκβαση των ασθενών μακροχρόνια (σε διάστημα 6 μηνών). Σε αδυναμία ανάταξης, η υπονατριαιμία οφείλεται πιθανότατα σε SIADH.

Θεραπευτικές επιλογές της υπονατριαιμίας στο SIADH αποτελούν η διακοπή του πιθανού υπεύθυνου παράγοντα πρόκλησης της υπονατριαιμίας (λ.χ. φάρμακο), η στέρηση ύδατος, η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων με ή χωρίς διουρητικό της αγκύλης, η ουρία και οι ανταγωνιστές της ADH (βαπτάνες).

Ως θεραπεία πρώτης γραμμής στο SIADH συστήνεται η στέρηση ύδατος⁴⁵, η οποία όμως μπορεί να αποδειχτεί ανεπαρκής ή μη πρακτική (δυσκολία στην εφαρμογή). Σε ασθενείς με AEE, ενέχει τον κίνδυνο μείωσης της εγκεφαλικής αιμάτωσης και αντενδείκνυται σε καταστάσεις υπογκαιμίας (όπως στο CSWS, που μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της υπονατριαιμίας, αγγειοσύσπαση ή έμφρακτο). Επίσης, η χορήγηση ισότονων διαλυμάτων σε ασθενείς με AEE και ευογκαιμική υπονατριαιμία λόγω SIADH, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της υπονατριαιμίας (εάν η ωσμωτικότητα των ούρων είναι υψηλότερη από την ωσμωτικότητα του ορού). Το

υπέρτονο διάλυμα θα μπορούσε να είναι μία δυνατή επιλογή. Σε περίπτωση εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων προτείνεται η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος σε δόση 2 ml/kgΣΒ (με μέγιστο τα 100 ml) σε διάστημα 10-60 min, και επανάληψη εφόσον χρειαστεί. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην αιμοδυναμική κατάσταση (κίνδυνος υπερογκαιμίας) και τακτική παρακολούθηση επιπέδων νατρίου (κίνδυνος υπερδιόρθωσης).

Οι βαπτάνες, μία ομάδα φαρμάκων που ανακαλύφθηκε τη 10ετία του 1980⁴⁸, είναι ανταγωνιστές των V_2 -υποδοχέων της ADH στον άπω νεφρώνα, αυξάνοντας την αποβολή ύδατος. Η τολβαπτάνη (ένας από του στόματος εκλεκτικός αναστολέας των V_2 -υποδοχέων) οδηγεί σε ελάττωση της έκφρασης των διαύλων του ύδατος (AQP2) στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων και ακολούθως σε αύξηση αποβολής ελεύθερου ύδατος. Οι μελέτες SALT-1 και -2 έδειξαν ότι η χορήγηση τολβαπτάνης είναι ασφαλής και αποτελεσματική, αποτελώντας μία ελκυστική επιλογή στη διόρθωση της υπονατριαιμίας λόγω SIADH⁴⁹. Προς το παρόν, έχει πάρει έγκριση στις ΗΠΑ για την αντιμετώπιση της ευογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας (περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, κίρρωσης ήπατος, SIADH), ενώ στην Ευρώπη, μόνο για την αντιμετώπιση υπονατριαιμίας λόγω SIADH⁴⁹. Ωστόσο, η χρήση της είναι περιορισμένη λόγω κόστους και ειδικών προφυλάξεων κατά τη χορήγησή της, οι οποίες είναι η ανάγκη στενής παρακολούθησης των επιπέδων νατρίου κάθε 4-6 ώρες, ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας λόγω πιθανής ηπατοτοξικότητας στη χρόνια χρήση, η χορήγηση αρχικά μικρής δόσης χωρίς να συνδυάζεται από στέρηση ύδατος, η αντένδειξη όπου υπάρχει ανάγκη για ταχεία διόρθωση του νατρίου ή σε ασθενείς με καταστολή του αισθήματος δίψας. Η κονιβαπτάνη (μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων V_{1a} και V_2 για ενδοφλέβια χρήση), ενέχει τον κίνδυνο υπότασης λόγω αποκλεισμού των V_{1a} υποδοχέων. Τη δεδομένη χρονική στιγμή, ελλείψει στοιχείων κλινικών μελετών σε ασθενείς με AEE, η χρήση των βαπτανών περιορίζεται στις περιπτώσεις μη υπογκαιμικής υπονατριαιμίας, όπου όλα τα άλλα θεραπευτικά μέτρα έχουν αποτύχει.

Στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας λόγω SIADH έχει χρησιμοποιηθεί και η ουρία (30 gr/24ωρο), η οποία αυξάνει την απέκκριση ιόντων συμπαράσυροντας ύδωρ. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση ουρίας σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη και ανάπτυξη υπονατριαιμίας λόγω SIADH, βελτιώνει το εγκεφαλικό οίδημα και μειώνει την ενδοκράνια πίεση,

ανεξάρτητα από τις μεταβολές στα επίπεδα νατρίου του ορού⁵⁰. Η κλινική εμπειρία όμως είναι περιορισμένη και η χρήση της πρέπει να αποφεύγεται, ειδικά σε υπογκαιμική υπονατριαιμία (κίνδυνος αφυδάτωσης και μείωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης).

4. Υπερνατριαιμία σε ΑΕΕ

Η υπερνατριαιμία (συγκέντρωση νατρίου ορού >145 mEq/L) απαντάται λιγότερο συχνά από την υπονατριαιμία σε ασθενείς με ΑΕΕ. Έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη θνητότητα, πολλές φορές ανεξάρτητα από την υποκείμενη συννοσηρότητα⁵¹. Αποτελεί βασικά, διαταραχή που αφορά στο ισοζύγιο του ύδατος και σε ηλικιωμένους συνήθως ασθενείς ή βαριά πάσχοντες⁵².

4.1. Αιτιολογία υπερνατριαιμίας σε ΑΕΕ

Υπερνατριαιμία σχετιζόμενη άμεσα με το ΑΕΕ Συνηθέστερα, είναι αποτέλεσμα της μεγαλύτερης απώλειας ύδατος από εκείνη του νατρίου, σε συνδυασμό με μειωμένη πρόσληψη ύδατος. Η υπερνατριαιμία εδώ μπορεί να οφείλεται σε αδυναμία πρόσληψης ύδατος⁵³ (σε ασθενείς με πτώση επιπέδου συνείδησης), σε ανάπτυξη κεντρικής αιτιολογίας άποιου διαβήτη (Central Diabetes Insipidus-CDI), είτε σε ιατρογενή υπέρμετρη χορήγηση ωσμωτικών διουρητικών (λ.χ. μαννιτόλης) συγχρόνως με ανεπαρκή λήψη νερού ή επί συνοδού νεφρικής νόσου (η μαννιτόλη προκαλεί αύξηση της ωσμωτικής πίεσης του ορού, έξοδο ύδατος από τα κύτταρα και υπέρτονη υπονατριαιμία). Η ωσμωτική διούρηση που ακολουθεί, εάν δεν συνοδεύεται από επαρκή λήψη νερού ή υπάρχει ολιγουρία, ενέχει τον κίνδυνο υπερνατριαιμίας. Τα ιατρογενή αίτια πρόκλησης υπερνατριαιμίας είναι εύκολο να αναγνωριστούν και η ορθή αντιμετώπισή τους ομαλοποιεί τα επίπεδα του νατρίου. Λιγότερο συχνά, η υπερνατριαιμία είναι το αποτέλεσμα καταστολής του αισθήματος της δίψας⁵³ (από βλάβη στο κέντρο δίψας, συνήθως μετά από ένα αιμορραγικό ΑΕΕ). Ασθενής με ελεύθερη πρόσβαση στο νερό και άθικτο το κέντρο δίψας είναι εξαιρετικά δύσκολο να αναπτύξει υπερνατριαιμία. Κι αυτό γιατί, η αύξηση των επιπέδων του νατρίου στον ορό, θα προκαλέσει διέγερση του κέντρου δίψας και έκκριση ADH, με αποτέλεσμα αύξηση της πρόσληψης νερού, ελάττωση της αποβολής του και τελικά ομαλοποίηση της ωσμωτικής πίεσης του ορού (Εικ. 1)⁹. Έτσι, παρά

τις καθημερινές διακυμάνσεις πρόσληψης νατρίου και νερού και τις μη ορατές απώλειες ύδατος, διατηρείται η ωσμωτικότητα του ορού σε στενά όρια⁵⁴. Εάν υπάρχει βλάβη στο κέντρο δίψας, παρότι η ADH συνεχίζει να εκκρίνεται θα αναπτυχθεί υπερνατριαιμία, επειδή ο ασθενής δεν είναι σε θέση να αυξήσει την πρόσληψη νερού.

Υπερνατριαιμία μη σχετιζόμενη άμεσα με το AEE Μπορεί να είναι το αποτέλεσμα χορήγησης φαρμάκων που προκαλούν νεφρογενή άπιοιο διαβήτη (λ.χ. λίθιο, οφλοξασίνη, αμφοτερικίνη-B, αμινογλυκοσίδες, διουρητικά αγκύλης, μαννιτόλη)⁵⁵, υποκαλιαιμίας, υπερασβεστιαμίας, λοιμώξεων του αναπνευστικού (εάν η αυξημένη απώλεια ύδατος δεν αναπληρώνεται με εξωγενή λήψη νερού), απωλειών ύδατος από το γαστρεντερικό (λ.χ. προκαλούμενη διάρροια υπότονου περιεχομένου από λακτουλόζη ή σορβιτόλη χωρίς αναπλήρωση των υγρών), χορήγησης μεγάλων ποσοτήτων νατρίου [λ.χ. υπέρτονα διαλύματα, διττανθρακικό νάτριο υπό τη μορφή σόδας (NaHCO₃), υπερφόρτωση με λευκώματα].

4.2. Κεντρογενής άπιοις διαβήτης (CDI)

Ο CDI προκαλείται από πλήρη ή μερική ελάττωση του ρυθμού παραγωγής και απελευθέρωσης της ADH. Η μειωμένη δράση της ADH έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη επαναρρόφηση ύδατος από το αθροιστικό σωληνάριο και την εμφάνιση πολυουρίας και δίψας. Σε ασθενείς με AEE απαντάται συνήθως μετά από μη τραυματικής αιτιολογίας υπαραχνοειδή αιμορραγία (YA) και εκδηλώνεται τις πρώτες ημέρες⁵⁶. Αποτελεί συχνά πρόδρομο σημείο κακής έκβασης. Βλάβη του υποθαλάμου πάνω από τη μέση προεξοχή του (median eminence) οδηγεί σε μόνιμο CDI, ενώ βλάβη κάτω από το επίπεδο αυτό ή στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, οδηγεί σε προσωρινό CDI, αφού η ADH συνεχίζει να απελευθερώνεται από νευρικές ίνες που καταλήγουν στη μέση προεξοχή. Το γεγονός αυτό εξηγεί γιατί ο CDI σε ορισμένους ασθενείς είναι μόνιμος και σε άλλους προσωρινός.

4.2.1. Διάγνωση CDI σε ασθενείς με AEE

Σε ασθενείς χωρίς διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, η πολυουρία και η πολυδιψία θέτει υπόνοια για διάγνωση CDI. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία, οι οποίοι εμφανίζουν παρό-

μοια συμπτωματολογία. Η αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων ευθύνεται για την αποβολή μεγάλης ποσότητας αραιών ούρων. Η πολυουρία (πολύ συχνά και νυχτουρία), οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου (και της ωσμωτικότητας) του ορού, που κλινικά διαπιστώνεται με σημεία αφυδάτωσης (δίψα, εύκολη κόπωση, μυικές κράμπες και αδυναμία) και συμπτώματα από το ΚΝΣ (κεφαλαλγία, κόπωση, λήθαργος, διαταραχή προσανατολισμού, σύγχυση, αύξηση μυικού τόνου και κώμα). Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της υπερνατριαιμίας και οφείλεται στην αφυδάτωση και στη συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων.

Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει μεταξύ άλλων αιτιών αφυδάτωσης (οι οποίες εμφανίζουν μεν υπογκαιμική υπερνατριαιμία αλλά με μειωμένη ποσότητα ούρων). Σε ασθενείς με ΑΕΕ, η νευρολογική συμπτωματολογία που εμφανίζουν δεν είναι πάντοτε ξεκάθαρο εάν οφείλεται στην πρωτοπαθή πάθηση (ΑΕΕ) ή στην ηλεκτρολυτική διαταραχή (υπερνατριαιμία). Επίσης, η συχνή εμφάνιση ΑΕΕ σε υπερήλικες ασθενείς με προϋπάρχουσες νευρολογικές διαταραχές (λ.χ. άνοια), καθιστά δυσκολότερη τη διαφορική διάγνωση. Για τον αποκλεισμό της υπερογκαιμικής υπερνατριαιμίας από κατακράτηση νατρίου (λ.χ. αυξημένη χορήγηση ή πρόσληψη νατρίου), θα βοηθήσει η κλινική εκτίμηση της κατάστασης του όγκου αίματος. Λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση πολυουρίας, η τυχόν χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων, ωσμωτικών διουρητικών και η εφαρμογή της triple-H therapy (Hypertensive, Hypervolemic, Hemodilutional) που δινόταν παλαιότερα για τη θεραπεία του αγγειόσπασμου σε ΑΕΕ, αλλά έχει εγκαταλειφθεί πλέον λόγω επιπλοκών από αιμοραϊώση. Έτσι, σε ασθενείς με ΑΕΕ η διάγνωση του CDI θα στηριχτεί στα ακόλουθα⁶⁷:

- - Αυξημένη αποβολή ούρων (συνήθως >3.000 ml/24ωρο)
- - Υπερνατριαιμία (>145 mEq/L)
- - Αυξημένη ωσμωτικότητα ορού (>305 mOsm/L)
- - Απρόσμενα χαμηλή ωσμωτικότητα ούρων (<350 mOsm/L)

Η αξιολόγηση του ειδικού βάρους των ούρων (EB), προσφέρει σημαντική βοήθεια. Πολυουρία, υπερνατριαιμία και EB ούρων <1.005 οδηγεί συχνά στη διάγνωση CDI. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της ADH στον ορό, θα διακρίνει τον κεντρογενή (χαμηλά επίπεδα) από το νεφρογενή άπιο

διαβήτη (όπου δεν υπάρχει μεταβολή στα επίπεδά της). Τέλος, η χορήγηση ADH θα ανακουφίσει από τα συμπτώματα της πολυουρίας ασθενή με κεντρογενή άποιο διαβήτη, αλλά όχι αυτόν με νεφρογενή (όπου το πρόβλημα εντοπίζεται στη συμπτωκνωτική ικανότητα των νεφρών, ενώ η λειτουργία του υποθαλάμου και η απελευθέρωση της ADH είναι φυσιολογικές).

4.2.2. Θεραπεία CDI σε ασθενείς με AEE

Σε περίπτωση που η υπερνατριαιμία οφείλεται σε άλλη αιτιολογία εκτός του CDI, ακολουθείται ο θεραπευτικός αλγόριθμος κατά περίπτωση. Οι στόχοι στη διαχείριση ασθενών με υπογκαιμική υπερνατριαιμία που οφείλεται σε CDI είναι τρεις:

- αποφυγή περαιτέρω απώλειας ύδατος και αποκατάσταση του ελλείμματός του,
- αποκατάσταση των επιπέδων της ADH με εξωγενή χορήγηση βαζοπρεσίνης και
- αποφυγή ταχείας διόρθωσης της υπερνατριαιμίας επειδή μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές διαταραχές, όπως εγκεφαλικό οίδημα, επιληπτικές κρίσεις, μόνιμες νευρολογικές βλάβες και θάνατο.

Είναι σημαντικό να γίνει υπολογισμός του ελλείμματος ύδατος, αξιολόγηση του είδους των υγρών που θα χορηγηθούν (λ.χ. σε αιμοδυναμική αστάθεια, αρχικά θα πρέπει να χορηγείται ισότονο διάλυμα NaCl και μετά, με προσοχή, υπότονα διαλύματα), καθώς και του ρυθμού χορήγησής τους. Στόχος ρυθμού διόρθωσης του Na^+ ορού $<10 \text{ mEq/L/24ωρο}$ ($<0,5 \text{ mEq/L/ώρα}$), εντός 48-72 ωρών, με τακτικό έλεγχο των επιπέδων του.

Ασθενείς με καλό επίπεδο συνείδησης και με άθικτο το κέντρο της δίψας, μπορούν να αυξήσουν την πρόσληψη ύδατος και να βελτιώσουν την υπερνατριαιμία. Εάν ο ρυθμός διούρησης παραμένει υψηλός ($>250 \text{ ml/ώρα}$), μπορεί να χορηγηθούν μικρές δόσεις οξικής δεσμοπρεσίνης (dDAVP) (ρινικά υπό τη μορφή spray, δόση 10-40 μg) ή συνθετική βαζοπρεσίνη (υποδορίως ή ενδοφλεβίως). Οι μικρές και συχνές δόσεις προτιμώνται, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο παρατεταμένης δράσης και υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας⁵⁸.

Σε ασθενείς με επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, το νερό μπορεί να δοθεί μέσω ρινογαστρικού καθετήρα ή να γίνει αναπλήρωση με χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 5% ενδοφλεβίως. Η υπέρμετρη χορήγηση

υγρών ενέχει τον κίνδυνο αύξησης του εξωκυττάριου όγκου και εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος και για το λόγο αυτό πρέπει να αποφεύγεται. Μία καλή επιλογή συνιστά η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου αίματος και η συγχρόνηση διουρητικού της αγκύλης. Άλλες θεραπευτικές επιλογές σε μερικό CDI (όπου υπάρχει υπολειμματική έκκριση ADH), αποτελούν η χορήγηση χλωροπροπαμίδης, καρβαμαζεπίνης ή κλοφιμπράτης. Τα θειαζιδικά διουρητικά, παραδόξως, μπορεί να χρησιμοποιηθούν γιατί, ελαττώνοντας την επαναρρόφηση νατρίου και καλίου στο άπω σωληνάριο, επιτρέπουν τη μεγαλύτερη επαναρρόφηση νατρίου (επακόλουθα και ύδατος) στο εγγύς σωληνάριο.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την πρόκληση «θεραπευτικής» υπερνατριαιμίας (μέσω χορήγησης μαννιτόλης ή υπέρτονων διαλυμάτων NaCl 3%), με στόχο τη μείωση της ενδοκράνιας πίεσης και την αποφυγή του εγκεφαλικού οιδήματος σε ασθενείς με AEE^{59, 60}. Εάν αποφασίζεται, θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή (στόχος νατρίου ορού όχι >145 mEq/L) και σε ασθενείς χωρίς άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες για φτωχή πρόγνωση (λ.χ. αλκοολισμός, ηπατική ή νεφρική νόσος, προηγούμενα AEE).

5. Συμπεράσματα

Η διαταραχή του ισοζυγίου του νατρίου ανευρίσκεται πολύ συχνά σε ασθενείς που έχουν υποστεί AEE. Κυρίως διαταραχή που απαντάται, είναι η υπονατριαιμία. Συνήθως οφείλεται σε SIADH ή CSWS. Αν και τα δύο σύνδρομα εμφανίζουν παρόμοια κλινικο-εργαστηριακή εικόνα, απαιτείται η διαφορική διάγνωση μεταξύ τους, επειδή η θεραπεία είναι διαφορετική. Η υπερνατριαιμία απαντάται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με AEE. Κύρια αιτία είναι ο κεντρογενής DI, η ανεπαρκής λήψη νερού σε ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης και η χορήγηση υπέρτονων νατριούχων διαλυμάτων.

Οι γιατροί που ασχολούνται με τη διαχείριση αυτών των ασθενών, θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοποιημένοι με την εμφάνιση διαταραχών του ισοζυγίου του νατρίου. Η κλινική εικόνα πολλές φορές είναι δύσκολο να αποδοθεί στην ηλεκτρολυτική διαταραχή ή στο AEE. Συστήνεται η πρώιμη διάγνωση και η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του νατρίου, ακολουθούμενη από την κατάλληλη θεραπεία, καθώς επηρεάζει την έκβαση αλλά και την πρόγνωση των ασθενών αυτών.

6. Βιβλιογραφία

1. Mackay J, Mensah GA, Mendis S, et al. The atlas of heart disease and stroke. World Health Organization, 2004.
2. Alberts MJ, Latchaw RE. Recommendations for comprehensive stroke centres: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005; 36: 1597-1616.
3. Mendis S, Davis S, Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on non-communicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke* 2015; 46: e121-2.
4. EL-Fawal BM, Badry R, Abbas WA, et al. Stress hyperglycemia and electrolytes disturbance in patients with acute cerebrovascular stroke. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2019; 55-86.
5. Shima S, Niimi Y, Moteki Y, et al. Prognostic significance of hyponatremia in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2020; 49: 531-9.
6. Robertson GL. Antidiuretic hormone, normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 671-94.
7. Robben JH, Knoers NVAM, Deen PMT. Regulation of the vasopressin V₂ receptor by vasopressin in polarized renal collecting duct cells. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 5693-9.
8. McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci* 2004; 19: 1-6.
9. Kim D-K, Joo K-W. Hyponatremia in patients with neurologic disorders. *Electrolyte Blood Press* 2009; 7(2): 51-7.
10. Manzanares W, Aramendi I, Langlois PL, Biestro A. Hyponatremia in the neurocritical care patient: An approach based on current evidence. *Med Intensiva* 2015; 39(4): 234-243.
11. Huang WY, Weng WC, Peng T-I, et al. Association of hyponatremia in acute stroke stage with three-year mortality in patients with first-ever ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 55-62.
12. Saleem S, Yousuf I, Gul A, Gupta S, Verma S. Hyponatremia in stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17(1); 55-7.
13. Hoyle GE, Chua M, Soiza RL. Prevalence of hyponatremia in el-

derly patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(9): 1473.

14. Lath R. Hyponatremia in neurological diseases in ICU. *Indian J Crit Care Med* 2005; 9: 47-51.

15. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Internal Med* 2006; 166(7): 781-6.

16. Rodrigues B, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Hyponatremia in the prognosis of acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(5): 850-4.

17. Wang G, Jia H, Chen C, et al. Analysis of risk factors for first seizure after stroke in Chinese patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 702871.

18. Melton J, Patlak C, Pettigrew KD, Cserr HF. Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia. *Am J Physiol Renal Physiol* 1987; 252: F661-F669.

19. Lopez-Dominguez A, Ramos-Mandujano G, et al. Regulatory volume decrease after swelling induced by urea in fibroblasts: prominent role of organic osmolytes. *Mol Cell Biochem* 2007; 306: 95-104.

20. Gankam-Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the brain. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 24-35.

21. Edelman RC, Mattle HP, O'Reilly GV, Wentz KU, Liu C, Zhao B. Magnetic resonance imaging of flow dynamics in the circle of Willis. *Stroke* 1990; 21: 56-65.

22. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992; 77(3): 337-54.

23. Szydlowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium* 2010; 47(2): 122-9.

24. Zheng B, Qiu Y, Jin H, et al. A predictive value of hyponatremia for poor outcome and cerebral infarction in high-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients. *J Neurol Neurosurg Psych* 2011; 82(2): 213-7.

25. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Internal Med* 2006; 166(7): 781-6.

26. Arief All, Ayus JC. Pathogenesis of hyponatremic encephalopathy. Current concepts. *Chest* 1993; 103: 607-10.

27. Liamis G, Barkas F, Megapanou E, et al. Hyponatremia in acute

stroke patients: Pathophysiology, clinical significance, and management options. *Eur Neurol* 2019; 82: 32-40.

28. Alam MN, Uddin MJ, Rahman KM, et al. Electrolyte changes in stroke. *Mymensingh Med J* 2012; 21: 594-9.

29. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 182-7.

30. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. *Int J Pract* 2008; 62(10): 1572-80.

31. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(1): 144-5.3

32. Schwartz WB, Bennett W, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. *A J Med* 1957; 23: 529-542.

33. Smith D, Moore K, et al. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1019-1023.

34. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK, Singh RK. A study of hyponatremia in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 2016; 367: 152-157.

35. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-2072.

36. Peters JP, Welt LG, Sims EAH, Orloff J, Needham J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950; 63: 57-64.

37. Cort JH. Cerebral salt wasting. *Lancet* 1954; 266(6815): 752-4.

38. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 1981; 55(6): 938-41.

39. Palmer BF. Hyponatremia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 262-268.

40. Berendes E, Walter M, Cullen P, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997; 349: 245-249.

41. Dorhout Mees SM, Hoff RG, Rinkel GJE, Algra A, van den Bergh WM. Brain natriuretic peptide concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with hypovolemia and hyponatremia. *Neur-*

ocrit Care 2011; 14: 176-81.

42. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-542.

43. Taniguchi K, Tamura Y, Kumagai T, Shibata S, Uchida S. Stimulation of V1a receptor increases renal uric acid clearance via urate transporters: insight into pathogenesis of hypouricemia in SIADH. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 845-852.

44. Cui H, He G, Yang S, et al. Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. *Front Neurosci* 2019; 13: 1170.

45. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(Suppl 2): 2:i1-i39.

46. Sakarcan A, Bocchini J. The role of fludrocortisone in a child with cerebral salt wasting. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 769-771.

47. Misra U, Kalita J, Kumar M. Safety and efficacy of fludrocortisone in the treatment of cerebral salt wasting in patients with tuberculous meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1383-1391.

48. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: *Lancet* 2008; 371: 1624-1632.

49. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan. A selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112.

50. Annoni F, Fontana V, Brimiouille S, Creteur J, Vincent J-L, Taccone FS. Effects of enteral urea on intracranial pressure in patients with acute brain injury and hyponatremia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2017; 29(4): 400-5.

51. Vedantam A, Robertson CS, Gopinath SP. Morbidity and mortality associated with hypernatremia in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2017; 43(5): E2.

52. Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1493-9.

53. Ramthun M, Mocelin AJ, Delfino VDA. Hypernatremia secondary to post-stroke hypodipsia: just add water! *NDT Plus* 2011; 4: 236-7.

54. Fabris A, Ronco C, Pellanda MV, Gardin C, Chiaramonte S, Feri-

ani M, La Greca G. Fluctuation of vasopressin secretion in chronic hypernatremia. *Nephron* 1990; 54: 245-8.

55. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21(6): 449-56.

56. Wong MF, Chin NM, Lew TW. Diabetes insipidus in neurosurgical patients. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 340-343.

57. Bradshaw K, Smith M. Disorders of sodium balance after brain injury. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care and Pain* 2008; 8(4): 129-33.

58. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, Smith M. Disturbances of sodium in critically ill neurologic patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18: 57-63.

59. Ryu JH, Walcott BP, Kahle KT, et al. Induced and sustained hypernatremia for prevention and treatment of cerebral edema following brain injury. *Neurocrit Care* 2013; 19: 222-31.

60. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002; 33: 136-40.

Ερωτήσεις

1. Η υπονατρίαμια σε ασθενείς με AEE:

- α) Είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή που εμφανίζεται;
- β) Συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα καθώς και χειρότερη έκβαση των ασθενών αυτών;
- γ) Εμφανίζει συμπτωματολογία που οφείλεται στο οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων και μιμείται την κλινική εικόνα του AEE;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

2. Αιτίες υπονατρίαμιας σε ασθενείς με AEE αποτελούν:

- α) Το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης;
- β) Η καταστολή του αισθήματος της δίψας;
- γ) Ο κεντρογενής άποιος διαβήτης;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

3. Σχετικά με το σύνδρομο της κεντρικής απώλειας άλατος ισχύει ένα από τα παρακάτω:

- α) Εμφανίζεται συνήθως μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ;
- β) Προκαλεί ευογκαιμική υπονατριαιμία;
- γ) Οφείλεται πιθανότατα σε υπερέκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων και δι-αταραχή της συμπαθητικής διέγερσης στο νεφρό;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

4. Για το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης ισχύει ένα από τα παρακάτω:

- α) Επιτυγχάνεται διόρθωση της υπονατριαιμίας με χορήγηση Ν/Σ 0,9%;
- β) Η στέρση ύδατος βοηθάει στη διόρθωση της υπονατριαιμίας;
- γ) Κλινικά διαπιστώνεται υπογκαιμία;
- δ) Το ουρικό οξύ του ορού είναι αυξημένο;

5. Ο άποιος διαβήτης κεντρικής αιτιολογίας:

- α) Αποτελεί αιτία ανάπτυξης υπονατριαιμίας σε ασθενείς με ΑΕΕ;
- β) Εμφανίζεται με ολιγουρία και πολυδιψία;
- γ) Δε θα βελτιωθεί με τη χορήγηση αντιδιουρητικής ορμόνης;
- δ) Εμφανίζει κλινική εικόνα που οφείλεται στην αφυδάτωση και συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. α
- 3. γ
- 4. β
- 5. δ

Υποδόρια και ενδοοστική χορήγηση υγρών διαλυμάτων

Μπαντής Χρήστος,

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, ΓΝ Θεσσαλονίκης, «Γ. Παπανικολάου»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Υποδόρια χορήγηση
3. Ενδοοστική χορήγηση

Κύρια σημεία

- Η υποδόρια και η ενδοοστική οδός αποτελούν ενδιαφέρουσες εναλλακτικές όταν δεν είναι διαθέσιμη περιφερική φλεβική γραμμή, η κάθε μία όμως βρίσκει εφαρμογή σε διαφορετικά κλινικά σενάρια

- Με την υποδόρια οδό μπορούν να καλυφθούν οι ανάγκες ασθενών με ήπια ή μέτρια αφυδάτωση. Εφαρμόζεται κυρίως σε ηλικιωμένους, ανοϊκούς, κατακεκλιμένους ή ακόμα και διεγερτικούς ασθενείς ή στα πλαίσια παρηγορικής φροντίδας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παρατεταμένο χρονικό διάστημα

- Μέσω της ενδοοστικής οδού μπορεί να χορηγηθεί γρήγορα μεγάλη ποσότητα υγρών. Τα συχνότερα πεδία εφαρμογής της είναι η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και οι πολυτραυματίες. Η χρήση της περιορίζεται σε λίγες ώρες μέχρι να εξασφαλιστεί άλλη οδός και σε κάθε περίπτωση δεν πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες

1. Εισαγωγή

Η παρεντερική χορήγηση υγρών είναι ένας από τους πυλώνες της σύγχρονης ιατρικής. Στην κλινική πράξη πρώτη-και για πολλούς μόνη-επιλογή είναι η ενδοφλέβια χορήγηση. Όχι σπάνια όμως μία περιφερική φλεβική γραμμή δεν είναι διαθέσιμη ή επιθυμητή ή δεν υπάρχουν τα χρονικά περιθώρια για να αναζητηθεί. Σ' αυτή την περίπτωση, δύο ενδιαφέρουσες και όχι πολύ γνωστές εναλλακτικές λύσεις είναι η υποδόρια και η ενδοοστική οδός. Η κάθε μία τους βρίσκει εφαρμογή σε εντελώς διαφορετικά κλινικά σενάρια. Η υποδόρια χορήγηση θα είχε για παράδειγμα νόημα για την βραδεία ενυδάτωση ενός κατακεκλιμένου, ανοϊκού υπερήλικα που με πείσμα απομακρύνει κάθε περιφερική φλεβική γραμμή που του τοποθετούν. Αντίθετα η ενδοοστική χορήγηση θα μπορούσε να σώσει τη ζωή ενός πολυ-

τραυματία στρατιώτη σε υπογκαιμικό shock κατά την απομάκρυνση του με ελικόπτερο από το πεδίο της μάχης.

2. Υποδόρια χορήγηση

Η παρεντερική χορήγηση υγρών κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος ως χρόνια μέθοδος υποστήριξης ασθενών με χρόνια προβλήματα υγείας. Όχι σπάνια είναι απαραίτητη η ενυδάτωση κάποιου ασθενούς, στον οποίο η από του στόματος ή εντερική γενικότερα πρόσληψη δεν είναι επαρκής. Παραδοσιακά η πρώτη επιλογή είναι φυσικά η ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία όμως μπορεί να μην είναι εφικτή λ.χ. σε εξάντληση των θέσεων παρακέντησης των περιφερικών φλεβών σε ασθενείς με μακρύ ιστορικό νοσηλείας και πολλαπλές συνοσηρότητες, σε μη συνεργάσιμους ασθενείς ή σε παρηγορική φροντίδα, όπου η διατήρηση φλεβικής γραμμής (περιφερικής ή κεντρικής) δεν είναι εφικτή (για παράδειγμα σε θεραπεία κατ' οίκον ή σε οίκους ευγηρίας) ή αποδεκτή από τον ασθενή. Μία από τις επιλογές σ' αυτή την περίπτωση είναι η υποδόρια χορήγηση υγρών γνωστή και ως υποδερμόλυση.

Ιστορική αναδρομή Η μέθοδος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1865 όταν επιστρατεύτηκε για την αντιμετώπιση ασθενών που έπασχαν από χολέρα. Η χρήση της άρχισε να αναφέρεται συχνότερα μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο πόλεμο⁽¹⁾, αλλά δεν έτυχε ευρείας αποδοχής, εν μέρει λόγω έλλειψης εξοικείωσης του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού μαζί της και εν μέρει λόγω επιπλοκών που εμφανίστηκαν κατά τη 10ετία του 1950-1960 και αποδόθηκαν στη χρήση μη κατάλληλων διαλυμάτων, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια. Στο παρελθόν η μέθοδος εφαρμοζόταν για ενυδάτωση ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε καρκινοπαθείς αλλά και σε βρέφη και παιδιά με απουσία αγγειακής προσπέλασης, ενώ σχετικά πρόσφατα άρχισε να κερδίζει έδαφος και για τη χορήγηση παρεντερικής διατροφής⁽²⁰⁾.

Τρόπος εφαρμογής Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα απλή τεχνικά και μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα, χωρίς να χρειάζεται ιδιαίτερη εκπαίδευση για το προσωπικό. Τα πιο συχνά σημεία παρακέντησης είναι η πλάγια κοιλιακή χώρα, οι γλουτοί (έσω ή έξω επιφάνεια), η πρόσθια θωρακική επιφάνεια στους άνδρες, η έξω επιφάνεια του αντιβραχίου ή του βραχίονα και η μεσοπλάτια χώρα. Στο σημείο της παρακέντησης θα πρέπει να υπάρχει επαρκής υποδόριος ιστός που να μπορεί να αρθεί σε πτυχή. Μετά από το-

πικό καθαρισμό με αντισηπτικό διάλυμα, μία βελόνη 22-24G εισάγεται υπό γωνία 45° στον υποδόριο ιστό, στοχεύοντας προς το θώρακα του ασθενούς. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεταλλικές ή συνθετικές βελόνες, με τις δεύτερες να είναι καταλληλότερες για μακρύτερη παραμονή⁽³⁾. Με βάση ότι η μέθοδος εφαρμόζεται αρκετά συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς που όχι σπάνια είναι ανοϊκοί ή ακόμη και διεγερτικοί, πάντοτε υπάρχει η πιθανότητα να ξηλώσουν το σύστημα χορήγησης. Έτσι αν χρησιμοποιούνται μεταλλικές βελόνες ελλοχεύει ο κίνδυνος τραυματισμού για το νοσηλευτικό προσωπικό που θα προστρέξει να τους βοηθήσει. Αυτός είναι ένας επιπλέον λόγος για να προτιμώνται οι συνθετικές βελόνες. Όπως και σε κάθε αγγειακή προσπέλαση, στο τέλος η θέση της παρακέντησης καλύπτεται με αποστειρωμένο επίθεμα (ιδανικά διαφανές).

Τα υγρά μπορούν να χορηγηθούν με τη βαρύτητα ή με τη βοήθεια αντλίας. Η χορήγηση με τη βαρύτητα περιορίζει την ανάπτυξη υποδόριου οιδήματος τοπικά, αφού ο ρυθμός έγχυσης αυτοπεριορίζεται όταν αυξάνει η υδροστατική πίεση στον υποδόριο ιστό. Στην υποδόρια χορήγηση τα υγρά απορροφώνται από τον υποδόριο ιστό προς τη συστηματική κυκλοφορία με διάχυση και διήθηση⁽⁴⁾. Ο συνήθης ρυθμός έγχυσης είναι 60 ml ανά ώρα σε 24ωρη βάση, που αντιστοιχεί σε σχεδόν 1.500 ml/24ωρο. Ωστόσο υπάρχουν αναφορές για χορήγηση έως και 2.400 ml/24ωρο χωρίς ή με λίγο οίδημα⁽⁵⁾. Αν η συνεχής χορήγηση δεν είναι εφικτή ή επιθυμητή τότε μία εναλλακτική είναι η διαλείπουσα χορήγηση, συνήθως 1.000 ml σε 8 ώρες (λ.χ. κατά τη διάρκεια της νύχτας) ή έως και 500 ml μέσα σε 2 ώρες. Σ' αυτή την περίπτωση μπορεί να εμφανιστεί τοπικά υποδόριο οίδημα, ωστόσο η ενόχληση που προκαλεί στον ασθενή είναι κατά κανόνα μικρή⁽⁶⁾. Μάλιστα σε μία μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη σε καρκινοπαθείς, οι ασθενείς προτιμούσαν δύο γρήγορες εγχύσεις των 500 ml την ημέρα από την χορήγηση 1.000 ml κατά τη διάρκεια της νύχτας⁽⁷⁾. Η συνολική χορηγούμενη ποσότητα μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη έγχυση σε περισσότερες θέσεις. Σε κάθε περίπτωση, η εμφάνιση σημαντικού ή και αυξανόμενου υποδόριου οιδήματος στο σημείο της παρακέντησης υποδηλώνει ότι ο ρυθμός έγχυσης ξεπερνά το ρυθμό απορρόφησης προς τη συστηματική κυκλοφορία και άρα η χορήγηση θα πρέπει να μειωθεί ή ακόμη και να διακοπεί.

Παρόλο που αρχικά η συνήθης πρακτική ήταν η υποδόρια χορήγηση να χρησιμοποιείται βραχυχρόνια (δηλαδή έως 10 ημέρες), στην πορεία εμφανίστηκαν μελέτες με πιο μακροχρόνια εφαρμογή της, που έφτανε μέχρι και

τους έξι μήνες σε παρηγορική θεραπεία^(5,8). Επίσης, παρόλο που υπάρχει η σύσταση να αλλάζει η βελόνη κάθε 24 ώρες για να μειώνεται η πιθανότητα δερματικής λοίμωξης, στην πράξη αυτή η σύσταση-ακόμη και σε βιβλιογραφικές αναφορές-παραβλέπεται και διατηρείται η ίδια γραμμή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, για παράδειγμα για τρεις ημέρες⁽⁸⁾ ή και για μία ολόκληρη εβδομάδα⁽⁵⁾.

Τα τυπικά διαλύματα που χρησιμοποιούνται είναι νατριούχοι οροί (NaCl 0,45% ή 0,9%) ή πιο συχνά συνδυασμός σακχαρούχων και νατριούχων ορών⁽⁹⁾. Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες όσο αφορά την ωσμωτικότητα των χορηγούμενων διαλυμάτων. Έχει περιγραφεί έγχυση διαλυμάτων με ωσμωτικότητα από 154-845 mOsm/L (δες ανασκόπηση στο⁽⁶⁾). Τα ισοωσμωτικά διαλύματα γίνονται καλύτερα ανεκτά, ωστόσο ακόμη και η χορήγηση παρεντερικής διατροφής (845 mOsm/L) δε δημιούργησε ιδιαίτερα προβλήματα⁽²⁾. Η έγχυση υπερωσμωτικών διαλυμάτων χωρίς ηλεκτρολύτες δε συστήνεται λόγω του κινδύνου κυκλοφορικής κατάρριψης (δες παρακάτω). Συγκεντρώσεις καλίου της τάξεως των 10 mEq/L ή 20 mEq/L γίνονται καλά ανεκτές χωρίς σημεία τοπικού ερεθισμού⁽¹⁰⁾.

Η υαλουρονιδάση είναι ένα ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση του υαλουρονικού, της κύριας γλυκοζαμινογλυκάνης του υποδόριου ιστού. Η χορήγησή της πριν την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της υποδόριας χορήγησης, αυξάνει τη διαπερατότητα του υποδόριου ιστού και άρα το ρυθμό απορρόφησης των χορηγούμενων υγρών προς τη συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο το όφελος από τη χρήση της υαλουρονιδάσης είναι μικρό στους συνήθεις ρυθμούς έγχυσης και έτσι η εφαρμογή της προτείνεται μόνο όταν επιδιώκονται πολύ υψηλοί ρυθμοί έγχυσης. Στα μειονεκτήματα που περιορίζουν τη χρήση της υαλουρανιδάσης, εκτός από το επιπλέον κόστος και την πολυπλοκότητα της μεθόδου, συγκαταλέγεται και ο κίνδυνος εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης (ιδιαίτερα σε σκευάσματα ζωικής προέλευσης)⁽¹¹⁾.

Εκτός από διαλύματα, διαμέσου της υποδόριας γραμμής μπορεί να χορηγηθεί και μία πληθώρα φαρμάκων (λ.χ. φουροσεμίδη, αντιβιοτικά ή οπιοειδή). Σ' αυτή την περίπτωση για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και αντλία έγχυσης. Κατάλληλα φάρμακα είναι τα υδρόφιλα μόρια με ουδέτερο pH, χαμηλό ιξώδες και μικρό μοριακό βάρος. Πρόσθετα όπως γλυκερίνη, αλκοόλη ή προπυλογλυκόλη πρέπει να αποφεύγονται, καθώς οδηγούν σε τοπικές αντιδράσεις και ενόχληση⁽⁸⁾.

Προφίλ ασφάλειας Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη σε ηλικιωμένους νοσηλευόμενους ασθενείς η υποδόρια χορήγηση ήταν εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με την ενδοφλέβια χορήγηση, ενώ ήταν καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς⁽²⁾.

Στις πιθανές τοπικές επιπλοκές της μεθόδου εκτός από οίδημα συγκαταλέγονται το ερύθημα, ο πόνος και οι εκχυμώσεις. Το τοπικό οίδημα υποχωρεί συνήθως σε λίγες ώρες μετά τη διακοπή της υποδόριας χορήγησης. Ο πόνος αποτελεί σπάνια επιπλοκή, αλλά μπορεί να εμφανιστεί αν το ρύγχος της βελόνης εισέλθει στους υποκείμενους μύες. Μπορεί επίσης να οφείλεται στην αυξημένη τάση του δέρματος μετά τη χορήγηση μεγάλων όγκων ή στην έγχυση καλιούχων ορών.

Πάντοτε υπάρχει το ενδεχόμενο τρώσης κάποιου μικρού υποκείμενου αγγείου, ωστόσο αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες σε ασθενείς με φυσιολογικό πηκτικό μηχανισμό. Από την άλλη, αφού όλα τα υποδορίως χορηγούμενα διαλύματα προορίζονται έτσι κι αλλιώς για ενδοφλέβια έγχυση, δεν υπάρχει ιδιαίτερος λόγος ανησυχίας αν εγχυθούν εκ παραδρομής ενδοφλεβίως. Ωστόσο, αν παρατηρηθεί επιστροφή αίματος κατά την παρακέντηση, η βελόνη θα πρέπει να αφαιρείται και να παρακεντείται ο ασθενής σε άλλο σημείο.

Τοπική ιστική νέκρωση μπορεί να εμφανιστεί αν εγχυθούν ακατάλληλα διαλύματα λ.χ. πολύ υπότονα ή υπέρτονα υγρά ή με υπερβολικά υψηλές συγκεντρώσεις καλίου (>40 mEq/24ωρο)⁽¹²⁾.

Λοιμώξεις, όπως απόστημα ή κυτταρίτιδα στο σημείο της παρακέντησης μπορεί να εμφανιστούν, αλλά θεωρούνται σπάνιες επιπλοκές. Ο κατάλληλος καθαρισμός του δέρματος πριν την παρακέντηση και τα αποστειρωμένα επιθέματα, όπως σε κάθε αγγειακή προσπέλαση, είναι αυτονόητα μέτρα που μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισής τους. Το ίδιο ισχύει και για την αλλαγή της θέσης παρακέντησης κάθε 24 ώρες.

Η υποδόρια έγχυση μεγάλων όγκων υπέρτονων διαλυμάτων ελεύθερων ηλεκτρολυτών έχει συσχετιστεί σπάνια με την εμφάνιση κυκλοφορικής κατάρριψης^(13,14). Αυτά τα διαλύματα μπορεί να μην απορροφώνται τόσο εύκολα όσο τα αντίστοιχα που περιέχουν ηλεκτρολύτες και μπορεί να έλκουν ύδωρ από τον ενδαγγειακό χώρο, οδηγώντας σε μείωση του ενδαγγειακού όγκου και υπόταση. Έγχυσή τους σε μικρότερους όγκους και με βραδύτερο ρυθμό μπορεί να περιορίσει αυτό τον κίνδυνο. Τέλος, να σημειωθεί ότι η χορήγηση του διαλύματος δεξτρόζης 5% είναι ασφαλής (αν και

είναι ελεύθερο ηλεκτρολυτών)⁽¹²⁾.

Πεδία εφαρμογής Η υποδόρια χορήγηση υγρών μπορεί να τύχει εφαρμογής:

- σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια αφυδάτωση ή ήπια ή μέτρια υποθρεψία όταν η από του στόματος πρόσληψη ή η εντερική χορήγηση είναι ανεπαρκής,
- σε ασθενείς στους οποίους η τοποθέτηση φλεβικής γραμμής είναι μη εφικτή, μη ανεκτή ή μη επιθυμητή,
- σε διεγερτικούς ασθενείς (αυτοί συνήθως ενοχλούνται λιγότερο από τις υποδόριες γραμμές χορήγησης από ότι από τις αντίστοιχες φλεβικές)⁽¹⁰⁾,
- ως μέθοδος γέφυρα σε ασθενείς με προβληματική αγγειακή προσπέλαση μέχρι αυτή να επιτευχθεί,
- ως μέθοδος γέφυρα σε ασθενείς με μικροβιαμία σχετιζόμενη με αγγειακές γραμμές, μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξη και
- μία ενδιαφέρουσα εφαρμογή είναι η συνεχής υποδόρια χορήγηση φαρμάκων λ.χ. οπιοειδών⁽¹⁵⁾.

Καθώς η εκμάθηση και η εφαρμογή της μεθόδου είναι σχετικά εύκολη είναι πρεσβεύσιμη η κατ'οίκον εφαρμογή της από τους φροντιστές και όχι απαραίτητα από νοσηλευτικό προσωπικό. Μετά από σχετική εκπαίδευση η κατ'οίκον εφαρμογή της σε καρκινοπαθείς με προχωρημένη νόσο είχε πολύ καλά αποτελέσματα χωρίς σημαντικές επιπλοκές⁽¹⁶⁾.

Η υποδόρια χορήγηση δεν είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος σε:

- ασθενείς με σοβαρή υπογκαιμία ή υποθρεψία, σε καταπληξία ή γενικότερα σε καταστάσεις που απαιτούν γρήγορη ή σε μεγάλους όγκους χορήγηση υγρών,
- σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές,
- λύση της συνέχειας του δέρματος ή δερματικές λοιμώξεις,
- αιμορραγική διάθεση και
- γενικευμένο οίδημα.

Πλεονεκτήματα της μεθόδου Στα πλεονεκτήματα της ενδοοστικής χορήγησης διαλυμάτων περιλαμβάνονται:

- εύκολη και γρήγορη τοποθέτηση,
- εύκολη παρακολούθηση,
- ο μικρότερος νοσηλευτικός χρόνος,
- η εφαρμογή της μετά από εκπαίδευση και από μη νοσηλευτές,

- η εφαρμογή της κατ' οίκον ή σε οίκους ευγηρίας,
- η χρήση της σε ασθενείς με δύσκολη φλεβική προσπέλαση ή σε διεγερτικούς,
- η μικρότερη πιθανότητα μετακίνησης της προσπέλασης,
- η μικρότερη ανάγκη για ακινητοποίηση σκέλους σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση,
- ο μικρότερος κίνδυνος λοιμώξεων,
- η απουσία κινδύνου θρομβοφλεβίτιδας και
- το χαμηλότερο κόστος.

Συμπεράσματα Τα υπάρχοντα δεδομένα, τόσο από μελέτες παρατήρησης αλλά και από τυχαιοποιημένες μελέτες (δες ανασκόπηση⁽⁹⁾) καταδεικνύουν ότι η υποδόρια χορήγηση υγρών είναι μία ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική. Οι επιπλοκές της μεθόδου είναι σχετικά σπάνιες και συνήθως είναι τοπικής φύσεως (λ.χ. οίδημα) και αυτοπεριορίζονται μετά τη διακοπή της. Ως εκ τούτου όταν οι ανάγκες για ενυδάτωση είναι μικρές ή μέτριες η υποδόρια χορήγηση έχει παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με την ενδοφλέβια και αποτελεί μία ενδιαφέρουσα εναλλακτική που προτείνεται από τις οδηγίες της Εταιρίας Επείγουσας Νοσηλευτικής⁽¹⁷⁾ όπως και από την Εταιρία Παρεντερικής Νοσηλευτικής⁽¹⁵⁾. Σίγουρα η ενημέρωση του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην εξάπλωση χρήσης της μεθόδου.

3. Ενδοοστική χορήγηση

Σε ασθενείς σε καταπληξία, σημαντική αφυδάτωση, καρδιακή ανακοπή, πολυτραυματίες, επαιτιούμενο αεραγωγό που δεν έχουν περιφερική ενδοφλέβια οδό χορήγησης λόγω παχυσαρκίας, οιδημάτων, ενδοφλέβιας χρήσης ουσιών ή άλλους λόγους, υπάρχουν δύο επιλογές για τη χορήγηση υγρών και φαρμάκων κατά την αρχική αντιμετώπιση, η τοποθέτηση ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή η ενδοοστική χορήγησή τους. Η ενδοοστική οδός σ' αυτές τις περιπτώσεις εξασφαλίζει πιο γρήγορα την οδό χορήγησης υγρών και φαρμάκων και έχει υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας^(18,19).

Ιστορική αναδρομή Η ενδοοστική χορήγηση προτάθηκε για πρώτη φορά το 1922 από τον Drinker και συνεργάτες που χαρακτήρισαν τον οστικό μυελό ως «μη συμπίεσιμη φλέβα»⁽²⁰⁾, όμως το πρώτο περιστατικό εφαρμογής της περιγράφηκε το 1934⁽²¹⁾, ενώ η πρώτη σειρά παιδιατρικών

περιστατικών χορήγησης υγρών και παραγόντων αίματος μέσω της ενδοοστικής οδού δημοσιεύτηκε το 1940⁽²²⁾. Η μέθοδος δεν έτυχε ευρείας αποδοχής μέχρι τη 10ετία 1980-1990 όταν άρχισε να εφαρμόζεται κυρίως από παιδιάτρους, για παράδειγμα σε αφυδατωμένα βρέφη με υπογκαιμική καταπληξία. Χρειάστηκαν άλλες δύο 10ετίες μέχρι να συμπεριληφθεί για πρώτη φορά το 2005 στις οδηγίες καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης για ενήλικες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας⁽²³⁾ και τελικά η θέση της εδραιώθηκε με την επικαιροποίησή τους το 2015⁽²⁴⁾. Πλέον είναι διαθέσιμες ειδικές συσκευές που καθιστούν εύχρηστη τη μέθοδο και επιτρέπουν την εφαρμογή της με υψηλά ποσοστά επιτυχίας, μετά από βραχεία μόνο εκπαίδευση σ' αυτή⁽²⁵⁾ καθιστώντας την ίσως την πιο γρήγορη οδό για τη χορήγηση υγρών, φαρμάκων και προϊόντων αίματος σε επείγοντα περιστατικά συμπεριλαμβανομένης και της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης⁽²⁶⁾.

Τρόπος εφαρμογής Ο οστικός μυελός είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθής και το φλεβικό του σύστημα επικοινωνεί με τις συστηματικές φλέβες. Οι οστικές δοκίδες που τον περιβάλλουν τον καθιστούν μη συμπίεσιμο και έτσι οι οστικές φλέβες-σε αντίθεση για παράδειγμα με τις περιφερικές-δε συμπίπτουν («κολαψάρουν») ακόμη και σε σοβαρή υπογκαιμία. Σε κάθε περίπτωση οι οστικές δοκίδες αυξάνουν την αντίσταση ροής και έτσι προτείνεται η χρήση ασκών πίεσης για να εξασφαλιστεί η ταχεία είσοδος των χορηγούμενων υγρών στη συστηματική κυκλοφορία⁽²⁷⁾.

Υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμα διάφορα συστήματα για την ενδοοστική παρακέντηση, ξεκινώντας από τα πιο απλά που αποτελούνται από τις συνήθεις βελόνες οστεομυελικής βιοψίας (βελόνη Jamshidi, Cardinal Health) έως τις πιο εύχρηστες ημιαυτόματες συσκευές, όπως το FAST1[®] και το FASTx[®] (PyngMedical Corporation) μόνο για παρακεντήσεις στέρνου, το Bone Injection Gun (BIG[®], Waismed Limited) και τέλος το EZ-IO[®] (Teleflex) που εισάγεται με του βοήθεια του αντίστοιχου «τρυπανιού» (EZ-IO[®] Power Driver) που λειτουργεί με μπαταρίες.

Έχουν δοκιμαστεί διάφορες θέσεις παρακέντησης για ενδοοστική χορήγηση. Η ιδανική θέση πρέπει να έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: σχετικά λεπτό οστικό φλοιό, μεγάλη μυελώδη μοίρα, επίπεδη επιφάνεια, σαφή οδηγία σημεία που διευκολύνουν την τοποθέτηση, ενώ θα πρέπει να βρίσκεται σε εύκολα προσβάσιμο σημείο του σώματος. Τρία σημεία παρακέντησης πληρούν αυτά τα κριτήρια, το εγγύς τμήμα της κνήμης, το άπω τμήμα της

και το εγγύς τμήμα του βραχιονίου. Το στέρνο έχει επίσης προταθεί, αλλά λόγω της σχετικά λεπτής μυελώδους μοίρας εγκυμονεί τον κίνδυνο η βελόνη να διαπεράσει και την οπίσθια στοιβάδα του οστικού φλοιού και να τρώσει την αορτή ή τις καρδιακές κοιλότητες. Επίσης η θέση αυτή δεν είναι διαθέσιμη για αυτονόητους λόγους σε περιπτώσεις καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, που αποτελούν σημαντικό ποσοστό των περιστατικών στα οποία εφαρμόζεται η μέθοδος⁽²⁸⁾.

Το σημείο παρακέντησης στο εγγύς τμήμα της κνήμης βρίσκεται 2 cm κάτω από το κνημιαίο κύρτωμα και 1-2 cm προς τα έσω, στο κέντρο της επίπεδης επιφάνειας του οστού και κάθετα προς αυτό. Η θέση παρακέντησης στο άπω τμήμα της κνήμης βρίσκεται 2 cm πάνω από το έσω σφυρό, στο μέσο του επίπεδου τμήματος και κάθετα προς αυτό. Το σημείο παρακέντησης του εγγύς τμήματος του βραχιονίου αντιστοιχεί στο μείζον βραχιόνιο όγκωμα με κατεύθυνση προς την κορακοειδή απόφυση. Σ' αυτή την προσπέλαση κάμπτεται ο πήχης και το άνω άκρο στρέφεται προς τα έσω, πάνω στον κορμό. Η βελόνη δε θα πρέπει να εισέρχεται από την έσω πλευρά του μείζονος βραχιονίου ογκώματος, δηλαδή από την αύλακα του δικεφάλου, για να μην τραυματιστεί ο τένοντας του δικεφάλου⁽²⁹⁾.

Η ορθή τοποθέτηση της ενδοοστικής βελόνης επιβεβαιώνεται με τα ακόλουθα: η αίσθηση της απότομης έλλειψης αντίστασης μετά την είσοδο στη μυελώδη μοίρα, το γεγονός ότι η βελόνη διατηρείται σε όρθια θέση χωρίς υποστήριξη, εύκολη αναρρόφηση αίματος ή μυελού, χορήγηση με σύριγγα φυσιολογικού ορού χωρίς αντίσταση και χωρίς να εμφανιστεί υποδόρια διαφυγή⁽²⁵⁾. Παρόλο που η ενδοοστική βελόνη μπορεί να σταθεί όρθια και μόνη της, υπάρχουν διαθέσιμα συστήματα στερέωσής της, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος μετατόπισής της. Τα συστήματα αυτά μπορεί βέβαια να καλύψουν μία υποδόρια διαφυγή, οπότε καλό είναι να έχει αποκλειστεί αυτό το ενδεχόμενο πριν την εφαρμογή τους.

Αφού εξασφαλιστεί άλλη οδός, η ενδοοστική βελόνη μπορεί να αφαιρεθεί με περιστροφική κίνηση. Προηγουμένως μπορεί να εφαρμοστεί κανείς πάνω της μία βιδωτή σύριγγα για πιο εύκολη έλξη (αφαίρεση). Μετά την αφαίρεση καλύπτεται το σημείο εισόδου με αποστειρωμένο επίθεμα, όπως θα έκανε κανείς και σε μία περιφερική αγγειακή προσπέλαση.

Η ενδοοστική οδός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταχεία αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου σε ασθενείς σε καταπληξία. Έχουν περιγράφει τόσο στην κνήμη, όσο και στο βραχιόνιο ροές της τάξεως των 70-80

ml/min που μπορούν να φτάσουν μέχρι και τα 150-160 ml/min με τη χρήση ασκού συμπίεσης (με πίεση 300 mm Hg)⁽³⁰⁾. Ωστόσο άλλοι ερευνητές κατέγραψαν χαμηλότερες μέσες ροές (15-25 ml/min χωρίς και 60-70 ml/min με ασκό συμπίεσης) με τη χρήση του ίδιου συστήματος (EZ-IO)⁽²⁷⁾.

Η εκμάθηση της μεθόδου θεωρείται σχετικά εύκολη. Ωστόσο, μετά από μόνο θεωρητική διδασκαλία τα ποσοστά επιτυχίας είναι χαμηλά με τις απλές βελόνες (37,5%)⁽³¹⁾, αλλά αυξάνουν θεαματικά με τα ημιαυτόματα συστήματα (65-97%)^(32,33), ενώ μπορούν να βελτιωθούν ακόμη περισσότερο αν μεσολαβήσει και πρακτική άσκηση σε προπλάσματα⁽³⁴⁾. Το εγγύς τμήμα της κνήμης εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας από το βραχιόνιο οστόν (89,7% έναντι 60,0% σε μελέτη παρατήρησης)⁽³⁵⁾. Οι θέσεις παρακέντησης της κνήμης έχουν το επιπλέον πλεονέκτημα ότι βρίσκονται μακριά από τον θώρακα και την κεφαλή, γεγονός που μειώνει την πιθανότητα μετατόπισης της βελόνας στη διάρκεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης ή διασωλήνωσης⁽³⁵⁾. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη σε 182 ασθενείς με μη τραυματικής αιτιολογίας καρδιακή ανακοπή εκτός νοσοκομείου, τα ποσοστά επιτυχίας με την πρώτη προσπάθεια ήταν υψηλότερα στην κνήμη (91%) απ' ότι στο βραχιόνιο (51%) ή σε περιφερική φλέβα (43%)⁽²⁵⁾. Επίσης ο μέσος απαιτούμενος χρόνος ήταν βραχύτερος στην κνήμη (4,6 min) απ' ότι στο βραχιόνιο (7 min), με την περιφερική φλεβική προσπέλαση να βρίσκεται ανάμεσά τους (5,8 min)⁽²⁵⁾. Σε μελέτη προσομοίωσης αναζωογόνησης σε COVID-19 θετικά παιδιά, φορώντας τα ανάλογα μέτρα ατομικής προστασίας, τα ποσοστά επιτυχίας με την πρώτη προσπάθεια ήταν σημαντικά υψηλότερα με ημιαυτόματες συσκευές (EZ-IO, 100%) απ' ότι με βελόνη οστεομυελικής βιοψίας (Jamshidi, 80%) ή στην ενδοφλέβια οδό (69,2%). Επίσης ο χρόνος που απαιτήθηκε ήταν σημαντικά βραχύτερος με τις ημιαυτόματες συσκευές (37±7 sec με το EZ-IO) ή με τη βελόνη οστεομυελικής βιοψίας (43±7 sec), απ' ότι με την ενδοφλέβια οδό (98±10 sec)⁽³⁶⁾.

Προφίλ ασφάλειας Αν εξαιρέσει κανείς την ανεπιτυχή τοποθέτηση ή την εκ παραδρομής μετατόπιση της βελόνης στην πορεία, οι επιπλοκές της μεθόδου είναι εξαιρετικά σπάνιες με συχνότητα κάτω από 1%. Συχνότερη είναι το σύνδρομο διαμερίσματος στο σκέλος λόγω εξαγγείωσης των χορηγούμενων υγρών. Δεν έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα εξαγγείωσης με τη χρήση ασκών συμπίεσης⁽³⁷⁾. Άλλες σοβαρές επιπλοκές είναι η οστεομυελίτιδα, η κυτταρίτιδα και τα δερματικά αποστήματα που όλες συσχετίζονται με παρατεταμένη χρήση της προσπέλασης και γι' αυτό αυτή θα

πρέπει να περιορίζεται σε λίγες ώρες, μέχρι να εξασφαλιστεί άλλη οδός και σε κάθε περίπτωση να μην ξεπερνά τις 24 ώρες⁽³⁸⁾. Στο παρελθόν, πριν την εμφάνιση ειδικών συσκευών για στερνική παρακέντηση, είχαν περιγραφεί σοβαρές, ακόμη και θανατηφόρες επιπλοκές από τρώση της αορτής ή της καρδιάς⁽²⁵⁾. Τέλος είναι ασαφές αν η χρήση της μεθόδου θα μπορούσε να οδηγήσει σε εμβολή λίπους⁽²⁵⁾.

Πεδία εφαρμογής Η χρήση της ενδοοστικής οδού προτείνεται σε επείγοντα περιστατικά όταν η εξασφάλιση ενδοφλέβιας οδού είναι δυσχερής και χρονοβόρος, ενώ η άμεση αναπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου είναι κρίσιμη, όπως σε τραυματισμένους στρατιώτες κατά τη διακομιδή με ελικόπτερο^(24,39,40). Ένα επιπλέον πλεονέκτημα είναι ότι σε περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής η ενδοοστική οδός μπορεί να τοποθετηθεί χωρίς να διακοπούν οι άλλες διαδικασίες καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Σε επείγοντα περιστατικά με απουσία φλεβικής οδού, η ενδοοστική χορήγηση προτιμάται από την εναλλακτική που είναι η ενδοτραχειακή. Η ενδοοστική οδός επιτρέπει τη χορήγηση μεγάλων όγκων υγρών και φαρμάκων, με αποτελεσματικότητα αντίστοιχη με την ενδοφλέβια οδό, ενώ αντίθετα ενδοτραχειακά μπορούν να χορηγηθούν σε μικρές ποσότητες μόνο ορισμένα φάρμακα με μικρή τοξικότητα για το πνευμονικό παρέγχυμα και μάλιστα με διακυμάνσεις στη βιοδιαθεσιμότητά τους⁽²⁴⁾. Μία πιθανή εφαρμογή της μεθόδου είναι οι επείγουσες καταστάσεις σε ασθενείς που πάσχουν από μεταδοτικά νοσήματα (όπως SARS-COV2), όπου η χρήση των μέτρων ατομικής προστασίας από το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό καθιστούν ακόμη πιο δύσκολη και χρονοβόρα την τοποθέτηση φλεβικής γραμμής.

Η μέθοδος προορίζεται κατά κύριο λόγο για ασθενείς που είναι αναίσθητοι και ένας από τους λόγους είναι και ο πόνος, τόσο κατά την τοποθέτηση της βελόνης, όσο και κατά τη διάρκεια της έγχυσης, σε βαθμό που να περιγράφεται άλγος ισχυρότερο ακόμη και από εκείνο που προέρχεται από τις κακώσεις που φέρει ο ασθενής⁽⁴¹⁾. Έχει προταθεί η χορήγηση λιδοκαΐνης ενδοοστικά πριν τη χορήγηση άλλων ουσιών, ωστόσο οι μισοί ασθενείς παραπονούνται για πόνο και παρά τη χορήγησή της⁽³⁴⁾. Στις αντενδείξεις για την εφαρμογή της μεθόδου συγκαταλέγονται η λοίμωξη του δέρματος ή κυτταρίτιδα στο σημείο της παρακέντησης ή οστεομυελίτιδα, αφού θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σηπτικές επιπλοκές. Αυτονόητο επίσης ότι δεν είναι δόκιμο να παρακεντηθεί ένα οστό που φέρει κάταγμα αφού αυτό θα οδηγούσε σε εξαγγείωση των χορηγούμενων υγρών

και φαρμάκων. Αντενδείξεις αποτελούν και το έγκαυμα στην περιοχή, το σύνδρομο διαμερίσματος ή πρόσφατο χειρουργείο στο αντίστοιχο σκέλος καθώς και πρόσφατη αποτυχημένη προσπάθεια παρακέντησης του ίδιου οστού. Όμως σε κάθε μία από τις παραπάνω περιπτώσεις θα μπορούσε να εφαρμοστεί η μέθοδος σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος. Γενικότερη αντένδειξη αποτελούν σοβαρά γενετικά ή επίκτητα οστικά νοσήματα, όπως η ατελής οστεογένεση ή η οστεοπόρωση⁽²⁹⁾.

Παρά τις Κατευθυντήριες Οδηγίες η ενδοοστική οδός δεν έχει βρει τη θέση της στην ευρεία καθημερινή πράξη. Σε μία έρευνα στο Ην. Βασίλειο το 2000 μόνο 7% από τους γιατρούς που εργάζονταν σε τμήματα επειγόντων περιστατικών και αντιμετώπιζαν πάνω από 30.000 ασθενείς ανά έτος, είχαν χρησιμοποιήσει έστω μία φορά τη μέθοδο το τελευταίο έτος, ενώ ένας στους τέσσερις δε γνώριζε καν ότι μπορεί να εφαρμοστεί και σε ενήλικες⁽⁴²⁾. Στις Ην. Πολιτείες το 2009, σε ασταθείς ασθενείς με αδυναμία τοποθέτησης περιφερικής φλεβικής οδού, μόνο στο 2% χρησιμοποιήθηκε η ενδοοστική οδός. Μετά την αποτυχία τοποθέτησης περιφερικής φλεβικής γραμμής η πλειονότητα προτιμούσε ως δεύτερη επιλογή μία κεντρική φλεβική γραμμή. Αν χρειαζόταν τρίτη προσπάθεια και πάλι η πλειοψηφία θα προσπαθούσε εκ νέου να τοποθετήσει κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Η ενδοοστική προσπέλαση επικρατούσε μόνο αν χρειαζόταν και τέταρτη προσπάθεια⁽⁴³⁾. Σε μία έρευνα στη Δανία ως πιο συχνοί λόγοι για τη μη εφαρμογή της μεθόδου σε περιστατικά στα οποία θα είχε ένδειξη, αναφέρθηκαν η έλλειψη του κατάλληλου εξοπλισμού (48,3%), η έλλειψη ενημέρωσης και εκπαίδευσης πάνω στη μέθοδο (32,6%) και μόνο στο 23% η προτίμηση μιας κεντρικής φλεβικής γραμμής⁽⁴⁴⁾.

Υπάρχει η δυνατότητα λήψης δειγμάτων αίματος μέσα από την ενδοοστική βελόνη, όμως πρέπει να έχει κανείς υπόψη του τους σημαντικούς περιορισμούς που υφίστανται. Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, αμέσως μετά την τοποθέτηση της βελόνης οι τιμές αιμοσφαιρίνης, γλυκόζης και κρεατινίνης είναι συγκρίσιμες με αυτές από φλεβικά δείγματα. Δεν ισχύει όμως το ίδιο για τις τιμές των ηλεκτρολυτών και δεικτών της οξεοβασικής ισορροπίας που εμφανίζουν σημαντικές αποκλίσεις⁽⁴⁵⁾. Επιπλέον σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή η χαμηλή αιματική ροή στον οστικό μυελό μπορεί να οδηγήσει σε λάθος αποτελέσματα. Επίσης αν έχει προηγηθεί χορήγηση υγρών ή φαρμάκων μέσω της ενδοοστικής βελόνης τα αποτελέσματα είναι αναξιόπιστα λόγω της αραίωσής τους⁽⁴⁶⁾. Άρα έχει νόημα να ληφθούν δείγ-

μα μόνο σε ασθενείς με δική τους κυκλοφορία ή κατά την έναρξη της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, σε κάθε περίπτωση πριν χορηγηθούν υγρά ή φάρμακα μέσω της βελόνης και τα αποτελέσματα να ερμηνευτούν με προσοχή με βάση τους περιορισμούς που προαναφέρθηκαν.

Θεωρητικά, κάθε ουσία που προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να εγχυθεί και ενδοοστικά. Υπάρχει κλινική εμπειρία με πληθώρα φαρμάκων (όπως αδρεναλίνη, ατροπίνη, αδενοσίνη, αμιωδαρόνη, ντοπαμίνη, ντομπουταμίνη, ηπαρίνη, ινσουλίνη, μορφίνη), ενδοφλέβια σκιαγραφικά, προϊόντα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά, αιμοπετάλια, πλάσμα) και φυσικά κρυσταλλοειδή διαλύματα. Μετά από κάθε έγχυση φαρμάκου θα πρέπει να ακολουθεί ξέπλυμα με 10 ml ορού για να προωθηθεί το φάρμακο εκτός του οστικού μυελού προς την συστηματική κυκλοφορία. Τα περιορισμένα δεδομένα που είναι διαθέσιμα, τόσο σε πειραματικά μοντέλα, όσο και σε πραγματικά περιστατικά σε ανθρώπους συνηγορούν υπέρ παρόμοιας φαρμακοκινητικής κατά την ενδοοστική και την ενδοφλέβια χορήγηση^(47,48).

Συμπεράσματα Η ενδοοστική οδός μπορεί να φανεί χρήσιμη σε επείγουσες καταστάσεις αν δεν είναι διαθέσιμη περιφερική φλεβική γραμμή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση φαρμάκων, υγρών και ηλεκτρολυτών, αλλά και για αιμοληψίες. Στους ενήλικες τα συχνότερα πεδία εφαρμογής της είναι η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και οι πολυτραυματίες. Η μέθοδος εφαρμόζεται τόσο ως πρώτη αντιμετώπιση καθοδόν προς το νοσοκομείο, για παράδειγμα κατά την απομάκρυνση από το πεδίο της μάχης με ελικόπτερα, αλλά και στα τμήματα επειγόντων περιστατικών. Η χρήση της περιορίζεται σε λίγες ώρες μέχρι να εξασφαλιστεί άλλη οδός και σε κάθε περίπτωση δεν πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες.

Βιβλιογραφία

1. Rochon PA, Gill SS, Litner J, Fischbach M, Goodison AJ, Gordon M. A systematic review of the evidence for hypodermoclysis to treat dehydration in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: M169-M176.
2. Zaloga GP, Pontes-Arruda A, Dardaine-Giraud V, Constans T. Safety and efficacy of subcutaneous parenteral nutrition in older patients: a prospective randomized multicenter clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 1222-1227.

3. Torre MC. Subcutaneous infusion: non-metal cannulae vs metal butterfly needles. *Br J Comm Nurs* 2002; 7: 365-369.
4. Berger EY. Nutrition by hypodermoclysis. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 199-203.
5. Forbat L, Kunicki N, Chapman M, Lovell C. How and why are subcutaneous fluids administered in an advanced illness population: a systematic review. *J Clin Nurs* 2017; 26:1204-16.
6. Caccialanza R, Constans T, Cotogni P, Zaloga GP, Pontes-Arruda A. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. *J Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42: 296-307.
7. Bruera E, Neumann C, Pituskin E, Calder K, Ball G, Hanson J. Short report _A randomized controlled trial of local injections of hyaluronidase versus placebo in cancer patients receiving subcutaneous hydration. *Ann Oncol* 1999; 10: 1255-8.
8. Duems-Noriega O, Ariño-Blasco S. Subcutaneous fluid and drug delivery: Safe, efficient and inexpensive. *Rev Clin Gerontol* 2015; 25:117-46.
9. Broadhurst D, Cooke M, Sriram D, Gray B. Subcutaneous hydration and medications infusions (effectiveness, safety, acceptability): A systematic review of systematic reviews. *PLoS One* 2020; 15: e0237572.
10. O’Keeffe S, Lavan J. Subcutaneous fluids in elderly hospital patients with cognitive impairment. *Gerontol* 1996; 42: 36-9.
11. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv* 2007; 4: 427-440
12. Ferry M, Dardaine V, Constans T. Subcutaneous infusion or hypodermoclysis: a practical approach. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 93-95.
13. Abbott WE, Levey S, Foreman RC, Krieger H, Holden WD. The danger of administering parenteral fluids by hypodermoclysis. *Surgery* 1952; 32: 305-315.
14. Butler JJ. Peripheral vascular collapse after the subcutaneous use of a hypertonic nonelectrolyte solution. *N Engl J Med* 1953; 249: 988-989.
15. Gorski LA. The 2016 infusion therapy standards of practice. *Home Healthcare Now* 2017; 35:10-8.
16. Vidal M, Hui D, Williams JL, Chisholm GB, Allo J, Bruera E. A prospective study: hypodermoclysis performed by caregivers in the home set-

ting. *J Clin Oncol* 2014; 32(suppl 31): abstract 128.

17. Emergency Nurses Association. Clinical Practice Guideline: Difficult Intravenous Access. 2015. https://www.ena.org/docs/default-source/resource-library/practice-resources/cpg/difficultivaccesscpg.pdf?sfvrsn=9944da58_12

18. Leidel BA, Kirchoff C, Bogner V, Braunstein V, Biberthaler P, Kanz KG. Comparison of intraosseous versus central venous vascular access in adults under resuscitation in the emergency department with inaccessible peripheral veins. *Resusc* 2012; 83: 40-5.

19. Lee PM, Lee C, Rattner P, Wu X, Gershengorn H, Acquah S. Intraosseous versus central venous catheter utilization and performance during inpatient medical emergencies. *Crit Care Med* 2015; 43: 1233-8.

20. Drinker CK, Drinker KR, Lund CC. The circulation of the mammalian bone marrow. *Am J Physiol* 1922; 62: 1-92.

21. Josefson A. A new method of treatment-intraosseous injections. *Acta Med Scand* 1934; 81: 550-64.

22. Tocantins LM, O'Neill JF, Jones HW. Infusions of blood and other fluids via the bone marrow. Application in Pediatrics. *JAMA* 1941; 117: 1229-34.

23. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association 2005 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2005; 112(24 Suppl): IV1-203.

24. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015; 132(18 Suppl 2): S444-64.

25. Santos D, Carron PN, Yersin B, Pasquier M. EZ-IO® intraosseous device implementation in a pre-hospital emergency service: a prospective study and review of the literature. *Resuscitation* 2013; 84: 440-5.

26. Reades R, Studnek JR, Vandeventer S, Garrett J. Intraosseous versus intravenous vascular access during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011; 58: 509-16.

27. Hammer N, Möbius R, Gries A, Hossfeld B, Bechmann I, Bernhard M. Comparison of the fluid resuscitation rate with and without external pressure using two intraosseous infusion systems for adult emergencies,

the CITRIN (Comparison of InTRAosseous infusion systems in emergency medicine)-Study. PLoS One 2015; 10: e0143726.

28. Anson J. Vascular access in resuscitation: Is there a role for the intraosseous route? *Anesthesiol* 2014; 120: 1015-31.

29. Petitpas F, Guenezan J, Vendeuvre T, Scepti M, Oriot D, Mimoz O. Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. *Crit Care* 2016; 20: 102.

30. Ong M, Chan Y, Oh J, Ngo A. An observational, prospective study comparing tibial and humeral intraosseous access using the EZ-IO. *Am J Emerg Med*. 2009; 27: 8-15.

31. Oriot D, Darrieux E, Boureau-Voultoury A, Ragot S, Scépi M. Validation of a performance assessment scale for simulated intraosseous access. *Simul Healthc* 2012; 7: 171-5.

32. Schalk R, Schweigkofler U, Lotz G, Zacharowski K, Latasch L, Byhahn C. Efficacy of the EZ-IO needle driver for out-of-hospital intraosseous access – a preliminary, observational, multicenter study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 19: 65-9.

33. Levitan RM, Bortle CD, Snyder TA, Nitsch DA, Pisaturo JT, Butler KH. Use of battery-operated needle driver for intraosseous access by novice users: skill acquisition with cadavers. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 692-4.

34. Gazin N, Auger H, Jabre P, et al. Efficacy and safety of the EZ-IO intraosseous device: Out-of-hospital implementation of a management algorithm for difficult vascular access. *Resuscitation* 2011; 82: 126-9.

35. Reades R, Studnek JR, Garrett J, Vandeventer S, Blackwell T. Comparison of first-attempt success between tibial and humeral intraosseous insertion during out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp Emerg Care* 2011; 15: 278-81.

36. Drozd A, Smereka J, Pruc M, et al. Comparison of intravascular access methods applied by nurses wearing personal protective equipment in simulated COVID-19 resuscitation: A randomized crossover simulation trial. *Am J Emerg Med* 2021; 49: 189-194.

37. LaSpada J, Kissoon N, Melker R, Murphy S, Miller G, Peterson R. Extravasation rates and complications of intraosseous needles during gravity and pressure infusion. *Crit Care Med* 1995; 23: 2023-8.

38. Luck RP, Haines C, Mull CC. Intraosseous access. *J Emerg Med* 2010; 39: 468-75.

39. Gerhardt RT, Mabry RL, De Lorenzo RA, Butler FK. Fundamentals of combat casualty care; Chapter 3. Tactical combat casualty care guidelines 2014. <http://www.cs.amedd.army.mil/borden/book/ccc/uclachp3.pdf>.
40. Lewis P, Wright C. Saving the critically injured trauma patient: a retrospective analysis of 1000 uses of intraosseous access. *Emerg Med J* 2015; 32: 463-7.
41. Cooper BR, Mahoney PF, Hodgetts TJ, Mellor A. Intra-osseous access (EZ-IO) for resuscitation: UK military combat experience. *J R Army Corps*. 2007; 153: 314-6.
42. Lavis M, Vaghela A, Tozer C. Adult intraosseous infusion in accident and emergency departments in the UK. *J Accid Emerg Med* 2000; 17: 29-32.
43. Bloch SA, Bloch AJ, Silva P. Adult intraosseous use in academic EDs and simulated comparison of emergent vascular access techniques. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 622-4.
44. Hallas P, Brabrand M, Folkestad L. Reasons for not using intraosseous access in critical illness. *Emerg Med J* 2012; 29: 506-7.
45. Miller LJ, Philbeck TE, Montez D, Spadaccini CJ. A new study of intraosseous blood for laboratory analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1253-60.
46. Johnson L, Kisson N, Fiallos M, Abdelmoneim T, Murphy S. Use of intraosseous blood to assess blood chemistries and hemoglobin during cardiopulmonary resuscitation with drug infusions. *Crit Care Med* 1999; 27: 1147-52.
47. Strandberg G, Larsson A, Lipcsey M, Michalek J, Eriksson M. Intraosseous and intravenous administration of antibiotics yields comparable plasma concentrations during experimental septic shock. *Acta Anaesthes Scand* 2015; 59: 346-53.
48. Von Hoff DD, Kuhn Pharm JG, Burris HA, Miller LJ. Does intraosseous equal intravenous? A pharmacokinetic study. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 31-8.

Ερωτήσεις

1. Σε πολυτραυματίες με αδυναμία ανεύρεσης ενδοφλέβιας οδού ο ενδεδειγμένος τρόπος αντιμετώπισης της υπογκαιμικής καταπληξίας είναι:

- α) Ενδοτραχειακή χορήγηση υγρών;
- β) Υποδόρια χορήγηση υγρών;
- γ) Χορήγηση υγρών μέσω ρινογαστρικού καθετήρα;
- δ) Ενδοοστική χορήγηση υγρών;

2. Η συνήθης ροή υποδόριας χορήγησης υγρών είναι:

- α) 500 ml/24 ώρες;
- β) 800 ml/24 ώρες;
- γ) 1500 ml/24 ώρες;
- δ) 2500 ml/24 ώρες;

3. Η καταλληλότερη θέση παρακέντησης για ενδοοστική χορήγηση υγρών είναι:

- α) Στέρνο;
- β) Μείζων τροχαντήρας;
- γ) Άνω τριτημόριο κνήμης;
- δ) Πρόσθια λαγόνια ακρολοφία;

4. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό όσο αφορά την υποδόρια χορήγηση υγρών:

- α) Μπορούν να χορηγηθούν μόνο ισότονα υγρά;
- β) Δεν επιτρέπονται τα διαλύματα γλυκόζης;
- γ) Μπορούν να χορηγηθούν υπερωσμωτικά διαλύματα παρεντερικής διατροφής;
- δ) Αν χορηγηθούν υπερωσμωτικά διαλύματα, τότε αυτά πρέπει να είναι ελεύθερα ηλεκτρολυτών;

5. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό όσο αφορά τις αιμοληψίες μέσω ενδοοστικού καθετήρα:

- α) Η τιμή της αιμοσφαιρίνης εμφανίζει σημαντική απόκλιση;
- β) Αξιόπιστα είναι μόνο δείγματα που λαμβάνονται άμεσα μετά την παρακέντηση
- γ) Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αξιολογηθεί η εξέλιξη της οξεοβασικής ισορροπία κατά την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση;
- δ) Μετά τη χορήγηση φαρμάκων πρέπει να ξεπλένεται η βελόνα με 5 ml φυσιολογικού ορού πριν επακολουθήσει αιμοληψία;
- δ) Αν χορηγηθούν υπερωσμωτικά διαλύματα, τότε αυτά πρέπει να είναι ελεύθερα ηλεκτρολυτών;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. γ
- 3. γ
- 4. γ
- 5. β

Στρογγυλό τραπέζι IV: Διαταραχές ηλεκτρολυτών III

Προεδρείο: Α. Παπαγιάννη, Δ. Παπαδοπούλου

Ο ρόλος του ασβεστίου και του φωσφόρου στον οργανισμό

Μ. Τσιάτσιου

Ασθενής με υπασβεσταιμία

Χ. Δημητριάδης

Ασβέστιο και μαγνήσιο. Διαφορές και ομοιότητες των φυσιολογικών και παθολογικών επιπέδων τους

Μ. Γιαννοπούλου

Υπομαγνησταιμία. Αίτια, κλινικές συνέπειες και αντιμετώπιση

Ε. Κασιμάτης

Σχόλια - Παραδείγματα: Κ. Κατωπόδης

Ο ρόλος του ασβεστίου και του φωσφόρου στον οργανισμό

Τσιάτσιου Μαρία,
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β', ΓΝ Χαλκιδικής

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή

2. Ασβέστιο

- 2.1. Κατανομή του ασβεστίου στον οργανισμό
- 2.2. Ομοιόσταση του ασβεστίου
- 2.3. Ο ρόλος του ασβεστίου στα οστά
- 2.4. Ο ρόλος του ασβεστίου ως εξωκυττάριου αγγελιοφόρου
- 2.5. Ο ρόλος του ασβεστίου ως ενδοκυττάριου ρυθμιστή-αγγελιοφόρου
- 2.6. Ο ρόλος του ασβεστίου στο δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης
- 2.7. Ο ρόλος του ασβεστίου στη νευρομυϊκή διέγερση
- 2.8. Ο ρόλος του ασβεστίου στη συστολή των γραμμωτών μυϊκών ινών
- 2.9. Ο ρόλος του ασβεστίου στη διέγερση και συστολή των λείων μυϊκών ινών
- 2.10. Ο ρόλος του ασβεστίου στη σύσπαση των καρδιακών μυϊκών ινών
- 2.11. Ο ρόλος του ασβεστίου στην αιμόσταση
- 2.12. Ο ρόλος του ασβεστίου στην έκκριση ινσουλίνης

3. Φωσφόρος

- 3.1. Κατανομή του φωσφόρου στον οργανισμό
- 3.2. Ομοιόσταση του φωσφόρου
- 3.3. Ο ρόλος του φωσφόρου στον οργανισμό
- 3.4. Ο ρόλος του φωσφόρου στο κύτταρο
- 3.5. Ο δομικός ρόλος του φωσφόρου στα οστά και στους μύες
- 3.6. Ο ρόλος του φωσφόρου ως ρυθμιστικό διάλυμα
- 3.7. Ο ρόλος του φωσφόρου ως σηματοδοτικό μόριο
- 3.8. Ο ρόλος του φωσφόρου στη ρύθμιση της δικής του συγκέντρωσης
- 3.9. Ο ρόλος των ανόργανων πολυφωσφορικών
- 3.10. Τοξικότητα του φωσφόρου

4. Επίλογος

5. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Το ασβέστιο (Ca) αποτελεί το 1-2% του συνολικού σωματικού βάρους (1-1,2 kg), ενώ ο φωσφόρος (Pi) περίπου το μισό από αυτό, δηλαδή περίπου το 1% (0,5 kg), άτομο που ζυγίζει 73 kg. Το μεγαλύτερο μέρος και των δύο στοιχείων (το 99% του ασβεστίου και το 85% του φωσφόρου), βρίσκεται στα οστά, με τη μορφή

κρυστάλλων υδροξυαπατίτη $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Και τα δύο όμως στοιχεία συμμετέχουν σε άλλες σημαντικές, μη δομικές λειτουργίες, που σχετίζονται με την κυτταρική λειτουργία

- Το Ca έχει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική λειτουργία, στη διακυτταρική σύνδεση, στην ενδο- και εξω-κυττάρια μεταβίβαση μηνυμάτων, στη μετάδοση της νευρικής ώσης, στη μυϊκή σύσπασση, στην πήξη του αίματος, στην ορμονική έκκριση, στο μεταβολισμό

- Ο Pi αποτελεί στοιχείο οργανικών μορίων με ποικίλες λειτουργίες: στιβάδα φωσφολιπιδίων στην κυτταρική μεμβράνη, ATP για την αποθήκευση ενέργειας, DNA και RNA για τη διατήρηση των γενετικών πληροφοριών, 2,3-DPG για τη μεταφορά οξυγόνου. Επιπλέον, συμμετέχει στη ρύθμιση της λειτουργίας των πρωτεϊνών μέσω φωσφορυλίωσης και αποφωσφορυλίωσης, και στην ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια σηματοδότηση

- Η ομοιόσταση του Ca και του Pi ρυθμίζεται με τον συντονισμό της εντερικής απορρόφησης, της νεφρικής επαναρόφησης και τον οστικό μεταβολισμό, με τη δράση της παραθορμόνης (PTH), της $1,25(OH)_2D$ και του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-23 (FGF-23)

1. Εισαγωγή

Το Ca αποτελεί το 1-2% του συνολικού βάρους σώματος (1-1,2 kg), ενώ ο Pi περίπου το μισό από αυτό, δηλαδή περίπου το 1% (0,5 kg) του βάρους ατόμου που ζυγίζει 73 kg. Το μεγαλύτερο μέρος και των δύο στοιχείων (το 99% του Ca και το 85% του Pi), βρίσκεται στα οστά. Και τα δύο όμως στοιχεία συμμετέχουν σε άλλες σημαντικές, μη δομικές λειτουργίες, που σχετίζονται με την κυτταρική λειτουργία⁽¹⁾.

2. Ασβέστιο

Το ασβέστιο έχει σημαντικό ρόλο σε πολλές βιολογικές λειτουργίες, είτε με τη μορφή ελεύθερου ιόντος, είτε ενσωματωμένο σε σύμπλοκες ενώσεις. Στην πράξη συμμετέχει σχεδόν σε όλες τις φυσιολογικές λειτουργίες, ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια.

Μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες ως συνδεδεμένο Ca είναι η συμμετοχή του στην επιμετάλλωση των οστών και των οδόντων. Ζωτικός όμως είναι ο ρόλος του στην κυτταρική λειτουργία, στη διακυτταρική σύνδεση, στην ενδο- και εξω-κυττάρια μεταβίβαση μηνυμάτων, στην ενδοκυττάρωση, στην εξωκυττάρωση, στη μετάδοση της νευρικής ώσης, στη μυϊκή σύσπασση, στην πήξη του αίματος, στην ορμονική έκκριση και το μεταβολισμό^(2,3).

2.1. Κατανομή ασβεστίου στον οργανισμό

Η συντριπτική πλειονότητα (99%) του Ca του οργανισμού βρίσκεται στον σκελετό, με τη μορφή φωσφορικών ενώσεων, κυρίως υδροξυαπατίτη $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Στο σκελετό ο ρόλος του Ca είναι διπλός: παρέχει στήριξη, ενώ παράλληλα αποτελεί δυναμική δεξαμενή ανατροφοδότησης του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου Ca⁽⁴⁾. Περίπου το 1% του Ca του σκελετού ανταλλάσσεται ελεύθερα με το Ca του εξωκυττάριου χώρου⁽³⁾. Το υπόλοιπο 1% του Ca του οργανισμού είναι περίπου 10 gr⁽⁴⁾. Η μεγαλύτερη ποσότητα βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο, σε περίπου ίσες συγκεντρώσεις στον ορό και στο διάμεσο χώρο. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca είναι υποπολλαπλάσια, εξαιτίας της δράσης ειδικών αντλιών στην κυτταρική μεμβράνη. Μέσα στο κύτταρο όμως η συγκέντρωση του Ca παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις στα επιμέρους διαμερίσματα^(5,6).

Σε φυσιολογικές συνθήκες η συγκέντρωση του Ca στον ορό κυμαίνεται περίπου 8,8-10,4 mg/dl (2,2-2,6 mmol/L). Η μισή περίπου ποσότητα (51%) στον ορό είναι ως ελεύθερο κατιόν, αποκαλούμενο συνήθως ιονισμένο ή ελεύθερο ασβέστιο (Ca²⁺). Η συγκέντρωση του Ca²⁺ διατηρείται σε φυσιολογικές συνθήκες μέσα στο στενό εύρος των 4,4-5,4 mg/dl (1,1-1,35 mmol/L). Το υπόλοιπο 40% του Ca στον ορό είναι συνδεδεμένο με αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα πρωτεϊνών, κυρίως της αλβουμίνης, ενώ ένα 9% κατά προσέγγιση είναι συνδεδεμένο με ανόργανα και οργανικά ανιόντα, όπως φωσφορικά, καρβονικά, οξαλικά, γαλακτικά, κιτρικά^(4,5).

2.2. Ομοίωση του ασβεστίου

Η ομοίωση του Ca ρυθμίζεται με τον συντονισμό της εντερικής απορρόφησης, της νεφρικής επαναρρόφησης και της οστικής ανταλλαγής του ιόντος. Ένας υγιής ενήλικας καταναλώνει περίπου 800-1.000 mg Ca το 24ωρο, ανάλογα με την πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων. Όταν η ημερήσια πρόσληψη Ca με τις τροφές είναι 1.000 mg, απορροφώνται τα 400 mg, αλλά στα μη απορροφούμενα 600 mg, προστίθενται άλλα 200 mg ενδογενούς Ca, τα οποία εκκρίνονται από τα εντερικά κύτταρα⁽²⁾. Τελικά, η καθαρή ημερήσια εντερική απορρόφηση είναι 200 mg, ενώ 800 mg Ca απομακρύνονται με τα κόπρανα⁽³⁾.

Παράλληλα, σ' έναν υγιή ενήλικα, με φυσιολογικό ρυθμό σπειραματι-

κής διήθησης, διηθούνται 10.000 mg Ca το 24ωρο. Το Ca που μπορεί να διηθηθεί είναι το μη συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του πλάσματος, δηλαδή το ελεύθερο και το συνδεδεμένο με οργανικά ανιόντα. Από τα 10.000 mg Ca, επανααρροφάται στα νεφρικά σωληνάκια το 98%, για να αποβληθούν τελικά στα ούρα 200 mg ημερησίως⁽³⁾.

Συνεπώς, σε φυσιολογικές συνθήκες η εισερχόμενη με τις τροφές ποσότητα Ca (1.000 mg) είναι ίση με την εξερχόμενη (800 mg στα κόπρανα και 200 mg στα ούρα). Παρόλο που το έντερο και οι νεφροί συμμετέχουν στην ομοίωση του Ca τροποποιώντας τις αποβαλλόμενες ποσότητες ανάλογα με την πρόσληψη, η συγκέντρωση του Ca στον ορό, ρυθμίζεται κυρίως από τα οστά⁽⁶⁾. Ποσότητα Ca περίπου 1.000 mg περίπου προσφέρεται ημερησίως για ανταλλαγή από τα οστά, με στόχο τη διατήρηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης του ιόντος μέσα σε στενά όρια⁽³⁾.

Η σύμπραξη εντέρου, νεφρών και οστών για τη ρύθμιση της ομοιοστασίας του Ca ρυθμίζεται κυρίως από δύο ορμόνες και τους υποδοχείς τους: την παραθορμόνη (PTH) και τον υποδοχέα της (parathormone receptor-PTHr) και την 1,25-διϋδροξυ-βιταμίνη D [1,25(OH)₂D] και τον υποδοχέα της (vitamin D receptor-VDR). Επιπλέον, καθοριστικό ρόλο παίζει η συγκέντρωση του Ca²⁺ του ορού και ο υποδοχέας του Ca (calcium sensing receptor-CaR)⁽⁴⁾.

Στόχος της ομοίωσης του Ca είναι η διατήρηση της συγκέντρωσης του ελεύθερου ιόντος στον ορό μέσα στα φυσιολογικά όρια, αλλά και η μεταφορά του ιόντος από και προς τους χώρους, όπου είναι απαραίτητο στον οργανισμό.

Μείωση της συγκέντρωσης του Ca στον ορό απενεργοποιεί τους CaR, οι οποίοι βρίσκονται στους παραθυροειδείς αδένες, με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης PTH από τα κύρια κύτταρα των παραθυροειδών αδένων. Η PTH δρα στους υποδοχείς της στους νεφρούς, με αποτέλεσμα την αύξηση της σωληναριακής επανααρρόφησης του Ca και στα οστά, με αποτέλεσμα την οστική απορρόφηση. Επιπλέον, η αυξημένη PTH, όπως και η χαμηλή συγκέντρωση Ca, διεγείρουν την παραγωγή 1,25(OH)₂D από τους νεφρούς, η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί τους υποδοχείς της στο έντερο, με αποτέλεσμα να αυξάνει η εντερική απορρόφηση του Ca, στους παραθυροειδείς αδένες και να μειώνεται η έκκριση της PTH, ενώ αυξάνεται η οστική απορρόφηση. Η μείωση της συγκέντρωσης του Ca στον ορό απενεργοποιεί παράλληλα και τους CaR που βρίσκονται στους νεφρούς,

με αποτέλεσμα την αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση Ca, ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο τη δράση της PTH. Η αλυσίδα αυτή των ορμονικών δράσεων αποκαθιστά τα επίπεδα του Ca στον ορό και κλείνει το κύκλωμα της αρνητικής ανατροφοδότησης.

Αύξηση της συγκέντρωσης Ca στον ορό προκαλεί αντίστροφες δράσεις, που οδηγούν τελικά σε μείωση της συγκέντρωσής του. Αξίζει να σημειωθεί ότι η καλσιτονίνη, ορμόνη που παράγεται από τα παραθυλακίωδη ή C κύτταρα του θυρεοειδούς και δρα σε υποδοχείς συζευγμένους με G πρωτεΐνες στα οστά και στους νεφρούς, επάγει την πρόσληψη Ca και Pi από τους οστεοβλάστες. Σε υψηλά επίπεδα Ca πλάσματος, η καλσιτονίνη προάγει τη σύνθεση και την αναδιαμόρφωση του οστού, διαμέσου τροποποίησης της λειτουργίας των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών⁽⁷⁾.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι παραπάνω μηχανισμοί συγκρατούν τα επίπεδα του Ca στον ορό μέσα σε σχετικά στενό εύρος, με αποκλίσεις περίπου της τάξης του 10%⁽⁴⁾.

Για την άμεση αντιμετώπιση των μεταβολών του ελεύθερου Ca στον ορό, το οποίο είναι και το σημαντικότερο λειτουργικά κλάσμα του, ο οργανισμός διαθέτει το ρυθμιστικό σύστημα της αλβουμίνης. Κάθε μόριο αλβουμίνης διαθέτει περίπου 30 θέσεις, στις οποίες μπορούν να συνδεθούν ιόντα Ca. Το ελεύθερο κλάσμα του Ca είναι σε ισορροπία με στο συνδεμένο. Κατά συνέπεια, μείωση της συγκέντρωσης του ελεύθερου κλάσματος προκαλεί απελευθέρωση αντίστοιχης ποσότητας συνδεμένων ιόντων και αντίστροφα. Το ρυθμιστικό σύστημα αλβουμίνης-Ca, όμως, επηρεάζεται από το pH. Μεταβολές του pH προκαλούν αλλαγές στα φορτία των αμινοξέων της αλβουμίνης, δηλαδή στον αριθμό των ιονισμένων αμινοξέων που είναι ελεύθερα να συνδεθούν με το Ca και κατ' επέκταση στον αριθμό των ελεύθερων ιόντων Ca. Για παράδειγμα, σε περίπτωση αλκαλαιμίας από αναπνευστική αλκάλωση μειώνεται το ελεύθερο κλάσμα του Ca, ενώ αντίθετα, στην οξυαιμία αυξάνεται⁽⁵⁾.

2.3. Ο ρόλος του ασβεστίου στα οστά

Η μεγαλύτερη ποσότητα Ca του οργανισμού (99%) βρίσκεται στα οστά. Εναποτίθεται με τη μορφή φωσφορικών αλάτων, κυρίως $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, στην εξωκυττάρια, οργανική, θεμέλια ουσία, το οστεοειδές. Το οστεοειδές παράγεται και εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες. Αποτελείται από κολ-

λαγόνο τύπου I (πολυμερές τριπλής έλικας τριών πολυπεπτιδικών α-αλυσων), γλυκοζαμινογλυκάνες (υαλουρονικό οξύ, θειική χονδροϊτίνη, θειική κερατάνη) και γλυκοπρωτεΐνες (οστεοκαλσίνη, σιαλοπρωτεΐνη, οστεονεκτίνη και οστεοποντίνη). Οι οστεοβλάστες παράγουν επίσης αλκαλική φωσφατάση, ένζυμο με το οποίο γίνεται η σύνθεση του υδροξυαπατίτη. Σε φυσιολογικούς ρυθμούς οστεογένεσης, η ασβεστοποίηση του οστεοειδούς γίνεται 10-15 ημέρες μετά το σχηματισμό νέου οστεοειδούς. Η προσθήκη ανόργανων αλάτων Ca στη εξωκυτάρια θεμέλια ουσία προσδίδει στα οστά σκληρή σύσταση, ακαμψία και αυξημένη πυκνότητα. Τα χαρακτηρισικά αυτά είναι απαραίτητα για τις λειτουργίες του σκελετού, για παράδειγμα τη μηχανική στήριξη, την κίνηση και την προστασία εσωτερικών οργάνων (εγκέφαλος)^(8,9).

Εκτός από τον δομικό του ρόλο στα οστά, το Ca έχει και μεταβολικό ρόλο. Αυτά λειτουργούν ως αποθήκη Ca, η οποία χρησιμοποιείται για τη διατήρηση του Ca²⁺ του πλάσματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται από τα κύτταρα των οστών, τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες, η λειτουργία των οποίων ρυθμίζεται από ορμόνες και πρωτεΐνες, όπως η PTH και η βιταμίνη D.

Η PTH κινητοποιεί το Ca των οστών με δύο τρόπους. Αρχικά, κινητοποιεί τις άμεσα διαθέσιμες αποθήκες του, οι οποίες βρίσκονται σε ισορροπία με το εξωκυττάριο υγρό. Η παρουσία της PTH διατηρεί τη συγκέντρωση του Ca στον εξωκυττάριο χώρο των οστών κατά 1,5 mg/100 ml υψηλότερα (5 mg/100 ml αντί για 3,5 mg/100 ml), διευκολύνοντας τη διάχυσή του προς τα αγγεία. Επιπρόσθετα, η PTH συνδέεται με τους υποδοχείς της στους οστεοβλάστες, οι οποίοι με τη σειρά τους αυξάνουν τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, οδηγώντας σε οστική απορρόφηση. Υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις και απευθείας δράσης της PTH στους οστεοκλάστες, με πιθανό αποτέλεσμα την οστική απορρόφηση^(10,11). Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, βέβαια, υποστηρίζουν ότι η ροή του άμεσα ανταλλάξιμου Ca ανάμεσα στα οστά και το πλάσμα είναι ανεξάρτητη από τη δράση της PTH, σίγουρα όμως πολύ καθοριστική για τη διατήρηση της συγκέντρωσης του Ca²⁺ και την άμεση αποκατάσταση των γρήγορων μεταβολών της⁽¹²⁾.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η βιταμίνη D επηρεάζει την οστική απορρόφηση στον άνθρωπο δεν έχει διεκρινιστεί. Σε μελέτες σε ποντικούς που ήταν σε αρνητικό ισοζύγιο Ca, για παράδειγμα σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας Ca, η βιταμίνη D διαπιστώθηκε να αυξάνει την απελευθέρωση Ca

από τα οστά, μέσω σύνδεσης με τους οστεβλάστες και τα οστεοκύτταρα και μέσω αύξησης του πυροφωσφορικού, ενός ισχυρού αναστολέα της ασβεστοποίησης^(10,13).

2.4. Ο ρόλος του ασβεστίου ως εξωκυττάριου αγγελιοφόρου

Η διατήρηση σταθερής συγκέντρωσης Ca^{2+} στον εξωκυττάριο χώρο αποτελεί υψηλή προτεραιότητα για τον ανθρώπινο οργανισμό, όπως και για όλα τα έμβια όντα. Μικρές αποκλίσεις από το φυσιολογικό γίνονται αντιληπτές από τους CaR σε παραθυρεοειδικά και άλλα κύτταρα. Οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται ενδοκυττάρια με G πρωτεΐνες και η ενεργοποίησή τους κινητοποιεί ενδοκυττάρια διαδικασίες, με στόχο την επαναφορά της ομοιόστασης του Ca. Το Ca λοιπόν βρίσκεται σε ρόλο «ορμόνης» - εξωκυττάριου αγγελιοφόρου, και συνδεδεμένο με επιφανειακούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, μεταφέρει το μήνυμα της δικής του εξωκυττάριας μεταβολής στα κύτταρα. Απόδειξη της παραπάνω λειτουργίας αποτελούν γενετικές νόσοι με μεταλλάξεις που απενεργοποιούν ή διεγείρουν τους CaR, προκαλώντας αντίστοιχα υπερασβεστιαμία ή υπασβεστιαμία^(7,14,15).

Η παραπάνω διαδικασία αναγνώρισης της τοπικής συγκέντρωσης του εξωκυττάριου Ca από κυτταρικούς υποδοχείς CaR και η επακόλουθη τροποποίηση της λειτουργίας των αντίστοιχων κυττάρων πραγματοποιείται παράλληλα με το γνωστό κύκλωμα ενεργοποίησης των ασβεστιοτρόπων ορμονών, PTH και βιταμίνης D στους ίδιους ιστούς, με κοινό στόχο την αποκατάσταση της ομοιόστασης του εξωκυττάριου Ca. Εκτός από τα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων, κύτταρα στους νεφρούς, τα οστά και το έντερο φέρουν υποδοχείς CaR, και όπως είναι αναμενόμενο, αποτελούν τοπικό στόχο δράσης του εξωκυττάριου Ca⁽⁷⁾.

Στους παραθυρεοειδείς αδένες οι CaR ελέγχουν την έκκριση και τη σύνθεση της PTH και τον πολλαπλασιασμό των παραθυρεοειδικών κυττάρων. Βρίσκονται στην επιφάνεια των κύριων (θεμελίων) κυττάρων των παραθυρεοειδών αδένων, επιτρέποντας στους παραθυρεοειδείς να αντιλαμβάνονται μεταβολές του εξωκυττάριου Ca και να προχωρούν σε αντίστοιχες μεταβολές έκκρισης της PTH. Όταν ελαττώνεται η συγκέντρωση του εξωκυττάριου Ca, η PTH αυξάνεται, προκαλώντας οστική απορρόφηση, σύνθεση δραστηκής βιταμίνης D στους νεφρούς και μείωση της απέκκρισης Ca. Σε χρόνια υπασβεστιαμία η διέγερση των CaR αυξάνει την έκφραση

του γονιδίου της PTH, οπότε και τη σύνθεσή της και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των παραθυρεοειδικών κυττάρων⁽¹⁶⁾.

Στους νεφρούς το Ca ασκεί πολλαπλές δράσεις, ορισμένες από τις οποίες αφορούν τον ίδιο το μεταβολισμό του. Υψηλά επίπεδα Ca αναστέλλουν την 1-υδροξυλίωση της 25(OH)D στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, όποτε κατ' επέκταση και την απορρόφηση του ιόντος από το έντερο⁽¹⁷⁾. Η απορρόφηση του Ca σε αυτό τμήμα του σωληναρίου γίνεται κατά 80% με παθητική διάχυση παρακυτταρικά, ενώ το 10-15% διακυτταρικά, υπό τον έλεγχο της PTH και της καλσιτονίνης⁽³⁾. Οι CaR βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια των κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου⁽¹⁸⁾.

Υψηλή συγκέντρωση Ca, όπως και μαγνησίου, στο διάμεσο περισωληναριακό χώρο, ενεργοποιεί τους CaR στη βασικοπλάγια επιφάνεια των κυττάρων και μειώνει την επαναρρόφηση και των δύο ιόντων από παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Η δράση αυτή πραγματοποιείται διαμέσου αλλαγής της έκφρασης των κλαουδινών 14, 16 και 19, οι οποίες ρυθμίζουν τη παρακυτταρική διαπερατότητα του Ca σ' αυτό το τμήμα του σωληναρίου. Επίσης, η σύνδεση του Ca με τους CaR προκαλεί την παραγωγή ενός μεταβολίτη του αραχιδονικού οξέος, του 20-υδροξυεικοσατετρανοϊκού (20-HETE), ο οποίος αναστέλλει τη λειτουργία των διαύλων καλίου (Renal Outer Medullary K-ROMK) στην αυλική επιφάνεια και της $3\text{Na}^+-2\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ στην βασική επιφάνεια των κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ανακύκλωσης του καλίου, το οποίο επαναρροφάται κανονικά από τον μεταφορέα $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ στην αυλική επιφάνεια των κυττάρων και επιστρέφει στον αυλό από τους ROMK, θετικοποιώντας το φορτίο του και ωθώντας την παρακυτταρική επαναρρόφηση του Ca. Η λειτουργία της $3\text{Na}^+-2\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ στη βασική επιφάνεια των κυττάρων, η οποία αναστέλλεται από την υπερασβεστιαμία, απομακρύνει Na^+ από το κύτταρο προς το διάμεσο χώρο, ευνοώντας την είσοδο Na^+ και χλωρίου (Cl^-) από τον αυλό στο κύτταρο μέσω του μεταφορέα $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$. Τελικά, αποδυναμώνεται και μ' αυτό τον τρόπο η θετικοποίηση του αυλού και κατά συνέπεια, η παρακυτταρική απορρόφηση του Ca^(19,20,21). Οι παραπάνω διαδικασίες πραγματοποιούνται παράλληλα με τη δράση της PTH, η οποία ρυθμίζει, μέσω των δικών της υποδοχέων, την ενεργητική κυτταρική επαναρρόφηση του Ca στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Αθροιστικά, παρακαί δια-κυτταρικά, επαναρροφάται το 20% του Ca στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης^(3,22).

Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, η επαναρρόφηση του Ca (5-10% της συνολικής σωληναριακής επαναρρόφηση) πραγματοποιείται μόνο διακυτταρικά και με κατανάλωση ενέργειας, αφού δεν υπάρχει ευνοϊκή κλίση, τόσο ηλεκτρικού φορτίου, όσο και συγκέντρωσης. Το Ca εισέρχεται στο κύτταρο μέσω του υποδοχέα TRPV5 (Transient Receptor Potential Vanillin 5), διασχίζει το κύτταρο συνδεδεμένο με την πρωτεΐνη καλβιδίνη (calbindin) D28k και εξέρχεται από τη βασικοπλάγια επιφάνεια μέσω του αντιμεταφορέα νατρίου-ασβεστίου NCX1 (Sodium-Calcium Exchanger) και της κυτταρικής αντλίας PMCA1b (Plasma Membrane Calcium-ATPase)⁽³⁾. Μειωμένα επίπεδα εξωκυττάρου Ca δρουν διαμέσου των υποδοχέων CaR στη βασικοπλάγια επιφάνεια των κυττάρων και συνεργικά με την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, αυξάνουν τα ενδοκυττάρια επίπεδα της ασβεστιοδεσμευτικής καλβιδίνης D28k και ευνοούν με αυτό τον τρόπο την επαναρρόφηση του ιόντος σ' αυτό το τμήμα του σωληναρίου⁽²³⁾. Από την άλλη πλευρά, υψηλά επίπεδα Ca στο διάμεσο χώρο, μέσω των CaR και της ενεργοποίησης του συστήματος πρωτεϊνικής κίνησης, αναστέλλουν τη λειτουργία της αντλίας PMCA, συνεπώς και την απορρόφηση του Ca⁽²⁴⁾.

Το Ca ασκεί επιπλέον δράσεις στους νεφρούς, οι οποίες δεν φαίνεται να σχετίζονται με τον μεταβολισμό του. Υψηλά επίπεδα Ca έχουν διουρητική δράση, η οποία μπορεί να εξηγήσει την αφυδάτωση που παρατηρείται σε υπερασβεστιαϊμία. Μάλιστα, σε χρόνια υπερασβεστιαϊμία παρατηρείται συχνά νεφρογενής άποιος διαβήτης. Η μείωση της μέγιστης συμπτωκωτικής ικανότητας των νεφρών οφείλεται σε αναστολή της δράσης της βαζοπρεσσίνης (αντιδιουρητικής ορμόνης) στο αθροιστικό σωληνάριο, αλλά και σε μείωση της ωσμωτικότητας του διαμέσου χώρου στη μυελώδη μοίρα (wash out)^(25,26). Στο αθροιστικό σωληνάριο οι CaR βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια των κυττάρων και αλληλοεπιδρώντας με τους υποδοχείς V_2 της βαζοπρεσσίνης και με τις ακουαπορίνες-2, επηρεάζουν τη διαπερατότητα της μεμβράνης στο ύδωρ. Διαμέσου λοιπόν της επίδρασης του Ca με τους CaR στο αθροιστικό σωληνάριο συνδυάζεται ο χειρισμός Ca και ύδατος, με στόχο να μην επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις Ca στα ούρα και να αποφεύγεται η λιθογένεση⁽¹⁸⁾. Παράλληλα, επειδή το Ca εμπλέκεται στην επαναρρόφηση Na^+ και Cl^- στο παχύ ανιόν σκέλος της ακκύλης του Henle, όπως αναφέρθηκε στην νωρίτερα, υψηλές συγκεντρώσεις του εμποδίζουν τη δημιουργία ωσμωτικής κλίσης στο διάμεσο χώρο του μυελού, που είναι απαραίτητη για τη συμπύκνωση των ούρων⁽¹⁴⁾.

Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο το Ca φαίνεται να έχει αντιφωσφατουρική δράση, ανταγωνιζόμενο τη φωσφατουρική δράση της PTH και του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factor 23-FGF23). Η PTH, δρώντας στους υποδοχείς της στην αυλική και στη βασικοπλάγια επιφάνεια του κυττάρου και πιθανότατα και ο FGF23, αυξάνουν την παραγωγή cAMP, διαμέσου της οποίας προκαλούν εσωτερίκευση των συμμεταφορέων NaPi-II, που βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της επαναρρόφησης του Pi, δηλαδή φωσφατουρία. Διέγερση των CaR, που βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια των εγγύς σωληναριακών κυττάρων, από υψηλές συγκεντρώσεις Ca στον αυλό, αναστέλλουν την παραγωγή cAMP, μπλοκάρουν τη δράση των PTH και FGF23 και κρατούν τους NaPi-II στη θέση τους. Το αποτέλεσμα είναι υψηλές συγκεντρώσεις Ca στον αυλό του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου να ευνοούν την επαναρρόφηση Pi, αποφεύγοντας πιθανές επιπλοκές από καθίζηση αλάτων φωσφορικού Ca στο σωληνάριο⁽²⁴⁾.

Αύξηση του εξοκυττάρου Ca αναστέλλει την οστική απορρόφηση και διεγείρει τη δημιουργία νέου οστίτη ιστού, προάγει τη χημειοταξία και τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων κυττάρων των οστεοβλαστών και αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοκλαστών παρουσία οστεοβλαστών⁽⁷⁾. Οι CaR υπάρχουν στα χονδροκύτταρα, στους οστεοβλάστες, στους πρόδρομους οστεοκλάστες και τους οστεοκλάστες^(27,28). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι CaR παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του σκελετού, ήδη από την εμβρυική ηλικία και στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών⁽²⁸⁾. Περαιτέρω όμως έρευνα απαιτείται για να διευκρινιστεί ο ρόλος των CaR στον σκελετό και η σχέση τους με την ομοιοστασία του Ca, συγκεκριμένα με τον μηχανισμό με τον οποίο αυτό ανταλλάσσεται ανάμεσα στα οστά και στο πλάσμα, σε απάντηση σε μεταβολές του ιόντος στο δεύτερο.

Στο έντερο και ειδικά στο 12/δάκτυλο, τα υψηλά επίπεδα Ca, σε συνεργεία με την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, αυξάνουν τη σύνθεση της καλβιδίνης, η οποία μεταφέρει ενδοκυττάρια το Ca από την αυλική στην βασικοπλάγια επιφάνεια των εντερικών κυττάρων. Με τον ίδιο τρόπο, Ca και βιταμίνη D συνεργάζονται αυξάνοντας τη συγκέντρωση της καλβιδίνης στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Και στις δύο περιπτώσεις ευνοείται η απορρόφηση του ιόντος^(7,16). Επίσης, σε αντιστοιχία με τη δράση του στο νεφρό, το Ca ρυθμίζει λειτουργίες του εντέρου και του στομάχου, οι οποίες δεν έχουν σχέση με την ομοιοστασί του, χωρίς να είναι διευκρινισμένη πλήρως η

σημασία τους. Έτσι, αύξηση του Ca διεγείρει την έκκριση γαστρίνης και γαστρικού οξέος από τα κύτταρα του στομάχου. Στο λεπτό έντερο απελευθερώνεται χολοκυστοκίνη, η οποία διεγείρει την έκκριση παγκρεατικών ενζύμων και τη σύσπαση της χοληδόχου κύστεως⁽¹⁶⁾. Στο παχύ έντερο, ευνοείται η διαφοροποίηση των εντερικών κυττάρων, μειώνεται ενδεχομένως η καρκινογένεση και εμποδίζεται η έκκριση υγρών και ηλεκτρολυτών⁽¹⁶⁾.

2.5. Ο ρόλος του ασβεστίου ως ενδοκυττάριου ρυθμιστή-αγγελιοφόρου

Το Ca είναι απαραίτητο για όλα τα κύτταρα, όχι μόνο για να παραμένουν ζωντανά, αλλά και για να πραγματοποιούν τις εξειδικευμένες λειτουργίες τους. Εκτός από τον δομικό του ρόλο στα οστά και τα δόντια, το Ca παίζει ρυθμιστικό ρόλο στη συμπεριφορά κυττάρων και ιστών κατά την απάντησή τους σε ερεθίσματα, όπως διέγερση, δίαιτα, παθογόνο αίτιο⁽²⁹⁾.

Στα ανθρώπινα κύτταρα, η συγκέντρωση του ενδοκυττάριου Ca κυμαίνεται από 0,02 mmol/kg στα ερυθροκύτταρα, που δεν έχουν οργανίδια, ως 5-15 mmol/kg στα μυϊκά κύτταρα και τα αιμοπετάλια, όπου υπάρχουν αποθήκες του ιόντος. Η ακριβής κατανομή του Ca μέσα στα κύτταρα δεν είναι γνωστή. Είναι γνωστό όμως ότι το 99,9% του ενδοκυττάριου Ca είναι συνδεδεμένο με οργανίδια, όπως το ενδοπλασματικό δίκτυο, τα μιτοχόνδρια, εξειδικευμένα κυστίδια και τον πυρήνα. Η συγκέντρωση του ελεύθερου Ca μέσα σε κύτταρο σε ηρεμία είναι περίπου 0,1 μM. Αφού λοιπόν η συγκέντρωση του εξωκυττάριου Ca είναι 10.000 φορές υψηλότερη, η ηλεκτροχημική κλίση του ιόντος εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης είναι τεράστια. Αυτή η διαφορά συγκέντρωσης διατηρείται με τη λειτουργία αντλίας, η οποία αντισταθμίζει την παθητική είσοδο του Ca στο κύτταρο.

Ακόμη και μικρή αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης ή απελευθέρωση μικρής ποσότητας Ca από ενδοκυττάρια αποθήκη είναι ικανή, είτε να τροποποιήσει την κατάσταση του κυττάρου, είτε να του προκαλέσει βλάβη. Ανάλογα με το είδος του κυττάρου, ηλεκτρικά, χημικά, μηχανικά κ.ά ερεθίσματα, προκαλούν ταχεία είσοδο Ca²⁺ στο κύτταρο, και παράλληλη απελευθέρωσή τους από τις ενδοκυττάρια αποθήκες (ενδοπλασματικό/σαρκοπλασματικό δίκτυο). Το αποτέλεσμα είναι η απότομη αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Ca, η οποία λειτουργεί ως δεύτερος αγγελιοφόρος και ενεργοποιεί ποικίλες βιολογικές δράσεις ανά-

λογα με το κύτταρο. Για παράδειγμα, ένα μυϊκό κύτταρο συσπάται, ένα κύτταρο από σιελογόνο αδένά εκκρίνει υγρό. Στη συνέχεια, περνάμε στη φάση επαναφοράς του κυττάρου. Μία ανεξέλεγκτη άνοδος της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Ca μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο μέσα σε χιλιοστά του δευτερολέπτου. Ο περιορισμός της ανεξέλεγκτης ανόδου και η επαναφορά της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca στα προηγούμενα χαμηλά επίπεδα είναι ζωτικής σημασίας για το κύτταρο. Πραγματοποιείται από την Ca^{2+} -ATPάση και τον αντιμεταφορέα Na^+-Ca^{2+} . Αρχικά, ο αντιμεταφορέας Na^+-Ca^{2+} , εκμεταλλεύομενος τη διαφορά συγκέντρωσης του Na^+ εκατέρωθεν της μεμβράνης (λειτουργία Na^+-K^+ -ATPάσης), διώχνει Ca έξω από το κύτταρο. Ο αντιμεταφορέας Na^+-Ca^{2+} εργάζεται με μεγαλύτερη ταχύτητα και μπορεί να μετακινήσει περισσότερο Ca συγκριτικά με την Ca^{2+} -ATPάση. Ο αντιμεταφορέας Na^+-Ca^{2+} δεν μπορεί όμως να μειώσει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Ca στα πολύ χαμηλά επίπεδα που απαιτούνται για την ηρεμία του κυττάρου. Η πλήρης επαναφορά της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ολοκληρώνεται με τη δράση της Ca^{2+} -ATPάσης.

Η συγκέντρωση του Ca μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο είναι 3-4 φορές υψηλότερη από εκείνη του κυτταροπλάσματος. Η είσοδος του Ca στο ενδοπλασματικό δίκτυο εξασφαλίζεται με τη λειτουργία ενεργητικών αντλιών (sarcolemmal-endoplasmic type of calcium ATPases-SERCA type), οι οποίες αντισταθμίζουν την παθητική διαρροή του ιόντος προς το κυτταρόπλασμα⁽³⁰⁾. Μείωση της συγκέντρωσης Ca μέσα στον ενδοπλασματικό δίκτυο ενισχύει τη λειτουργία των παραπάνω αντλιών και διευκολύνει την είσοδο του Ca.

Το ενδοπλασματικό δίκτυο λοιπόν λειτουργεί ως αποθήκη Ca, δεσμεύοντας το ιόν με ειδικές πρωτεΐνες, όπως calnexin, calreticulin, calsequestrin, endoplasmic reticulum chaperone. Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν μεν υψηλή ικανότητα δέσμευσης, δηλαδή διαθέτουν πολλές θέσεις δέσμευσης για το Ca ανά μόριο πρωτεΐνης, χαμηλή όμως συγγένεια σύνδεσης, ώστε να επιτρέπουν την εύκολη κυκλοφορία του Ca στους αυλούς του ενδοπλασματικού δικτύου⁽³⁰⁾. Παράλληλα με την αποθήκευση Ca, το ενδοπλασματικό δίκτυο επεξεργάζεται πρωτεΐνες. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, οι δύο ρόλοι του σχετίζονται. Το Ca, διαμέσου των ασβεστιοδεσμευτικών πρωτεϊνών του ενδοπλασματικού δικτύου, συμμετέχει στην αναδίπλωση και τον έλεγχο ποιότητας των σχηματιζόμενων πρωτεϊνών^(30,31,32), ενώ το έλλειμμα Ca στο δίκτυο αναστέλλει τη σύνθεση^(30,33) και ευνοεί την αποδόμηση των πρωτεϊνών^(30,34).

Οι τελευταίες δύο λειτουργίες αποτελούν πιθανούς μηχανισμούς πρόληψης συσσώρευσης «κακοσηματισμένων» - ελαττωματικών πρωτεϊνών⁽³⁰⁾. Σε πειραματικές μελέτες το Ca φαίνεται να ευθύνεται και για τη διατήρηση της ακεραιότητας της δομής του ενδοπλασματικού δικτύου⁽³⁰⁾.

Το ενδοπλασματικό δίκτυο βρίσκεται σε δυναμική συνεργασία με τη συσκευή Golgi του κυττάρου, με την οποία ανταλλάσσει τμήματα πρωτεϊνών και λιπιδίων. Η διαδικασία αυτή είναι ασβεστιοεξαρτώμενη^(30,35) και απαιτεί όχι μόνο ένα βέλτιστο επίπεδο Ca στο κυτταρόπλασμα, αλλά και παρουσία Ca μέσα στα οργανίδια. Έχει παρατηρηθεί ότι το Ca, και συγκεκριμένα, η κλίση συγκέντρωσής του τοπικά, μεταξύ ενδοπλασματικού δικτύου και συσκευής Golgi, είναι απαραίτητη για τη μεταφορά μορίων από το ενδοπλασματικό δίκτυο προς τη συσκευή Golgi και αντίστροφα, αλλά και εντός της συσκευής Golgi. Εξάντληση των αποθεμάτων Ca στα δύο οργανίδια αναστέλλει κάθε είδους μεταφορά^(30,36,37).

Επιπρόσθετα, το Ca είναι απαραίτητο για την εισαγωγή πρωτεϊνών και άλλων στοιχείων, όπως RNA και ιόντων στον πυρήνα του κυττάρου. Εξάντληση των αποθεμάτων Ca στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στο χώρο που βρίσκεται ανάμεσα στα πέταλα της διπλής πυρηνικής μεμβράνης, με τον οποίο το ενδοπλασματικό δίκτυο είναι σε επικοινωνία, έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργητικής και της παθητικής μεταφοράς πρωτεϊνών προς τον πυρήνα⁽³⁸⁾. Μάλιστα, έχει αναφερθεί και αναστολή μεταφοράς ιϊκού DNA και σχετιζόμενης πρωτεΐνης⁽³⁹⁾. Το Ca φαίνεται να αποτελεί προϋπόθεση για τη «ανοικτή» δομή των πυρηνικών πόρων, αφού σε έλλειψή του, αυτοί έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι κλειστοί, αποτρέποντας έτσι τη διέλευση μορίων προς τον πυρήνα⁽⁴⁰⁾.

Το Ca έχει επίσης αναγνωριστεί ως σημαντικός ρυθμιστής της εξισορρόπησης της κατανάλωσης ενέργειας του κυττάρου και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια. Η είσοδος του Ca στο μιτοχόνδριο γίνεται μέσω αυλού-mitochondrial calcium uniporter (MCU) - ο οποίος βρίσκεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Ο MCU έχει μεγάλη ικανότητα μεταφοράς, αλλά μικρή συγγένεια σύνδεσης με το Ca. Παρόλη τη χαμηλή συγγένεια σύνδεσης, αλλά και τη χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca, η είσοδος του Ca στο μιτοχόνδριο είναι πολύ αποτελεσματική. Πιθανολογείται ότι τα μιτοχόνδρια βρίσκονται «απέναντι» από τα σημεία εξόδου του Ca από το ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου τοπικά η συγκέντρωσή του είναι υψηλή. Η είσοδος του Ca ευνοείται, επίσης, από τη μεγάλη ηλεκτρική κλί-

ση, αφού σε κατάσταση ηρεμίας του κυττάρου το μιτοχονδριακό δυναμικό κυμαίνεται από -120 ως -180 mV. Η έξοδος του Ca από τα μιτοχόνδρια γίνεται μέσω του μιτοχονδριακού αντιμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ ⁽³⁰⁾.

Η συγκέντρωση του Ca στα μιτοχόνδρια και στο κυτταρόπλασμα ελέγχει τον εφοδιασμό των μιτοχονδρίων με τα απαραίτητα υποστρώματα για την οξειδωτική φωσφορυλίωση, καθώς και την ενεργοποίηση των μιτοχονδριακών ενζύμων, όπως της πυρουβικής δεϋδρογενάσης (PDH), της α-κετογλουταρικής δεϋδρογενάσης και της ισοκιτρικής δεϋδρογενάσης^(40,41). Συγκεκριμένα, η PDH μετατρέπει το πυρουβικό, το τελικό προϊόν της γλυκόλυσης, σε ακετυλο-CoA, το μόριο εισόδου στον κύκλο του Krebs. Η δραστηριότητά της περιορίζεται από μία μιτοχονδριακή φωσφατάση ευαίσθητη στο Ca. Η α-κετογλουταρική και η ισοκιτρική δεϋδρογενάση είναι δύο ένζυμα του κύκλου του Krebs, των οποίων η συγγένεια με τα υποστρώματά τους, α-κετογλουταρικό και ισοκιτρικό οξύ αυξάνεται παρουσία Ca. Όσο αφορά την οξειδωτική φωσφορυλίωση, έχει καταγραφεί σε διαφορετικά είδη κυττάρων αύξηση της NAD(P)H δραστηριότητας-δείκτη οξειδωτικού μεταβολισμού-μετά από παροδική αύξηση της συγκέντρωσης του Ca μέσα στο μιτοχόνδριο^(30,42,43).

Γνωστός τα τελευταία 50 έτη είναι και ο ρόλος του Ca στον κυτταρικό θάνατο. Θεωρείται ότι σημαντική αύξηση του ενδοκυττάρου Ca μπορεί να προκαλέσει νέκρωση του κυττάρου, ενώ ηπιότερη αύξηση μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωσή του, δηλαδή σε προγραμματισμένο και ελεγχόμενο θάνατο. Οι υψηλές συγκεντρώσεις Ca ενεργοποιούν τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) και υδρολυτικά ένζυμα, πρωτεάσες, λιπάσες, νουκλεάσες, τα οποία συμμετέχουν στην αποδόμηση και το θάνατο του κυττάρου^(43,44,45).

Παράδειγμα προβληματικής και επιταχυνόμενης απόπτωσης είναι η διαδικασία προσβολής των νευρικών κυττάρων στις νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως στη νόσο του Alzheimer. Σε διάφορες πειραματικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι κύτταρα ασθενών με Alzheimer παρουσιάζουν μείωση των ασβεστιοδεσμευτικών πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος (calmodulin, calbindin D28K, paralbumin), υψηλή συγκέντρωση ελεύθερου Ca στο κυτταρόπλασμα, αυξημένη κινητικότητα των Ca^{2+} στο ενδοπλασματικό δίκτυο, ενισχυμένη επικοινωνία ενδοπλασματικού δικτύου και μιτοχονδρίων και αύξηση του μιτοχονδριακού Ca. Όταν η αύξηση του Ca μέσα στα μιτοχόνδρια υπερβαίνει την ικανότητα των τελευταίων να το απο-

μακρύνουν, ενισχύεται σειρά ασβεστιοεξαρτώμενων ενζύμων του κύκλου του Krebs και η οξειδωτική φωσφορυλίωση. Η ενίσχυση της διαδικασίας αυτής έχει ως παράπλευρο αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Τελικά, ο συνδυασμός της υψηλής συγκέντρωσης Ca με το οξειδωτικό stress κινητοποιεί δομικές μεταβολές στα μιτοχόνδρια και συγκεκριμένα άνοιγμα του διαύλου mitochondrial permeability transition pore-mPTP, μέσω του οποίου διαρρέουν Ca^{2+} , εισέρχεται ύδωρ και διαλυτές ουσίες από το κυτταρόπλασμα, διαφεύγουν προς το κυτταρόπλασμα μιτοχονδριακές πρωτεΐνες-ένζυμα και τα μιτοχόνδρια καταλήγουν με οίδημα και λύση της θεμέλιας ουσίας τους. Καθοριστικής σημασίας είναι η αποκόλληση από την εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και η διαφυγή προς το κυτταρόπλασμα του κυτοχρώματος C. Το κυτόχρωμα C αποτελεί αναντικατάστατο συστατικό της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, μεταφέρει ηλεκτρόνια από το σύμπλοκο III στο σύμπλοκο IV της αναπνευστικής αλυσίδας και είναι απαραίτητο για τη ζωή. Στο κυτταρόπλασμα, το κυτόχρωμα C προσδένεται στην πρωτεΐνη ενεργοποίησης της απόπτωσης 1 (apoptosis protein activating factor 1-apaf 1) και στην κασπάση 9, δημιουργώντας το απόπτωσωμα. Ακολουθεί η ενεργοποίηση έως και επτά πρωτεολυτικών ενζύμων-κασπασών και η έναρξη της απόπτωσης^(43,45).

Τα νευρικά κύτταρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από την οξειδωτική φωσφορυλίωση, καθώς οι μεγάλες ανάγκες τους σε ενέργεια και οξυγόνο, έχουν ως αποτέλεσμα και υψηλότερες συγκεντρώσεις ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η υψηλή περιεκτικότητά τους σε λιπίδια, τα καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητα στην οξείδωση των τελευταίων από ρίζες $OH\cdot$. Παράλληλα, η μη αναστρέψιμη οξείδωση των πρωτεϊνών δημιουργεί την ανάγκη καταβολισμού και απομάκρυνσής τους. Η διαδικασία αυτή δυσχεραίνεται σ' ένα μιτοχόνδριο που έχει αυξημένη συγκέντρωση Ca, με αποτέλεσμα τη λανθασμένη αναδίπλωση και τη συσσώρευση των πρωτεϊνών αυτών⁽⁴³⁾.

Συνοπτικά, το Ca, με την παρουσία του, αλλά κυρίως με τις μεταβολές της συγκέντρωσής του ενδοκυττάρια και στα διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα, ρυθμίζει ζωτικές λειτουργίες, όπως παραγωγή και διαμόρφωση πρωτεϊνών, ενεργοποίηση ενζύμων, παραγωγή ενέργειας, μεταφορά μορίων, λειτουργία διαύλων. Όσο απαραίτητο είναι όμως για τις παραπάνω λειτουργίες, άλλο τόσο σημαντική είναι και η διατήρηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής του εντός των προβλεπόμενων ορίων, αφού σε διαφορε-

τική περίπτωση παρατηρούνται διαταραχές, που μπορούν να οδηγήσουν μέχρι και τον κυτταρικό θάνατο. Σε ορισμένα είδη κυττάρων, νευρικά, μυικά, καρδιακά, συμμετέχει σε εξειδικευμένες λειτουργίες, όπως νευρική και μυική διέγερση, μυική σύσπαση, καρδιακή συστολή, καρδιακή βηματοδότηση, ενώ παράλληλα έχει σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος, στην έκκριση ορμονών και στη ρύθμιση του μεταβολισμού.

2.6. Ο ρόλος του ασβεστίου στο δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης

Το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων ισούται με -90 mV. Η εκπόλωση των κυττάρων και η δημιουργία δυναμικού ενέργειας (δράσης) λαμβάνει χώρα με την ταχεία είσοδο Na^+ ενδοκυττάρια, μέσω διαύλων Na^+ στην κυτταρική μεμβράνη, αλλά και τη βραδύτερη, κατά 10-20 φορές, είσοδο Ca^{2+} , διαμέσου διαύλων του. Στα νευρικά κύτταρα και στα κύτταρα των γραμμωτών μυών υπερέχουν οι διάυλοι Na^+ . Ανοίγουν γρήγορα, επιτρέποντας τεράστια ποσότητα Na^+ να εισέλθει στο κύτταρο και κλείνουν απότομα μέσα σε χιλιοστά του δευτερολέπτου. Στα καρδιακά και τα λεία μυικά κύτταρα, οι διάυλοι Ca είναι πολύ περισσότεροι. Ανοίγουν με βραδύτερο ρυθμό και παραμένουν ανοικτοί για δέκατα του δευτερολέπτου. Η βραδεία και παρατεταμένη διάνοιξή τους εξασφαλίζει την παράταση της εκπόλωσης των καρδιακών μυικών ινών, αλλά και ορισμένων λείων μυικών ινών. Η παράταση αυτή μεταφράζεται σε συστολή του καρδιακού μυός ή παρατεταμένη σύσπαση της μήτρας ή των ουρητήρων. Σε ορισμένα λεία μυικά κύτταρα δεν υπάρχουν σχεδόν καθόλου διάυλοι Na^+ , οπότε μόνο το Ca είναι υπεύθυνο για την εκπόλωση του κυττάρου.

Παράλληλα, η συγκέντρωση του Ca στον εξωκυττάριο χώρο καθορίζει τα επίπεδα του δυναμικού στα οποία ενεργοποιούνται οι διάυλοι Na^+ . Όταν είναι χαμηλή, οι διάυλοι Na^+ ανοίγουν σε πολύ μικρές μεταβολές του δυναμικού ηρεμίας. Αυτό σημαίνει ότι, σε υπασβεστιαμία, αυξάνει η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης για το Na^+ , γεγονός που καθιστά τις νευρικές ίνες πιο ευερέθιστες. Μάλιστα ορισμένες φορές ενεργοποιούνται χωρίς ερέθισμα, ενώ η παρατεταμένη διέγερσή τους οδηγεί με μυική τετανία. Αντίθετα, η υπερασβεστιαμία ελαττώνει τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στα Na^+ , συνεπώς και τη διεγερσιμότητα του κυττάρου. Για το λόγο αυτό, τα ιόντα Ca θεωρούνται «σταθεροποιητές» της κυτταρικής μεμβράνης^(46,47).

2.7. Ο ρόλος του ασβεστίου στη νευρομυϊκή σύναψη

Όταν το δυναμικό δράσης της νευρικής ίνας φτάσει στο άκρο της, ενεργοποιεί διαύλους Ca, διαμέσου των οποίων Ca^{2+} από το συναπτικό χάσμα εισέρχονται στο άκρο νευρικής ίνας. Τα Ca^{2+} ενεργοποιούν μία ασβεστοεξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση, η οποία φωσφορυλιώνει ειδικές πρωτεΐνες, τις συναψίνες. Αυτές προσδένουν τα κυστίδια ακετυλοχολίνης στον κυτταροσκελετό της νευρικής ίνας. Με τη φωσφορυλίωσή τους, τα κυστίδια ακετυλοχολίνης απελευθερώνονται και μετακινούνται προς την ενεργή ζώνη της προσυναπτικής μεμβράνης, συγχωνεύονται με τη μεμβράνη και απελευθερώνουν την ακετυλοχολίνη στο συναπτικό χάσμα με εξωκύτωση. Στη συνέχεια, τα μόρια της ακετυλοχολίνης συνδέονται με υποδοχείς της στη μετασυναπτική μεμβράνη με αποτέλεσμα τη διάνοιξη διαύλων κατιόντων και τη μαζική εισροή κατιόντων στη μυϊκή ίνα. Οι διάυλοι αυτοί επιτρέπουν τη διέλευση κυρίως ιόντων Na^+ , αλλά και K^+ και Ca. Η μυϊκή ίνα εκπολώνεται και το δυναμικό ενέργειας εξαπλώνεται σ' ολόκληρο το μήκος της⁽⁴⁶⁾.

2.8. Ο ρόλος του ασβεστίου στη συστολή των σκελετικών μυϊκών ινών

Όταν το νευρικό ερέθισμα περάσει τη νευρομυϊκή σύναψη-τελική κινητική πλάκα-στη μυϊκή ίνα, απελευθερώνονται στο σαρκόπλασμα μεγάλες ποσότητες Ca, οι οποίες είναι αποθηκευμένες στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Τα Ca^{2+} συνδέονται με το μόριο της τροπονίνης, η οποία μετά τη σύνδεση αυτή μετακινεί την τροπομυοσίνη. Η μετακίνηση της τροπομυοσίνης απελευθερώνει τις ενεργείς θέσεις σύνδεσης της ακτίνης, επιτρέποντας τη σύνδεσή της με τη μυοσίνη και την έναρξη της συστολής. Κλάσματα του δευτερόλεπτου μετά, τα Ca^{2+} επιστρέφουν στο σαρκοπλασματικό δίκτυο με τη δράση ενεργητικής αντλίας Ca και παραμένουν αποθηκευμένα μέχρι το επόμενο δυναμικό ενέργειας. Η απομάκρυνση αυτή του Ca από το σαρκόπλασμα σημαίνει και τη λήξη της μυϊκής συστολής⁽⁴⁶⁾.

2.9. Ο ρόλος του ασβεστίου στη διέγερση και συστολή των λείων μυϊκών ινών

Όπως και στους γραμμωτούς μύες, το αρχικό έναυσμα της συστολής

των λείων μυών είναι η αύξηση του ενδοκυττάριου Ca. Αυτή η αύξηση μπορεί να προκληθεί από νευρική διέγερση των λείων μυικών ινών, ορμονική διέγερση, διάταση των ινών ή αλλαγή της χημικής σύστασης του περιβάλλοντος γύρω από τις ίνες. Στην περίπτωση των λείων μυικών ινών όμως δεν υπάρχει τροπονίνη, να ενεργοποιηθεί από το Ca και να προκαλέσει σύσπαση όπως στους γραμμωτούς μύες. Στη θέση της οι λείες μυικές ίνες περιέχουν μία άλλη ρυθμιστική πρωτεΐνη, την καλμοδουλίνη. Αν και παρόμοιας δομής με την τροπονίνη, η καλμοδουλίνη ενεργοποιεί τη σύσπαση με διαφορετικό τρόπο. Αρχικά δεσμεύει το Ca και το σύμπλεγμα καλμοδουλίνης-Ca ενεργοποιεί μία φωσφορυλάση, την κινάση των ελαφρών αλυσών της μυοσίνης. Το ένζυμο αυτό φωσφορυλιώνει μία ελαφρά αλυσό της κεφαλής της μυοσίνης, τη ρυθμιστική αλυσό, καθιστώντας την κεφαλή της μυοσίνης ικανή να συνδεθεί με το ινίδιο της ακτίνης και να αρχίσει τη συστολή.

Όταν το Ca προωθείται ενεργητικά πίσω στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και η συγκέντρωσή του μειώνεται στο σαρκόπλασμα, η παραπάνω διαδικασία αναστρέφεται, εκτός από τη φωσφορυλίωση της ρυθμιστικής αλυσό της μυοσίνης. Η απομάκρυνση της φωσφορικής ρίζας από τη ρυθμιστική αλυσό της μυοσίνης πραγματοποιείται από τη φωσφατάση της μυοσίνης. Συνεπώς, ενώ στους γραμμωτούς μύες αρκεί η μείωση της συγκέντρωσης του Ca για να διακοπεί η σύσπαση, στους λείους μύες απαιτείται επιπλέον και η παρουσία δραστικής φωσφατάσης της μυοσίνης.

Οι λείες μυικές ίνες των αρτηριολίων μπορούν να συσπαστούν με ερέθισμα που προέρχεται από την αλλαγή της χημικής σύστασης του τοπικού περιβάλλοντος. Ένας από τους παράγοντες αυτούς είναι το Ca, αύξηση του οποίου τοπικά στον ιστό προκαλεί αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων. Αντίθετα, ελαττωμένη συγκέντρωσή του, όπως και αυξημένη συγκέντρωση K^+ , υδρογονοκατιόντων ή διοξειδίου του άνθρακα, έλλειψη οξυγόνου ή αύξηση της θερμοκρασίας προκαλούν τοπική αγγειοδιαστολή.

Ο ρόλος του εξωκυττάριου Ca είναι σημαντικότερος στη σύσπαση των λείων μυικών ινών συγκριτικά με τις γραμμωτές. Επειδή, το σαρκοπλασματικό δίκτυο είναι λιγότερο ανεπτυγμένο στις λείες μυικές ίνες, το Ca που απαιτείται για τη σύσπαση προέρχεται κυρίως από τον εξωκυττάριο χώρο. Έτσι, ενώ στις γραμμωτές μυικές ίνες, οι μεταβολές της συγκέντρωσης του εξωκυττάριου Ca δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα τη δύναμη της σύσπασης, μείωση του εξωκυττάριου Ca κατά 1/3 έως 1/10 από το φυσιολογικό πρακτικά

αναστέλλει τη σύσπαση των λείων μυικών ινών⁽⁴⁶⁾.

2.10. Ο ρόλος του ασβεστίου στη σύσπαση των καρδιακών μυικών ινών

Στις καρδιακές μυικές ίνες υπερτερούν οι διάλυτοι Ca, έναντι των διαύλων Na⁺, οι οποίοι βρίσκονται σε πληθώρα στις σκελετικές μυικές ίνες. Καθώς οι διάλυτοι Ca ανοίγουν βραδύτερα και παραμένουν ανοικτοί περισσότερο, εξασφαλίζεται η διάρκεια της καρδιακής συστολής. Όπως και στις λείες μυικές ίνες, λόγω του όχι τόσο ανεπτυγμένου σαρκοπλασματικού δικτύου, η είσοδος του Ca εξασφαλίζεται αρχικά από τον εξωκυττάριο χώρο και στη συνέχεια, τα Ca²⁺ ενεργοποιούν τους υποδοχείς της ρυανοδίνης στη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου και ανοίγουν οι διάλυτοι απελευθέρωσης Ca από το σαρκοπλασματικό δίκτυο στο σαρκόπλασμα.

Το Ca λοιπόν του εξωκυττάριου χώρου παίζει καθοριστικό ρόλο στην ένταση της σύσπασης του καρδιακού μυός. Αν μία καρδιά τοποθετηθεί σε διάλυμα ελεύθερο Ca, σταματάει να συσπάται. Αντίθετα, περίσσεια Ca στον εξωκυττάριο χώρο μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη σύσπαση.

Το Ca χρησιμοποιείται με παρόμοιο τρόπο και στη διέγερση των βηματοδοτικών κέντρων της καρδιάς. Εναλλαγές εισόδου και εξόδου ιόντων Na⁺, Ca και K⁺ στα κύτταρα του φλεβόκομβου και του κολποκοιλιακού κόμβου ευθύνονται για την εκπόλωσή τους και τη βηματοδότηση του καρδιακού μυός. Επίσης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνει την ένταση της καρδιακής συστολής και τον καρδιακό ρυθμό διαμέσου αύξησης της διαπερατότητας των διαύλων Ca στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων του ερεθισματογωγού συστήματος της καρδιάς⁽⁴⁸⁾.

2.11. Ο ρόλος του ασβεστίου στην αιμόσταση

Το Ca είναι απαραίτητο σε πολλά στάδια της διαδικασίας της αιμόστασης. Αποτελεί τον IV παράγοντα του καταρράκτη της πήξεως. Στην εξωγενή οδό της πήξεως, η παρουσία Ca²⁺ είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση του παράγοντα X από τον ενεργοποιημένο παράγοντα VIIa και τον ιστικό παράγοντα. Στην ενδογενή οδό της πήξεως, το Ca χρησιμοποιείται στην ενεργοποίηση του παράγοντα IX από τον παράγοντα XIa και στην ενεργοποίηση του παράγοντα X από τον ενεργοποιημένο παράγοντα IXa. Στο

τελευταίο κοινό στάδιο των δύο οδών, το Ca συμμετέχει στη δημιουργία του συμπλέγματος της προθρομβινάσης μαζί με τους ενεργοποιημένους παράγοντες Xa, Va και φωσφολιπίδια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, καθώς και FGF23 στη διάσπαση της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Τέλος, συνδράμει στη δημιουργία ινικής, κυρίως στο στάδιο πολυμερισμού των μονομερών προϊόντων διάσπασης του ινωδογόνου. Συνοπτικά, εκτός από τα δύο πρώτα βήματα της ενδογενούς οδού, τα Ca^{2+} είναι απαραίτητα για την προώθηση-επιτάχυνση όλων των αντιδράσεων του καταρράκτη της πήξεως. Σε απουσία των Ca^{2+} δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η πήξη του αίματος με καμία οδό⁽⁴⁹⁾.

Στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στη συσκευή Golgi και στα μιτοχόνδρια των αιμοπεταλίων αποθηκεύονται μεγάλες ποσότητες Ca^{2+} . Τα εγκλωβισμένα μέσα στο θρόμβο αιμοπετάλια απελευθερώνουν Ca^{2+} , τα οποία, μαζί με τη θρομβίνη, ενεργοποιούν και ενισχύουν τη συστολή-συρρίκνωση του σχηματισμένου θρόμβου. Η τελευταία αυτή ενέργεια πραγματοποιείται με τα μόρια της ακτίνης, μυοσίνης και θρομβοσθενίνης των αιμοπεταλίων⁽⁴⁹⁾.

Παράλληλα, τα Ca^{2+} επιταχύνουν την ένωση της θρομβίνης με τη θρομβομοντουλίνη, έναν υψηλής συγγένειας υποδοχέα της. Το σύμπλοκο θρομβίνης-θρομβομοντουλίνης επιβραδύνει τη διαδικασία της πήξεως, όχι μόνο επειδή απομακρύνει τη θρομβίνη, αλλά και γιατί ενεργοποιεί την πρωτεΐνη-C, η οποία δρα ως αντιπηκτικός παράγοντας, απενεργοποιώντας τους παράγοντες V και VIII^(49,50).

Η αλήθεια είναι ότι η συγκέντρωση του Ca σπανίως ελαττώνεται τόσο πολύ, ώστε να επηρεαστεί η διαδικασία της πήξεως του αίματος. Κατά τη λήψη αίματος όμως για αιμοδοσία, η πήξη του μέσα στις φιάλες προλαμβάνεται με τη στοχευμένη μείωση της συγκέντρωσης του Ca. Αυτό επιτυγχάνεται με προσθήκη κιτρικών, τα οποία δεσμεύουν τα Ca^{2+} . Αντίστοιχα, απομάκρυνση των Ca^{2+} , με σκοπό την αντιπηξία, επιτυγχάνεται σε δείγματα αίματος με την προσθήκη οξαλικών. Τα Ca^{2+} αντιδρούν με τα οξαλικά ανιόντα και καθιζάνουν⁽⁴⁹⁾.

2.12. Ο ρόλος του ασβεστίου στην έκκριση της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ως απάντηση στις μεταβολές συγκέντρωσης της γλυκόζης. Η έγκαιρη και ακριβής έκκρισή της εξασφαλίζεται μέσα από μετακινήσεις ιόντων K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- δια-

μέσου της μεμβράνης των β-κυττάρων. Το ιόν το οποίο παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκκριση-εξωκυττάρωση της ινσουλίνης είναι το $\text{Ca}^{(51)}$.

Το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης συντηρείται από την έξοδο K^+ διαμέσου των διαύλων K^+ -ATP. Όταν αυξάνει η συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα, αυξάνεται η πρόσληψη και ο καταβολισμός της από το β-κύτταρο. Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση του λόγου ATP/ADP, τον αποκλεισμό των διαύλων K^+ -ATP και τελικά, την εκπόλωση της μεμβράνης. Η τελευταία επιτρέπει τη διάνοιξη των διαύλων Ca_v , την είσοδο Ca^{2+} στο κύτταρο και τη διέγερση έκκρισης ινσουλίνης. Η πυκνότητα και η δραστηριότητα των διαύλων Ca_v εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Ca^{2+} , η φωσφορυλίωση, μετατόπιση και αλληλεπίδραση πρωτεϊνών. Η πυκνότητα/δραστηριότητα των διαύλων Ca_v καθορίζει, τόσο το ρυθμό έκκρισης της ινσουλίνης, όσο και τη «μοίρα» των β-κυττάρων. Συγκεκριμένα, αύξηση ή μείωση της πυκνότητας και/ή της δραστηριότητάς τους έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ή μείωση της έκκρισης ινσουλίνης αντίστοιχα. Επιπλέον, υπερδραστηριότητα των διαύλων Ca_v οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Είναι πιθανό η υπερδραστηριότητα των διαύλων Ca_v να ευθύνεται για την καταστροφή των β-κυττάρων στο σακχαρώδη διαβήτη⁽⁵²⁾.

3. Φώσφορος

Ο φωσφόρος (Pi) αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για τον ανθρώπινο οργανισμό. Το ιόν του Pi είναι αρνητικά φορτισμένο και έχει υψηλή χημική αντιδραστικότητα με το οξυγόνο. Τα φωσφορικά ανιόντα έχουν τις μορφές PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- , H_3PO_4 ανάλογα με το πόσο αλκαλικό ή όξινο είναι το περιβάλλον. Τόσο ενδοκυττάρια (pH=7), όσο και εξωκυττάρια (pH=7,4) κυριαρχούν τα HPO_4^{2-} και H_2PO_4^- , σε διαφορετικές αναλογίες. Τα φωσφορικά ανιόντα ενώνονται με διάφορα κατιόντα, όπως το Ca^{2+} και κάνουν εστερικούς δεσμούς με άλλα μόρια, όπως αμινοξέα, νουκλεοτίδια κ.ά. Η προσθήκη φωσφορικών ενώσεων σ' ένα μόριο-φωσφορυλίωση-γίνεται με τη βοήθεια ενζύμων, φωσφορικών κινασών, ενώ η αντίθετη ενέργεια, η αφαίρεση φωσφορικών ομάδων, γίνεται με τη δράση φωσφατασών. Η ικανότητα του Pi να δημιουργεί ενώσεις με άλλα ιόντα και να φωσφορυλιώνει μακρομόρια του προσδίδει πολλαπλούς ρόλους στον οργανισμό⁽⁵³⁾.

3.1. Κατανομή του φωσφόρου στον οργανισμό

Η συνολική ποσότητα του Ρi στον οργανισμό είναι περίπου η μισή από εκείνη του Ca, 500-700 gr και αντιστοιχεί περίπου στο 1% του σωματικού βάρους. Το μεγαλύτερο μέρος (85%) βρίσκεται στα οστά, όπου, συνδεδεμένο με Ca, σχηματίζει κρυστάλλους $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, που εναποτίθενται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, κατά τη διαδικασία της επιμετάλλωσης. Το υπόλοιπο 14% είναι συνδεδεμένο εξωσκελετικά και ενδοκυττάρια, στα κύτταρα των μαλακών ιστών και μόλις 1% στον εξωκυττάριο χώρο. Μέσα στα κύτταρα ο Ρi είναι συνδεδεμένος σε ανόργανες και οργανικές ενώσεις, όπως φωσφολιπίδια, φωσφορικούς εστέρες, νουκλεοτίδια και πολυφωσφορικά μόρια που περιέχουν δεσμούς υψηλής ενέργειας, για παράδειγμα η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP). Συγκριτικά με το Ca, υπάρχει πολύ μεγαλύτερη ποσότητα Ρi στους μαλακούς ιστούς, γεγονός που αντανακλά το σημαντικό ρόλο του Ρi στο μεταβολισμό, στη λειτουργία και δομή του κυττάρου^(53,54,55).

Στο πλάσμα το 16% του Ρi βρίσκεται σε οργανικές ενώσεις, συνδεδεμένο με πρωτεΐνες και λιπίδια. Το υπόλοιπο 84% του κυκλοφορούντος Ρi είναι ανόργανος, με τη μορφή ορθοφωσφορικών ή ελεύθερων ανόργανων φωσφορικών, τα οποία διηθούνται στο σπείραμα. Ο ανόργανος Ρi είναι κατά το 20% συνδεδεμένος με πρωτεΐνες, ενώ το υπόλοιπο 80% βρίσκεται με τη μορφή ανόργανων φωσφορικών ανιόντων, συνδεδεμένων με ένα ως τρία H^+ ανά μόριο, με Ca^{2+} , Mg^{2+} ή Na^+ . Τα ανόργανα φωσφορικά είναι σε πλήρη διάσταση και κυκλοφορούν στο πλάσμα ως HPO_4^{2-} ή H_2PO_4^- σε αναλογία 4:1 όταν το pH είναι 7,4. Η αναλογία μειώνεται σε όξινο pH και αυξάνεται σε αλκαλικό.

Η συγκέντρωση του ολικού Ρi του πλάσματος είναι περίπου 12 mg/dl, ενώ του ανόργανου Ρi, την οποία και προσδιορίζουμε, είναι 2,5-4,5 mg/dl. Η συγκέντρωση του ανόργανου Ρi στο πλάσμα δεν ρυθμίζεται σε τόσο αυστηρά όρια, όπως η συγκέντρωση του Ca. Παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας και επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η γενετική προδιάθεση, οι χημικοί ρύποι, η διατροφή, η χρήση ορισμένων φαρμάκων, το pH του ορού, το στάδιο της νόσου και τα επίπεδα άλλων στοιχείων και ορμονών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του. Παρόλο που ο Ρi στο πλάσμα αντιπροσωπεύει μικρό μέρος του συνολικού Ρi του οργανισμού, χρησιμοποιείται ως δεξαμενή ανταλλαγής του ιόντος μεταξύ οργάνων, που περιέχουν Ρi ή ρυθμίζουν την ομοιόστασή

του^(53,54,56). Η διατήρηση της συγκέντρωσής του εντός φυσιολογικών ορίων είναι σημαντική για τη φυσιολογική επιμετάλλωση των οστών. Χαμηλά επίπεδα Pi (<2,5 mg/dl) έχουν συσχετιστεί με οστεοπόρωση, νεφρασβέστωση και νεφρολιθίαση, ενώ υψηλά επίπεδα Pi (>4,5 mg/dl) είναι επικίνδυνα για πρόκληση αγγειακών επασβεστώσεων και επασβεστώσεων μαλακών μορίων⁽⁵⁷⁾. Γενικά, διαταραχή στην ομοιόσταση του Pi μπορεί να επηρεάσει όλα τα όργανα. Κατά την ανάπτυξη του οργανισμού υπάρχει θετικό ισοζύγιο Pi, ενώ με τη γήρανση σταδιακή απώλειά του. Η διαφορά αυτή, που αντανακλάται και στα επίπεδα Pi στον ορό, σχετίζεται με την ταχεία ανάπτυξη του σκελετού και των μαλακών ιστών στη βρεφική, παιδική και εφηβική ηλικία⁽⁵⁸⁾.

Τα τελευταία έτη έχουν περιγραφεί νέα παράγωγα του Pi, τα οποία ανήκουν στην οικογένεια των polyPi. Η ποσότητά τους και το μήκος των αλυσών τους πιθανά εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα του Pi. Ο ρόλος τους στα θηλαστικά αποτελεί αντικείμενο ερευνών των τελευταίων ετών⁽⁵⁴⁾.

3.2. Ομοιόσταση του φωσφόρου

Η αναγκαία ημερήσια πρόσληψη Pi είναι περίπου 750 mg στους ενήλικες και υψηλότερη στα παιδιά, ειδικά στις περιόδους ανάπτυξης. Συνήθως όμως, η ημερήσια πρόσληψη Pi υπερβαίνει κατά πολύ την παραπάνω ποσότητα και ανέρχεται κατά μέσο όρο στα 1.000 mg για τις γυναίκες και στα 1.500 mg για τους άνδρες.

Οι περισσότερες τροφές περιέχουν Pi. Το περιεχόμενο του Pi αντιστοιχεί στο περιεχόμενο πρωτεΐνης των τροφών, περίπου 15 mg Pi/gr πρωτεΐνης. Τροφές πλούσιες σε Pi είναι τα γαλακτοκομικά, τα δημητριακά, το κρέας, τα ανθρακούχα αναψυκτικά, τα ενισχυτικά γεύσεων και συντηρητικά τροφίμων. Οι τρεις τελευταίες κατηγορίες, που αφορούν τα πρόσθετα τροφίμων σε επεξεργασμένα τρόφιμα και αναψυκτικά, ευθύνονται για την τεράστια προσφορά Pi στη σύγχρονη διαίτα^(1,4,53,54).

Ο Pi προσλαμβάνεται με την τροφή με τη μορφή ανόργανων φωσφορικών, όπως $H_2PO_4^-$ ή HPO_4^{2-} ή συνδεδεμένος με οργανικές ενώσεις. Ο οργανικός Pi αποσπάται από τις ενώσεις με τη διαδικασία της πέψης και απορροφάται και αυτό ως ανόργανος Pi από το λεπτό έντερο. Ο Pi των φυτικών ινών, καρπών, δημητριακών έχει τη μορφή αλάτων του φυτικού οξέος και είναι μη απορροφήσιμος, καθώς δεν έχουμε το ένζυμο φυτάση.

Πρόσφατες μελέτες, βέβαια, έχουν προτείνει την ύπαρξη φυτασών από τα μικρόβια του εντερικού αυλού. Τα ένζυμα αυτά μπορούν να αποσπάζουν Ρi από τα φυτικά ανιόντα των τροφών, αρκεί να μην είναι δεσμευμένα σε άλατα φυτικού Ca⁽⁵³⁾.

Περίπου το 80% του προσλαμβανόμενου με τη δίαιτα Ρi απορροφάται από το λεπτό έντερο ως ανόργανος⁽⁵³⁾. Η εντερική απορρόφηση γίνεται, είτε με παρακυτταρική διάχυση ή με ενεργητική διακυτταρική μεταφορά. Η τελευταία πραγματοποιείται μέσω των NaPi-IIb, οι οποίοι βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια των εντερικών κυττάρων, λειτουργούν όταν η συγκέντρωση του Ρi στον αυλό είναι χαμηλή και ρυθμίζονται από την παρουσία δραστικής βιταμίνης D. Επειδή όμως η διαιτητική πρόσληψη Ρi υπερβαίνει κατά πολύ τις ανάγκες του οργανισμού, κατά κανόνα επικρατεί η παθητική απορρόφηση του ιόντος από τον εντερικό αυλό⁽⁵⁴⁾.

Τα οστά αποτελούν την κύρια αποθήκη Ρi του οργανισμού. Καθημερινά, περίπου 180 mg Ρi εναποτίθενται στα οστά κατά το σχηματισμό οστίτη ιστού και ίδια ποσότητα γυρίζει στον εξωκυττάριο χώρο διαμέσου της οστικής απορρόφησης. Στους μαλακούς ιστούς, 100 mg ανταλλάσσονται μεταξύ κυττάρων και εξωκυτταρίου χώρου⁽⁵⁴⁾.

Σε έναν υγιή ενήλικα, διηθούνται 5.000 mg Ρi στο σπείραμα, επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο περισσότερο από 80% και απεκκρίνονται στα ούρα περίπου 900 mg Ρi σ' ένα 24ωρο. Η επαναρρόφηση του Ρi γίνεται κυρίως διακυτταρικά διαμέσου συμμεταφορέων Na⁺-Ρi που βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια των εγγύς σωληναριακών κυττάρων. Η παρακυτταρική απορρόφηση θεωρείται αμελητέα. Έχουν ταυτοποιηθεί τριών ειδών συμμεταφορείς Na⁺-Ρi στα νεφρικά κύτταρα: NaPi-IIa, NaPi-IIc, PiT-2, με τον NaPi-IIa να έχει τον κυρίαρχο ρόλο. Η είσοδος του Ρi από τον αυλό στο σωληναριακό κύτταρο διευκολύνεται από την ενεργητική είσοδο του Na⁺, η οποία συντηρείται από τη λειτουργία της Na⁺-K⁺-ATPάσης στη βασικοπλάγια επιφάνεια του κυττάρου.

Οι συμμεταφορείς NaPi-IIa και NaPi-IIc προτιμούν τα δισθενή φωσφορικά (H₂PO₄²⁻) και η λειτουργία τους επηρεάζεται από το pH, είτε άμεσα, είτε έμμεσα με μετατροπή της αναλογίας μονοσθενών/δισθενών φωσφορικών (H₂PO₄/HPO₄²⁻) στον αυλό του εγγύς σωληναρίου. Ο NaPi-IIa μεταφέρει Na⁺/Ρi σε αναλογία 3/1, δημιουργώντας διαφορά δυναμικού, ενώ ο NaPi-IIc είναι ηλεκτρικά ουδέτερος, καθώς μεταφέρει Na⁺/Ρi σε αναλογία 2/1. Μετάλλαξη με απώλεια λειτουργίας του NaPi-IIa έχει ταυτοποιηθεί σε

ασθενείς με νεφρολιθίαση και οστεοπόρωση σχετιζόμενη με υποφωσφαταιμία, σύνδρομο Fanconi 2 και ιδιοπαθή παιδική υπερασβεστιαίμια τύπου 2. Αντίστοιχα, μετάλλαξη με απώλεια λειτουργίας του NaPi-IIc προκαλεί κληρονομική υποφωσφαταιμική ραχίτιδα με υπερασβεστιουρία, στην οποία η υποφωσφαταιμία οφείλεται σε μεγάλη απώλεια Pi στα ούρα⁽⁵⁵⁾. Ο συμμεταφορέας PiT-2 έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τα μονοσθενή φωσφορικά (H_2PO_4^-) και δεν επηρεάζεται από το pH. Σε ενδεχόμενη πτώση του pH στον αυλό μπορεί να εισάγει H^+ στη θέση του Na^+ .

Ο τρόπος με τον οποίο εξέρχεται ο Pi από τη βασικοπλάγια επιφάνεια του κυττάρου δεν έχει αποσαφηνιστεί. Πιθανολογείται ο ρόλος ενός εξαγωγέα Pi, του xenotropic and polytropic retroviral receptor 1 (XRP1). Ο XRP1 φαίνεται να είναι ομόλογος με τον μεταφορέα φωσφορικών στα φυτά (PHO1) και μεσολαβεί στην έξοδο του Pi από τα κύτταρα in vitro, ανεξάρτητα από το Na^+ ^(55,60). Η λειτουργία του ρυθμίζεται από τη σύνδεση πυροφωσφορικής ινοσιτόλης στο μόριό του, η οποία επάγει την έξοδο του Pi^(53,55).

Ο νεφρός είναι το κύριο ρυθμιστικό όργανο της συγκέντρωσης Pi στο αίμα. Η λειτουργία αυτή επιτυγχάνεται διαμέσου του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate - GFR) και του ρυθμού σωληναριακής επαναρρόφησης του Pi στο εγγύς σωληνάριο (TmP). Τα παιδιά έχουν υψηλότερη συγκέντρωση Pi στο αίμα γιατί έχουν υψηλότερη TmP από τους ενήλικες. Στη χρόνια νεφρική νόσο, λόγω της σταδιακής μείωσης του GFR, διηθείται μικρότερη αναλογικά ποσότητα Pi, συνεπώς προσφέρεται μικρότερη ποσότητα Pi προς επαναρρόφηση στο εγγύς σωληνάριο^(1,4,54,59).

Το σύνολο των πρωτεϊνών μεταφοράς του Pi στο έντερο, στο νεφρό και σε άλλα όργανα εξαρτάται από την προσλαμβανόμενη με τη διατροφή ποσότητα Pi, την ηλικία, το φύλο, τη γενετική προδιάθεση και από ενδοκρινικούς παράγοντες, που εμπλέκονται στην ομοιόστασή του⁽⁵³⁾.

Η ομοιόσταση του Pi, όπως και του Ca^{2+} , ρυθμίζεται από την εντερική απορρόφηση, την νεφρική απέκκριση και τον οστικό μεταβολισμό. Παρ' όλα αυτά, το εύρος των φυσιολογικών συγκεντρώσεων του Pi είναι μεγαλύτερο, καταγράφονται μεγάλες ημερήσιες διακυμάνσεις και ανάλογα με τα γεύματα. Οι μεταβολές του είναι ανεκτές από τον οργανισμό. Δεν έχει προσδιοριστεί ακόμη κάποιος υποδοχέας ευαίσθητος στις μεταβολές του Pi και η ορμονική απάντηση στις μεταβολές της συγκέντρωσης του ιόντος είναι πολύ πιο βραδεία, συγκριτικά με τις μεταβολές των ρυθμιστικών ορμονών του Ca. Ο νεφρός παίζει κυρίαρχο ρόλο στην ομοιόσταση και των

δύο ιόντων⁽⁴⁾.

Αντίστοιχα με το Ca^{2+} , η συγκέντρωση των ανόργανων φωσφορικών συγκεκριμένα, είναι υπό ορμονικό έλεγχο. Η ρύθμιση γίνεται από τον FGF23, την PTH και την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. PTH και FGF23 προάγουν την νεφρική απέκκριση του Pi. Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση του Pi, μέσω της μείωσης στην έκκριση PTH⁽⁶⁰⁾. Ο ρόλος της καλσιτονίνης και των οιστρογόνων στη διαχείριση του Pi δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί.

Η PTH συνδέεται με τον υποδοχέα της PTH1R στην αυλική και βασικοπλάγια επιφάνεια των εγγύς σωληναριακών κυττάρων και προκαλεί ταχεία (εντός λίγων λεπτών), ενδοκυττάρωση των συμμεταφορέων NaPi-IIa από την αυλική μεμβράνη και αποδόμησή τους με λυσοσωμικά ένζυμα. Στη ρύθμιση της κατανομής των NaPi-IIa στη βασική μεμβράνη των σωληναριακών κυττάρων συμμετέχει και ο ρυθμιστικός παράγοντας 1 του αντιμεταφορέα Na^+/H^+ (NHERF1). Η PTH μειώνει τον αριθμό και των NaPi-IIc με βραδύτερο ρυθμό και με άγνωστο μέχρι στιγμής μηχανισμό. Παρ' όλα αυτά, ο κύριος ρόλος της PTH είναι η ομοίωση του Ca και η παραγωγή και έκκρισή της από τους παραθυροειδείς αδένες εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα του εξωκυττάρου Ca⁽⁵⁸⁾.

Η ρύθμιση της ομοιοστασίας του Pi εξαρτάται παλίνδρομα από τη συγκέντρωση του ιόντος στον ορό και από την παραγωγή FGF23 από τα οστά. Παρατεταμένη-διάρκειας ημερών-αύξηση της συγκέντρωσης Pi στον ορό διεγείρει την παραγωγή FGF23 από οστά. Ο FGF23 με τον συμπαράγοντά του Κλωθό (Klotho), συνδέονται στον υποδοχέα του (FGFR) στη βασική επιφάνεια των εγγύς σωληναριακών κυττάρων και καταστέλλουν τη λειτουργία των τύπου II συμμεταφορέων Na^+/Pi [NaPi II] στην αυλική επιφάνεια των ίδιων κυττάρων, είτε με ενδοκυττάρωση και αποδόμηση των συμμεταφορέων στα λυσοσώματα, είτε με μείωση της έκφρασής τους^(54,60). Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της επαναρρόφησης του Pi. Παράλληλα, ο FGF23 περιορίζει την παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ από τους νεφρούς, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο και την εντερική απορρόφηση του Pi.

Αντίθετα, μείωση της συγκέντρωσης του Pi στον ορό προκαλεί μείωση της έκκρισης του FGF23, με αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης και της εντερικής απορρόφησης του Pi. Στόχος και στις δύο περιπτώσεις είναι η επαναφορά της συγκέντρωσης του Pi στα φυσιολογικά επίπεδα. Το μέγεθος της αύξησης της παραγωγής FGF23 σε περιπτώσεις υπερφωσφαταιμίας είναι μεγαλύτερο συγκριτικά με τη μείωσή της σε περι-

πτώσεις υποφωσφαταιμίας. Πιθανολογείται λοιπόν ότι πρωταρχικός ρόλος του FGF23 είναι η πρόληψη της υπερφωσφαταιμίας και κατ' επέκταση της έκτοπης ασβεστοποίησης.

Μεταβολές του ομοιοστατικού μηχανισμού Ca-PTH έχει επίδραση στη συγκέντρωση του Pi, αλλά όχι διαμέσου αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, επειδή τα επίπεδα του Pi στον ορό δεν επηρεάζουν άμεσα την έκκριση της PTH. Οι μεταβολές της PTH προκαλούνται από μεταβολές της συγκέντρωσης του Ca, αλλά επιδρούν στη νεφρική επαναρρόφηση του Pi, διαμέσου ρύθμισης της δράσης των μεταφορέων NaPi-II στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Αξίζει να σημειωθεί πως, ενώ ο FGF23 και η PTH δρουν με τον ίδιο τρόπο στη νεφρική επαναρρόφηση του Pi, δηλαδή αύξησή τους προκαλεί φωσφατουρία, ασκούν αντίθετη δράση στην παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Η PTH διεγείρει την παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ενώ ο FGF23 την καταστέλλει.

Ο ομοιοστατικός μηχανισμός Pi-FGF23 λειτουργεί με βραδύτερους ρυθμούς συγκριτικά με τον Ca-PTH. Η ημερήσια διακύμανση της συγκέντρωσης του Pi δεν επηρεάζει την παραγωγή του FGF23, σε αντίθεση με τις μεταβολές της PTH που ακολουθούν άμεσα τις διακυμάνσεις της συγκέντρωσης του Ca. Αύξηση της συγκέντρωσης του Pi επηρεάζει την παραγωγή του FGF23 μετά από ημέρες. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι αυτό οφείλεται στο μηχανισμό αναγνώρισης των μεταβολών του Pi, ο οποίος περιλαμβάνει φωσφορυλίωση του υποδοχέα του FGF23 σε υψηλές συγκεντρώσεις Pi^(4,54,59).

Είναι φανερό ότι οι μεταβολισμοί του Ca και του Pi είναι αλληλένδετοι. Τα ίδια όργανα, έντερο, νεφροί, οστά, εμπλέκονται στην ομοίωσά τους, καθώς και κοινός ορμονικός μηχανισμός, FGF23, PTH και $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Συγκεκριμένα, ο FGF23 ρυθμίζει το μεταβολισμό του Pi, ενώ η PTH και η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ρυθμίζουν τον μεταβολισμό και του Ca και του Pi, είτε άμεσα, είτε έμμεσα. Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ παρεμβαίνει άμεσα και στα δύο ιόντα, ενώ η PTH παρεμβαίνει άμεσα στο Ca και έμμεσα στο Pi. Η επίτευξη ισορροπίας είναι πολύ σημαντική κι αυτό φαίνεται στις καταστάσεις που ξεφεύγουν από τα φυσιολογικά όρια. Για παράδειγμα, υπερκορεσμός του εξωκυττάριου χώρου από φωσφορικό ασβέστιο οδηγεί σε επασβεστώσεις μαλακών μορίων και αγγείων, ενώ έλλειμα των ιόντων προκαλεί απομετάλλωση των οστών. Τα οστά χρειάζονται εξίσου και τα δύο ιόντα για την υγιή ανάπτυξή τους και τη διατήρηση φυσιολογικής σύστασης⁽⁵⁴⁾.

3.3. Ο ρόλος του φωσφόρου στον οργανισμό

Ο Ρi αποτελεί στοιχείο πολλών οργανικών μορίων και παίζει σημαντικό ρόλο σε ποικίλες βιολογικές και βιοχημικές αντιδράσεις, απαραίτητες για τη διατήρηση της ζωής. Σ' αυτές συμπεριλαμβάνονται, αντιδράσεις φωσφορυλίωσης που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των κυττάρων, τόσο για τη μεταφορά και αποθήκευση βιοχημικής ενέργειας, για παράδειγμα διαμέσου της ATP, όσο και για την ενδοκυττάρια σηματοδότηση, για παράδειγμα μέσω της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Επίσης, ο Ρi συμμετέχει ως δομικό στοιχείο, τόσο στον σκελετό (μεταλλοποίηση), όσο και στην κυτταροπλασματική μεμβράνη (στιβάδα φωσφολιπιδίων), συμμετέχει στη διατήρηση των γενετικών πληροφοριών μέσω των νουκλεοτιδίων DNA και RNA, στην έκφραση πρωτεϊνών, στη ρύθμιση της λειτουργίας των πρωτεϊνών μέσω φωσφορυλίωσης και αποφωσφορυλίωσης, στη μεταφορά οξυγόνου μέσω του 2,3-DPG. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία, έχει προστεθεί και ένας επιπλέον ρόλος του Ρi, ως σηματοδοτικό μόριο^(54,55,57).

3.4. Ο ρόλος του φωσφόρου στο κύτταρο

Η συγκέντρωση Ρi στον ορό αποτελεί μέτρο της γενικής ποσότητας Ρi του οργανισμού, αντιπροσωπεύει δηλαδή και την ενδοκυττάρια περιεκτικότητα σε Ρi. Εκτιμάται ότι το 20% του ενδοκυττάριου Ρi βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και επηρεάζει σημαντικές λειτουργίες του μεταβολισμού. Συγκεκριμένα, η διαθεσιμότητα του Ρi καθορίζει το ρυθμό οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, τη μεταφορά ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα και την παραγωγή ATP από τα μιτοχόνδρια. Το 30% του ενδοκυττάριου Ρi είναι αποθηκευμένο στο ενδοπλασματικό δίκτυο και χρησιμοποιείται για τη φωσφορυλίωση πρωτεϊνών. Η υπόλοιπη ποσότητα ενδοκυττάριου Ρi είναι μοιρασμένη σε άλλα κυτταρικά οργανίδια, όπως πυρήνα, συσκευή Golgi, λυσοσώματα. Η διατήρηση της ομοιόστασης του Ρi και η ισορροπία μεταξύ των συγκεντρώσεων του στα διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα είναι πολύ σημαντική για τη δομή και λειτουργία των ιστών⁽⁵³⁾.

Αύξηση του ενδοκυττάριου Ρi προκαλεί πολλές αλλαγές, μεταξύ των οποίων η αναστολή των φωσφοπρωτεϊνικών φωσφατασών, ενζύμων που συμμετέχουν στην ανάπτυξη και απόπτωση του κυττάρου. Μία από τις συνέπειες είναι η αποβολή μικροσωματιδίων-κυστιδίων από τα κύτταρα στο

πλάσμα, τα οποία αποτελούνται από σύμπλοκα Ca και Pi, που έχουν προθρομβωτικές ιδιότητες. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συγκέντρωση τέτοιων σωματιδίων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο⁽⁵³⁾.

Τα κύτταρα διαθέτουν μηχανισμούς με τους οποίους αντιλαμβάνονται την εξωκυττάρια και την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Pi, μεταβάλλουν ανάλογα τη λειτουργία τους και τείνουν να επαναφέρουν τα επίπεδα Pi στα επιμέρους κυτταρικά διαμερίσματα ανάλογα με τις ανάγκες τους.

3.5. Ο δομικός ρόλος του φωσφόρου στα οστά και στους μύες

Ως ανόργανη ένωση, με τη μορφή κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου (υδροξυαπατίτη), έχει δομικό ρόλο στα οστά και στα δόντια, προσδίδοντας τους την απαραίτητη σκληρή σύσταση. Παράλληλα, ο Pi των οστών αποτελεί την κύρια αποθήκη του ιόντος στον οργανισμό, από την οποία μετακινείται προς τον εξωκυττάριο χώρο προς χρήση, είτε από τα ίδια τα οστά, για ανάπτυξη, επιδιόρθωση, αναδιαμόρφωση ανάλογα με τις μηχανικές απαιτήσεις, είτε από τον υπόλοιπο οργανισμό. Για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια της κήσης και του θηλασμού, οι μεγάλες ανάγκες σε Pi και Ca, καλύπτονται από την αποθήκη των οστών⁽⁵⁴⁾.

Οι μύες, λόγω και του μεγάλου όγκου τους, περιέχουν μεγάλο μέρος του Pi των μαλακών ιστών, κυρίως του οργανικού. Σε περίπτωση καταστροφής μεγάλης μυικής μάζας (ραβδομύωση), απελευθερώνεται μεγάλη ποσότητα Pi και παρατηρείται οξεία υπερφωσφαταιμία. Η μεγαλύτερη ποσότητα Pi βρίσκεται στη φωσφορική κρεατίνη των μυών και στο ATP, που αποτελεί την πηγή ενέργειας για τη μηχανική δραστηριότητα των μυών. Η συγκέντρωση του ανόργανου ενδοκυττάριας Pi είναι 1-2 mg/dl. Η διατήρηση τόσο της εξωκυττάριας, όσο και της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Pi είναι απαραίτητες για τη σύνθεση και την αποθήκευση φωσφορικής κρεατίνης, αλλά και την απόδοση ενέργειας μέσω ATP⁽⁵⁴⁾.

Ο ρόλος του Pi στα οστά και τους μύες φαίνεται έμμεσα και σε καταστάσεις χρόνιας υποφωσφαταιμίας. Η χρόνια έλλειψη Pi προκαλεί καθυστερημένη επιμετάλλωση των οστών, που οδηγεί σε ραχίτιδα στα παιδιά και οστεομαλακία στους ενήλικες, ενώ προέχον χαρακτηριστικό της είναι η εγγύς μυοπάθεια.

3.6. Ο ρόλος του φωσφόρου ως ρυθμιστικό διάλυμα

Στον ορό, ο Ρi με τη μορφή του ασθενούς φωσφορικού οξέος, λειτουργεί ως εξωκυττάριο ρυθμιστικό διάλυμα, ισορροπώντας μεταξύ των μορφών H_2PO_4^- και HPO_4^{2-} σε αναλογία 1/4. Σημαντικότερο ρόλο όμως έχει ενδοκυτάρια, όπου η συγκέντρωσή του είναι μεγαλύτερη, καθώς και στα ούρα, όπου αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο τμήμα της πιτλοποιήσιμης οξύτητας. Στο σπειραματικό διήθημα, όπου το pH είναι 7,4, τα φωσφορικά είναι στη μονόξινη μορφή, οπότε συνδέονται παρακάτω στο σωληνάριο με όσο το δυνατό περισσότερα $\text{H}^{+(2)}$.

3.7. Ο ρόλος του φωσφόρου ως σηματοδοτικό μόριο

Εκτός από τους παραδοσιακούς ρόλους του Ρi στον οργανισμό, η πρόσφατη βιβλιογραφία ασχολείται με τη δράση του Ρi ως αυτόνομο σηματοδοτικό μόριο, που μεταβάλλει άμεσα την έκφραση γονιδίων και τον φαινότυπο-λειτουργία των κυττάρων, σκελετικών και εξωσκελετικών^(55,56). Η δράση του ομοιάζει με τη δράση των ορμονών και των αυξητικών παραγόντων. Η σηματοδοτική δράση του Ρi επηρεάζει τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, τα νευρικά, ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, μέσω της δράσης στους οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και στα οστεοκύτταρα, ο Ρi συμμετέχει στην οστική αναδιαμόρφωση⁽⁵³⁾. Αυξημένη συγκέντρωση εξωκυττάριου Ρi έχει συνήθως τοξική δράση στα παραπάνω κύτταρα⁽⁵⁵⁾.

Η ικανότητα των κυττάρων ή οργανισμών να ανιχνεύουν μεταβολές στον εξωκυττάριο Ρi συνεπάγεται την ύπαρξη ενός «φωσφορο-ευαίσθητου» μηχανισμού στην επιφάνεια ή μέσα στο κύτταρο, ο οποίος να σηματοδοτεί στον οργανισμό ή σε μεμονωμένα κύτταρα. Στα θηλαστικά, οι συμμεταφορείς Na^+-P τύπου III της κυτταρικής μεμβράνης, ΡiT1 και ΡiT2, έχουν προταθεί ότι ανιχνεύουν τις μεταβολές της εξωκυττάριας συγκέντρωσης Ρi και μεταδίδουν την πληροφορία στο κύτταρο, χωρίς αυτό να προϋποθέτει την είσοδο Ρi στο κύτταρο. Δηλαδή, οι λειτουργίες της σηματοδότησης και της μεταφοράς Ρi είναι ανεξάρτητες⁽⁵⁶⁾.

Πιθανά σηματοδοτικά μονοπάτια, που ενεργοποιούνται στο κύτταρο από τον εξωκυττάριο Ρi είναι αυτά των Raf/MEK/ERK και Akt σε διάφορες σειρές κυττάρων, καθώς και η σηματοδότηση διαμέσου του FGFR, κυρίως σε οστεοβλαστικά κύτταρα και χονδροκύτταρα. Επίσης, ενεργοποιούνται

μεταγραφικοί παράγοντες, όπως οι Egr-1, Nrf2, AP-1 κ.ά.⁽⁵⁵⁾.

Μέσω των ΡΙΤ 1 και 2, η εξωκυτάρια συγκέντρωση Ρi ρυθμίζει την ενεργοποίηση γονιδίων, σημαντικών για τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, τον ενεργειακό μεταβολισμό, αλλά και την απόπτωση των οστεοβλαστών, την επιμετάλλωση, αλλά και την οστεοκλαστική δραστηριότητα^(53,55,56). Επίσης, τα επίπεδα του εξωκυτάριου Ρi παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της χονδρογένεσης⁽⁵⁵⁾. Υψηλά επίπεδα εξωκυτάριου Ρi προκαλούν τελική ωρίμανση, πολλαπλασιασμό, υπερτροφία, επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας και απόπτωση των χονδροκυττάρων. Η φωσφοροεξαρτώμενη απόπτωση των χονδροκυττάρων φαίνεται ότι συμπεριλαμβάνει αύξηση της έκφρασης των γονιδίων των αναστολέων μεταλλοποίησης: matrix Gla protein και οστεοποντίνη, απενεργοποιώντας πιθανότατα το μηχανισμό προστασίας από τη φωσφοροεξαρτώμενη μετάλλωση⁽⁵⁶⁾. Όσο αφορά τους οστεοκλάστες, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλές συγκεντρώσεις εξωκυτάριου Ρi αναστέλλουν την παραγωγή νέων οστεοκλαστών, αλλά και την οστική απορρόφηση από τους ώριμους οστεοκλάστες. Αυτό έχει λογική, καθώς με τη δράση των οστεκλαστών απελευθερώνεται Ρi από τη θεμέλια ουσία και αυξάνεται η εξωκυτάρια συγκέντρωσή του⁽⁵⁵⁾.

Υψηλά επίπεδα Ρi έχουν συσχετιστεί με αγγειακές επασβεστώσεις και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Ο Ρi ενοχοποιείται για την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μηχανισμών που οδηγούν τελικά σε επασβέστωση, απόπτωση και σε φαινοτυπική διαφοροποίηση των λείων μυικών αγγειακών κυττάρων σε οστεογενετικού/χονδροβλαστικού τύπου κύτταρα. Αναλυτικότερα, υψηλά επίπεδα Ρi αυξάνουν την παραγωγή των μεταφορέων ΡiΤ1 στην επιφάνεια των κυττάρων με συνέπεια την αύξηση και της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ρi^(61,62). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, την έκφραση οστεογενετικών πρωτεϊνών, τη μείωση των αναστολέων ασβεστοποίησης, την απελευθέρωση αποπτωτικών κυστιδίων και την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας.

Συγκεκριμένα, στην εξωκυτάρια ουσία, παράγονται μεταλλοπρωτεΐνες και πρωτεάσες κυστεΐνης, οι οποίες διασπούν τις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας, παράγονται βιοδραστικά πεπτιδία ελαστίνης και συντίθεται κολλαγόνο. Τα αποπτωτικά σωμάτια/κυστίδια λειτουργούν ως πυρήνες εναπόθεσης φωσφορικών αλάτων. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, που προκαλείται από τα υψηλά επίπεδα Ρi, οδηγεί σε αύξηση του οξειδωτικού stress, ανισορροπία μεταξύ αντιοξειδωτικών παραγόντων και ελεύ-

θερων ριζών οξυγόνου, η οποία με τη σειρά της προάγει την οστεογενετική και αποπρωτική κατεύθυνση του κυττάρου⁽⁶³⁾.

Ο εξωκυττάριος Ρi εμπλέκεται και στη διαδικασία έκκρισης ινσουλίνης. Ο Ρi μεταφέρεται μέσω των ΡiΤ 1 και 2 στο κυτταρόπλασμα των β-κυττάρων του παγκρέατος, όπου αυξάνει το pH. Η αλκαλοποίηση του κυτταροπλάσματος ευνοεί τη μεταφορά του Ρi στα μιτοχόνδρια, όπου επιταχύνεται η παραγωγή υπεροξειδίου, αυξάνεται η διαπερατότητα της μιτοχονδριακής μεμβράνης και μειώνεται η ρυθμός μετάφρασης στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Αποτέλεσμα αυτού του οξειδωτικού stress είναι η προβληματική έκκριση ινσουλίνης, λόγω μειωμένης παραγωγής, αλλά και μειωμένης έκκρισης μετά από λήψη γλυκόζης⁽⁶⁴⁾.

Εκτός από την εξωκυττάρια δράση του μέσω υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων, ο Ρi έχει σηματοδοτικό ρόλο με δράση και εντός του κυττάρου. Τελευταία, έχει αναγνωριστεί η φωσφατάση-2 της φωσφοπρωτεΐνης (phosphoprotein phosphatase 2-PPA2) ως ενδοκυττάριος ανιχνευτής Ρi. Υψηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ρi αναστέλλει τη δράση της PPA2. Ακολουθεί αυξημένη φωσφορυλίωση συγκεκριμένων πρωτεϊνών, που οδηγούν σε παραγωγή μικροκυστιδίων και καταστροφή του κυτταροσκελετού των ενδοθηλιακών κυττάρων⁽⁵³⁾.

3.8. Ο ρόλος του φωσφόρου στη ρύθμιση της δικής του συγκέντρωσης

Η δράση του Ρi ως σηματοδοτικό μόριο συμπεριλαμβάνει και τη ρύθμιση της δικής του συγκέντρωσης. Αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης Ρi γίνεται αντιληπτή από τους παραθυρεοειδείς αδένες και τα οστά, διαμέσου μηχανισμών, που δεν είναι ακόμη πλήρως προσδιορισμένοι. Οι παραθυρεοειδείς αδένες απαντούν με έκκριση PTH, ενώ τα οστά με παραγωγή FGF23, με κοινό στόχο την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης Ρi. Ο τρόπος με τον οποίο τα επίπεδα του εξωκυττάρια Ρi αλληλοεπιδρούν με την παραγωγή και έκκριση των δύο ορμονών αποτελεί αντικείμενο πρόσφατων πειραματικών μελετών⁽⁶⁵⁾.

Στους παραθυρεοειδείς αδένες, πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα Ρi επηρεάζουν την έκκριση της PTH ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του Ca και της 1,25(OH)₂D. Τόσο ο συμμεταφορέας ΡiΤ1, όσο και ο υποδοχέας CaR έχουν προταθεί ως «ανιχνευτές Ρi» στα παραθυρεοειδικά

κύτταρα. Υψηλή συγκέντρωση Ρi εξωκυττάρια προκαλεί σύνδεση ατόμων Ρi σε συγκεκριμένες θέσεις του εξωτερικού τομέα του CaR, με αποτέλεσμα τη σταθεροποίησή του σε ανενεργή μορφή. Δηλαδή, αναστέλλεται η λειτουργία του CaR με μη ανταγωνιστικό τρόπο και κατά συνέπεια αυξάνεται η έκκριση της PTH^(58,65). Επίσης, έχει περιγραφεί ότι ο Ρi επηρεάζει μετα-μεταγραφικά την έκφραση της PTH, μεταβάλλοντας τη σταθερότητα του mRNA της⁽⁵⁵⁾.

Στα οστά, τα επίπεδα Ρi του ορού αναγνωρίζονται από τον υποδοχέα FGFR1-IIIc. Ο εξωκυττάριος Ρi δρα απευθείας στον υποδοχέα FGFR1, ενεργοποιείται ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι, που οδηγεί στη μετα-μεταφραστική τροποποίηση του FGF23. Όταν τα επίπεδα του Ρi του ορού είναι υψηλά, το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της παραγωγής του FGF23. Πρόκειται λοιπόν για έναν αρνητικό παλίνδρομο μηχανισμό ρύθμισης της συγκέντρωσης Ρi στον ορό, ο οποίος χρησιμοποιεί τον FGF23 και τον υποδοχέα του^(53,66).

Ο Ρi επηρεάζει το έντερο και τους νεφρούς, όργανα τα οποία συμμετέχουν μαζί με τα οστά και τους παραθυρεοειδείς αδένες στην ομοιόσταση του ιόντος. Έτσι, χαμηλή διαιτητική πρόσληψη Ρi προκαλεί αύξηση των συμμεταφορέων NaPi-IIb στο έντερο και των NaPi-IIa στους νεφρούς, με αποτέλεσμα την αύξηση της εντερικής και της νεφρικής απορρόφησης του ιόντος. Η αύξηση των συμμεταφορέων πραγματοποιείται με ρύθμιση της έκφρασής τους, αλλά κυρίως, με ανακατανομή προσχηματισμένων μορίων και μεταφορά τους στην επιφάνεια των εντερικών και σωληναριακών κυττάρων αντίστοιχα⁽⁵⁵⁾.

3.9. Ο ρόλος των ανόργανων πολυφωσφορικών

Οι πολυφωσφορικές ενώσεις, λόγω των πολλαπλών φωσφοδιεστερικών δεσμών υψηλής ενέργειας στο μόριό τους, έχουν την ικανότητα να αποθηκεύουν μεγάλη ποσότητα αξιοποιήσιμης μεταβολικά ενέργειας. Η ποσότητα αυτή είναι πολύ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη που μπορεί να προσφέρει ένα μόριο ATP. Η ενέργεια που δύνανται να παρέχουν οι πολυφωσφορικές ενώσεις αξιοποιείται κυρίως στην εξωκυττάρια ουσία. Η τελευταία, για παράδειγμα των χόνδρων και των οστών, καταλαμβάνει αναλογικά πολύ μεγαλύτερο όγκο από τα κύτταρα των αντίστοιχων ιστών. Ο χονδρικός ιστός περιλαμβάνει κύτταρα σε ποσοστό 1-2%, ενώ ο οστίτης

ιστός αποτελείται κυρίως από θεμέλια ουσία και μόλις 2-5%. Εκτός από τον όγκο της, η εξωκυτάρια ουσία βρίσκεται σε διαρκή αλληλεπίδραση με τα κύτταρα, παίζει σημαντικό ρόλο στη στήριξη και τη θρέψη των κυττάρων, ενώ μεταβολές στη σύσταση και τη λειτουργία της έχουν συνδεθεί με ογκογένεση και διαταραχή της ακεραιότητας των οστών. Οι παραπάνω λειτουργίες απαιτούν μεγάλες ποσότητες ενέργειας, ενώ η εξωκυτάρια δεν διαθέτει μιτοχόνδρια. Έχει προταθεί λοιπόν ότι πολυφωσφορικές ενώσεις με τη μορφή νανο-/μικρο-σωματιδίων στην εξωκυτάρια ουσία υφίστανται υδρόλυση από την αλκαλική φωσφατάση, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ανόργανου Pi. Με τη βοήθεια της κινάσης της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP), ο Pi ενώνεται με το ADP ή το AMP προς σχηματισμό ATP, το οποίο παρέχει την απαιτούμενη ενέργεια στην εξωκυτάρια ουσία για χρήση ή αποθήκευση. Παράλληλα, ο απελευθερούμενος Pi ωθεί τη μετατροπή του άμορφου καρβονικού Ca, το οποίο αποτελεί την αρχική δομή του μεταλλοποιημένου οστού, σε άμορφο φωσφορικό Ca και τελικά, σε υδροξυαπατίτη⁽⁵³⁾.

Τα ανόργανα πολυφωσφορικά παίζουν σημαντικό ρόλο και στην αιμόσταση. Τα μεγακαρυοκύτταρα και τα αιμοπετάλια αποθηκεύουν κόκκους πλούσιους σε πυροφωσφορικό Ca ή Mg. Όταν ενεργοποιούνται, κατά τη διαδικασία της αιμόστασης, απελευθερώνουν πολλούς παράγοντες μεταξύ των οποίων και πυροφωσφορικά, με μήκος αλυσίδας 60-100 πολυμερή. Μελέτες των τελευταίων ετών δείχνουν ότι τα πυροφωσφορικά συμμετέχουν σε πολλαπλές λειτουργίες, όπως στη χημειοταξία των ουδετερόφιλων, στη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα και ινοβλάστες και τελικά στην αναδιαμόρφωση των ιστών και την επούλωση του εκάστοτε τραύματος⁽⁵³⁾.

Πολυφωσφορικές ενώσεις, ιδίως οι πιο μακρομοριακές, παίζουν προστατευτικό ρόλο στην αναδίπλωση και τη σταθεροποίηση των πρωτεϊνών. Σε πειραματικές μελέτες *in vitro* οι πολυφωσφορικές ενώσεις δεσμεύουν παράγοντες που εμποδίζουν την αναδίπλωση και την καθίζηση των πρωτεϊνών. Σε σειρές οστικών κυττάρων οι πολυφωσφορικές ενώσεις συσσωρεύονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και ρυθμίζουν την αναδίπλωση του κολλαγόνου⁽⁵³⁾.

Πρόσφατη βιβλιογραφία εξετάζει περαιτέρω ρόλους των πυροφωσφορικών ενώσεων στην αμυλοειδογένεση, στην παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια, στη νευρική σηματοδότηση των αστρογλοϊακών κυττάρων

του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στη φλεγμονή και στην ενδοθηλιακή διαπερατότητα. Στο μέλλον, η διευκρίνιση αυτών των διαδικασιών μπορεί να δώσει πληροφορίες για την καρδιαγγειακή νόσο, τις νευροεκφυλιστικές νόσους, τη γήρανση, την καρκινογένεση και την ανοσοκαταστολή. Επιπλέον, ενδιαφέρον θα είχε η εξερεύνηση το κατά πόσο η πρόσληψη Ρί με την τροφή επηρεάζει τη σύνθεση, τη συγκέντρωση και το μήκος των αλύσων των πυροφωσφορικών ενώσεων, γιατί αυτοί οι παράγοντες πιθανά καθορίζουν τις ενώσεις στους διάφορους ιστούς⁽⁵³⁾.

3.10. Τοξικότητα του φωσφόρου

Αν και ο Ρί είναι απαραίτητο στοιχείο για τη ζωή, αύξηση της ποσότητάς του στον οργανισμό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές βλάβες κυττάρων και ιστών. Για παράδειγμα, υπερφωσφαταιμικοί ποντικοί-που προκύπτουν από απάλειψη των γονιδίων για FGF23 ή Klotho -εκδηλώνουν πρόωρη γήρανση, αγγειακές επασβεστώσεις, υπογοναδισμό, υπογονιμότητα, εμφύσημα, γενικευμένη ιστική ατροφία, διαταραγμένη θερμογένεση και πρόωρη θνητότητα. Στους ανθρώπους, επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει την υπερφωσφαταιμία ως παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, προτελικού και τελικού σταδίου, αλλά και σε πληθυσμό με φυσιολογική νεφρική λειτουργία^(53,55). Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα Ρί έχουν συσχετιστεί με νευροεκφυλιστικές νόσους, πρόωρη γήρανση, καρκινογένεση και σκελετικές ανωμαλίες⁽⁵³⁾.

Ο μηχανισμός της τοξικότητας του Ρί στα κύτταρα και τους ιστούς συνίσταται σε λίγες γραμμές στις έκτοπες επασβεστώσεις αγγείων και μαλακών ιστών και στην πρόκληση οξειδωτικού stress. Η υπερφωσφαταιμία και κατά συνέπεια το αυξημένο γινόμενο Ca_xP, ευνοεί την εναπόθεση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου. Παράλληλα, ωθεί σε οστεοβλαστική διαφοροποίηση των λείων μυικών αγγειακών κυττάρων και, απορρυθμίζει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, αυξάνοντας το οξειδωτικό stress⁽⁵⁵⁾.

4. Επίλογος

Το Ca και ο Ρί είναι λοιπόν δύο μέταλλα, απαραίτητα για την επιβίωση και λειτουργία του οργανισμού. Πέρα από τον προφανή δομικό τους ρόλο

στα οστά, εμπλέκονται σε πληθώρα λειτουργιών, που αφορούν τη γενετική πληροφορία, τη μετάδοση ενδο- και εξω-κυττάρων μηνυμάτων, την παραγωγή ενέργειας, την ακεραιότητα των δομών του κυττάρου, τη λειτουργία ενζύμων και άλλων εξειδικευμένων λειτουργιών, όπως η αιμόσταση ή η έκκριση ορμονών.

5. Βιβλιογραφία

1. <https://www.rndsystems.com/resources/technical/calcium-phosphorus-metabolism>
2. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας: Κάλιο. 2^η έκδοση. University Studio Press 2006; 263-333.
3. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1257-1272.
4. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 23-30.
5. Baird GS. Ionized calcium. Clin Chim Acta 2011; 412: 696-701.
6. Bronner F. Extracellular and intracellular regulation of calcium homeostasis. Sci World J 2001; 1: 919-925.
7. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. Am J Med 1999; 106: 238-253.
8. Clark B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 131-139.
9. Buck DW, Dumanian GA. Bone biology and physiology: Part I. The fundamentals. Plast Reconstr Surg 2012; 129: 1314-1320.
10. Hogan J, Goldfarb S. Regulation of calcium and phosphate balance. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on March 2020).
11. Talmage RV, Mobley HT. Calcium homeostasis: Reassessment of the actions of parathyroid hormone. General and Comparative Endocrinology 2008; 156: 1-8.
12. Dedic C, Hung TS, Shipley AM, et al. Calcium fluxes at the bone/plasma interface: acute effects of parathyroid hormone (PTH) and targeted deletion of PTH/PTH-related peptide (PTHrP) receptor in the osteocytes.

Bone 2018; 116: 135-143.

13. Lieben L, Carmeliet G. Vitamin D signaling in osteocytes: Effects on bone and mineral homeostasis. *Bone* 2013; 54(2): 237-243.

14. Brown EM, Pollak M, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: Its role in health and disease. *Ann Rev Med* 1998; 49: 15-29.

15. Hebert SC, Brown EM, Harris HW. Role of the Ca²⁺-sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. *J Exper Biol* 1997; 200: 295-302.

16. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: 485-499.

17. Weisinger JR, Favus MJ, Langman CB, Bushinsky D. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by calcium in the parathyroidectomized, parathyroid hormone-replete rat. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 929-935.

18. Chattopadhyay N, Brown EM. Cellular "sensing" of extracellular calcium (Ca²⁺): emerging roles in regulating diverse physiological functions. *Cell Sign* 2000; 12: 361-366.

19. Amlal H, Legoff C, Vernimmen C, Paillard M, Bichara M. Na(+)-K+(NH4+)-2Cl- cotransport in medullary thick ascending limb: control by PKA, PKC, and 20-HETE. *Am J Physiol* 1996; 271: 455-463.

20. Wang WH, Lu M, Hebert SC. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca(2+)-induced inhibition of apical K+ channels in the TAL. *Am J Physiol* 1996; 271: 103-111.

21. Schwartzman M, Ferreri NR, Carroll MA, Songu-Mize E, McGiff JC. Renal cytochrome P450-related arachidonate metabolite inhibits (Na⁺+K⁺)ATPase. *Nature*. 1985; 314(6012): 620-622.

22. Quamme GA. Effect of hypercalcemia on renal tubular handling of calcium and magnesium. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60:1275-1280.

23. Clemens T, McGlade S, Garrett K, Craviso GL, Hendy GN. Extracellular calcium modulates vitamin D-dependent calbindin-D28k gene expression in chick kidney cells. *Endocrinol* 1989; 124: 1582-1584.

24. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Roles of calcium-sensing receptor (CaSR) in renal mineral ion transport. *Curr Pharmaceut Biotechnol* 2009; 10: 302-310.

25. Gill JJ, Bartter F. On the impairment of renal concentrating ability in prolonged hypercalcemia and hypercalciuria in man. *J Clin Invest* 1961; 40: 716-722.

26. Suki WM, Eknoyan G, Rector FC Jr, Seldin DW. The renal diluting and concentrating mechanism in hypercalcemia. *Nephron* 1969; 6: 50-61.
27. Brown EM. Disorders of the calcium-sensing receptor: Familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA (Accessed on April 2020).
28. Brown EM, Lian JB. New insights in bone biology: Unmasking skeletal effects of the extracellular calcium - sensing receptor. *Sci Sing* 2008; 1(35): 40-44.
29. Campbell AK. Symposium on "Intracellular calcium in the control of metabolism". Calcium as an intracellular regulator. *Proc Nutr Soc* 1990; 49: 51-56.
30. Ashby MC, Tepikin AV. ER calcium and the functions of intracellular organelles. *Semin Cell Dev Biol* 2001; 12: 11-17.
31. Stevens FY, Argon Y. Protein folding in the ER. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10(5): 443-454.
32. Michalak M, Mariani P, Opas M. Calreticulin, a multifunctional Ca²⁺ binding chaperone of the endoplasmic reticulum. *Biochem Cell Biol Biochem Cell* 1998; 76(5): 779-785.
33. Prostko CR, Dholakia JN, Brostrom MA, Brostrom CO. Activation of the double-stranded RNA-regulated protein kinase by depletion of endoplasmic reticular calcium stores. *J Biol Chem* 1995; 270: 6211-6215.
34. Jeffery J, Kendall JM, Campbell AK. Apoaequorin monitors degradation of endoplasmic reticulum (ER) proteins initiated by loss of ER Ca²⁺. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 711-715.
35. Beckers CJ, Balch WE. Calcium and GTP-essential components in vesicular trafficking between the endoplasmic- reticulum and Golgi-apparatus. *J Cell Biol* 1989; 108: 1245-1256.
36. Porat A, Elazar Z. Regulation of intra-Golgi membrane transport by calcium. *J Biol Chem* 2000; 275: 29233-29237.
37. Wahl M, Sleight RG, Gruenstein E. Association of cytoplasmic free Ca²⁺ gradients with subcellular organelles. *J Cell Physiol* 1992; 150: 593-609.
38. Greber UF, Gerace L. Depletion of calcium from the lumen of endoplasmic-reticulum reversibly inhibits passive diffusion and signal-mediated transport into the nucleus. *J Cell Biol* 1995; 128: 5-14.
39. Greber UF, Suomalainen M, Stidwill RP, Boucke K, Ebersold MW,

Helenius A. The role of the nuclear pore complex in adenovirus DNA entry. *EMBO J* 1997; 16: 5998-6007.

40. Denton RM, Randle PJ, Martin BR. Stimulation by calcium ions of pyruvate dehydrogenase phosphate phosphatase. *Biochem J* 1972; 128: 161-163.

41. Szibor M, Gizatullina Z, Gainutdinov T, et al. Cytosolic, but not matrix, calcium is essential for adjustment of mitochondrial pyruvate supply. *J Biol Chem* 2020; 295(14): 4383-4397.

42. Finkel T, Menazza S, Holmstrom KM, et al. The ins and outs of mitochondrial calcium. *Circulation Res* 2015; 116(11):1810-1819.

43. Ryan KC, Ashkavand Z, Norman KR. The role of mitochondrial calcium homeostasis in Alzheimer's and related diseases. *Int J Mol Sci* 2020; (21): 9153-9170.

44. Nikotera P, Orrenius S. The role of calcium apoptosis. *Cell Calcium* 1998; 23: 173-180.

45. Pinton P, Giorgi C, Siviero R, Zecchini E, Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. *Oncogene* 2008; 27(50): 6407-6418.

46. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Unit II. Membrane physiology, Nerve, Muscle, Chapters 4-8, 12th Edition. Saunders Elsevier 2011: 45-100.

47. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamas K, Trafford AW. Calcium and excitation-contraction coupling in the heart. *Circ Res* 2017; 121(2): 181-195.

48. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Unit III. The Heart. Chapter 10,. 12th Edition. Saunders Elsevier 2011: 115-120.

49. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Unit VI. Chapter 36. Hemostasis and Blood Coagulation, 12th Edition, Saunders Elsevier 2011: 451-464.

50. Rezaie AR, Esmon CT. The function of calcium in protein C activation by thrombin and the thrombin-thrombomodulin complex can be distinguished by mutational analysis of protein C derivatives. *J Biol Chem* 1992; 267(36): 26104-26109.

51. Yang SN, Shi Y, Yang G, Li Y, Yu J, Berggren P-O. Ionic mechanisms in pancreatic β cell signaling. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71(21): 4149-4177.

52. Yang SN and Berggren PO. β -Cell Cav_v channel regulation in

physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 16-28.

53. Bird RP, Michael Eskin NA. Chapter Two-The emerging role of phosphorus in human health. *Adv Food and Nutr Res* 2021; 96: 27-88.

54. Peacock M. Phosphate metabolism in health and disease. *Calcif Tissue Int* 2021; 108(1): 3-15.

55. Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a signaling molecule and its sensing mechanism. *Physiol Rev* 2018; 98: 2317-2348.

56. Bon N, Couasnay G, Bourguine A, Sourice S, et al. Phosphate (Pi)-regulated heterodimerization of the high-affinity sodium-dependent Pi transporters PiT1/Slc20a1 and PiT2/Slc20a2 underlies extracellular Pi sensing independently of Pi uptake. *J Biol Chem* 2018; 293(6): 2102-2114.

57. Hernando N, Gagnon K, Lederer E. Phosphate transport in epithelial and non epithelial tissue. *Physiol Rev* 2021; 101: 1-35

58. Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a signaling molecule and its sensing mechanism. *Physiol Rev* 2018; 98: 2317-2348.

59. Suki WN, Moore LW. Phosphorus regulation in chronic kidney disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2016; (4s1): 6-9.

60. Jacquillet G, Unwin RJ. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2019; 471: 83-98.

61. Miyamoto K, Tatsumi S, Segawa H, et al. Regulation of PiT-1, a sodium dependent phosphate co-transporter in rat parathyroid glands. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(1): 73-75.

62. Lau WL, Pai A, Moe SM, Giachelli MC. Direct effects of phosphate on vascular cell function. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(2): 105-112.

63. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification - New insights into its mechanism. *Int J Mol S* 2020; 21: 2685-2717.

64. Nguyen TT, Quan X, Xu S, et al. Intracellular alkalinization by phosphate uptake via type III sodium-phosphate cotransporter participates in high - phosphate - induced mitochondrial oxidative stress and defective insulin secretion. *FASEB J* 2016; 30(12): 3979-3988.

65. Centeno PP, Herberger A, Mun HC, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secre-

tion. Nature Comm 2019; 10: 4693-4705.

66. Fukumoto S, Takashi Y, Tsoumpra MK, Sawatsubashi S, Matsumoto T. How do we sense phosphate to regulate serum phosphate level. J Bone Miner Metab 2020; 38(1): 1-6.

Ερωτήσεις

1. Τι ποσοστό του διηθούμενου στο σπείραμα ασβεστίου επαναρροφάται στο σωληνάριο;

- α) 10%;
- β) 50%;
- γ) 75%;
- δ) 98%;

2. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι σωστή;

- α) Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca είναι υψηλότερη από την εξωκυττάρια;
- β) Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca είναι χαμηλότερη από την εξωκυττάρια;
- γ) Το περισσότερο ενδοκυττάρια Ca είναι ελεύθερο στο κυτταρόπλασμα;
- δ) Η συγκέντρωση του Ca μέσα στα κυτταρικά οργανίδια είναι σταθερή;

3. Σε φυσιολογικό pH πλάσματος 7,4 η αναλογία $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$

- α) Είναι 4/1 και μειώνεται όταν το pH γίνει όξινο;
- β) Είναι 4/1 και αυξάνεται όταν το pH γίνει όξινο;
- γ) Είναι 1/4 και μειώνεται όταν το pH γίνει όξινο;
- δ) Είναι 1/4 και αυξάνεται όταν το pH γίνει όξινο;

4. Η απορρόφηση του Pi στα εντερικά και σωληναριακά κύτταρα γίνεται με συμμεταφορά με:

- α) Ca^{2+} ;
- β) Mg^{2+} ;
- γ) Na^+ ;
- δ) K^+ ;

5. Η PTH και ο FGF-23 προκαλούν:

- α) Αύξηση της επαναρρόφησης του P_i ;
- β) Μείωση της επαναρρόφησης του P_i ;
- γ) Αύξηση της παραγωγής της $1,24(OH)_2D$;
- δ) Μείωση της παραγωγής της $1,24(OH)_2D$;

Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. β
- 3. α
- 4. γ
- 5. β

Ασθενής με υπασβεστιαμία

Δημητριάδης Χρυσόστομος, MD, PhD,
Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Α΄ Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ,
Ιπποκράτειο ΓΝ Θεσσαλονίκης

Περιεχόμενα

1. Υπασβεστιαμία. Ορισμός. Ολικό και ιονισμένο ασβέστιο
2. Αίτια υπασβεστιαμίας με βάση την ομοιόσταση του ασβεστίου
 - 2.1. Υπασβεστιαμία λόγω έλλειψης/ανεπάρκειας παραθορμόνης (υποπαραθυρεοειδισμός)
 - 2.2. Ψευδοϋπερπαραθυρεοειδισμός
 - 2.3. Έλλειψη βιταμίνης D
3. Άλλα αίτια υπασβεστιαμίας
 - 3.1. Υπασβεστιαμία των νεογνών
 - 3.2. Υπομαγνησιαμία
 - 3.3. Υπερφωσφαταιμία
 - 3.4. Υπασβεστιαμία από φάρμακα και θεραπευτικές πράξεις
 - 3.5. Σύνδρομο «πεινασμένου οστού»
 - 3.6. Παγκρεατίτιδα
 - 3.7. Υπασβεστιαμία σε βαριά πάσχοντες
 - 3.8. Υπασβεστιαμία και καρκίνος
4. Κλινική εικόνα υπασβεστιαμίας
5. Διαγνωστική προσέγγιση/διαφορική διάγνωση υπασβεστιαμίας
6. Θεραπεία υπασβεστιαμίας
 - 6.1. Θεραπεία οξείας συμπτωματικής υπασβεστιαμίας
 - 6.2. Θεραπεία χρόνιας υπασβεστιαμίας

Κύρια σημεία

- Η υπασβεστιαμία παρουσιάζει κλινικές εκδηλώσεις μόνο όταν αφορά ελάττωση του ελεύθερου, ιονισμένου ασβεστίου του αίματος. Αυτό δεν ταυτίζεται με το ολικό ασβέστιο του αίματος, αλλά εξαρτάται καίρια, τόσο από τη συγκέντρωση της λευκωματίνης του ορού, όσο και από το pH του αίματος που μεταβάλλει σημαντικά το ποσοστό σύνδεσής του με τη λευκωματίνη

- Μπορεί να υπάρχει συμπτωματική υπασβεστιαμία με φυσιολογικά επίπεδα ολικού ασβεστίου αλλά και λευκωματίνης του πλάσματος, σε ταχεία μεταβολή του ιονισμένου λόγω οξείας μεταβολής του pH προς αλκαλαιμία, λ.χ. υπεραερισμός ή έγχυση διττανθρακικών

- Ψευδώς χαμηλή τιμή ιονισμένου ασβεστίου μπορεί να υπάρχει για τεχνικούς λόγους όταν χρησιμοποιείται για την εξέταση αερίων αίματος σύριγγα που ηπαρινίστηκε με κλασική ηπαρίνη

- Τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού δίνουν σημαντική πληροφορία για τη

διαφορική διάγνωση του αιτίου της υπασβεσταιμίας

- Η ταυτόχρονη ελάττωση του φωσφόρου και του ασβεστίου, θέτει την υποψία έλλειψης βιταμίνης D (ελαττωμένης εντερικής απορρόφησής τους) ή μετακίνησής τους στις οστικές αποθήκες (*hungry bone*)

- Η παρουσία αυξημένων επιπέδων φωσφόρου σε υπασβεσταιμικούς ασθενείς, κατευθύνει προς τη διάγνωση υποπαραθυρεοειδισμού ή υποδεικνύει την ίδια την υπερφωσφαταιμία ως αίτιο υπασβεσταιμίας (εξωγενής, ιστική νέκρωση, νεφρική ανεπάρκεια)

- Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση φωσφόρου από το στόμα ή με υποκλυσμούς λ.χ. στην προετοιμασία ενδοσκοπήσεων, σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε βαριά υπασβεσταιμία

- Η χορήγηση αναστολέων της οστικής απορρόφησης (διφωσφονικά, *denosumab*) για οστεοπόρωση ή για οστικές μεταστάσεις, συνδέεται με την εμφάνιση υπασβεσταιμίας που είναι συχνότερη και βαρύτερη σε ασθενείς με ΧΝΝ

- Σε ασθενείς με χρόνια υπασβεσταιμία είναι κλινικά ανεκτές χαμηλότερες τιμές ασβεστίου στο αίμα και παρουσιάζουν και άλλα χαρακτηριστικά ενδεικτικά της χρονιότητας και του υποκείμενου νοσήματος. Η διόρθωσή της δεν είναι επείγουσα και πρέπει να είναι κατά το δυνατό αιτιολογική και στοχευμένη

- Η αναπλήρωση του ασβεστίου θα πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια σε συμπτωματικούς ασθενείς με συμπτώματα βαριάς υπασβεσταιμίας, σημεία από το ΚΝΣ ή ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις. Το ασφαλέστερο διάλυμα είναι αυτό του γλυκονικού ασβεστίου και η χορήγηση του θα πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον αυξημένης παρακολούθησης με καρδιακό *monitoring*

1. Υπασβεσταιμία. Ορισμός. Ολικό και ιονισμένο ασβέστιο

Ως υπασβεσταιμία ορίζεται η ελάττωση της τιμής του ασβεστίου κάτω από την κατώτερη φυσιολογική τιμή, που για το ολικό ασβέστιο του πλάσματος είναι συνήθως κάτω από 8,5 mg/dl.

Ωστόσο, αν προσεγγιστεί ο ορισμός της υπασβεσταιμίας με βάση την εμφάνιση ειδικών συμπτωμάτων και κλινικών ευρημάτων, πιθανά θα απαικονίζονταν καλύτερα από το τμήμα εκείνο του ασβεστίου του αίματος που είναι μεταβολικά δραστικό και υπεύθυνο για το ρόλο του σε ιστούς και συστήματα του οργανισμού. Αυτό είναι το ιονισμένο ασβέστιο που αντιστοιχεί περίπου στο 40% του ολικού υπό φυσιολογικές συνθήκες. Με βάση τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου, λοιπόν, υπασβεσταιμία είναι η ελάττωσή του σε τιμή μικρότερη από 4,65 mg/dl ή κάτω από 1,16 mmol/L.

Η σχέση ελεύθερου (μη συνδεδεμένου με λευκωματίνη) και ολικού ασβεστίου καθορίζεται καίρια από τη συγκέντρωση της λευκωματίνης του πλάσματος. Έτσι, η εκτίμηση του λειτουργικά δραστικού ασβεστίου, προκύπτει από τον τύπο «διορθωμένο» $Ca = \text{ολικό ασβέστιο} + [(4 - \text{λευκωματίνη}) \times$

0,8]. Στον τύπο αυτό, ο αριθμός 4 αντιστοιχεί στη φυσιολογική συγκέντρωση της λευκωματίνης του πλάσματος σε gr/dl. Έτσι σε περίπτωση υπολευκωματιναιμίας, ακόμη κι αν το ολικό ασβέστιο είναι χαμηλό, το ιονισμένο ασβέστιο είναι αναλογικά υψηλότερο. Αντίστροφα, σε αφυδάτωση και υψηλή τιμή λευκωματίνης του ορού το ιονισμένο ασβέστιο είναι αναλογικά χαμηλότερο⁽¹⁻³⁾.

Παρά την προσαρμογή όμως για τα επίπεδα της λευκωματίνης του ορού, η εκτίμηση του ιονισμένου ασβεστίου μπορεί να μην αντιστοιχεί στο υπολογιζόμενο, επειδή το pH του αίματος μπορεί να μεταβάλει το ποσοστό σύνδεσης του ασβεστίου με τη λευκωματίνη, που αυξάνει σε περίπτωση αλκαλαιμίας και ελαττώνεται σε οξυαιμία.

Με αυτό τον τρόπο μπορεί να εμφανίζεται συμπτωματική υπασβεστιαμία (σημαντική ελάττωση του ιονισμένου ασβεστίου) σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ολικού ασβεστίου και λευκωματίνης, εάν παρουσιάσουν σημαντική αλκάλωση, όπως λ.χ. σε περίπτωση οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης από υστερικό υπεραερισμό. Το ίδιο μπορεί να παρατηρηθεί και σε μεταβολική αλκάλωση μετά από χορήγηση διττανθρακικών, ειδικά σε ασθενείς με σχετικά χαμηλό ολικό ασβέστιο πριν τη χορήγηση τους^(4,5).

Αντίστροφα, ασθενείς με μεταβολική οξέωση, όπως αυτοί με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο (XNN), μπορεί να είναι μην εμφανίζουν συμπτώματα υπασβεστιαμίας, παρά το χαμηλό ολικό ασβέστιο του πλάσματος, καθώς, λόγω της οξέωσης, το ποσοστό αυτού που είναι συνδεδεμένο με λευκωματίνη είναι σημαντικά ελαττωμένο και έτσι το ιονισμένο είναι περισσότερο από το αναμενόμενο (αυξημένο ποσοστό ιονισμένου).

Συμπερασματικά λοιπόν, η υπασβεστιαμία σχετίζεται κλινικά και θα πρέπει να ορίζεται με βάση τα επίπεδα του ιονισμένου/μη συνδεδεμένου ασβεστίου του αίματος που επηρεάζεται, τόσο από τη συγκέντρωση αλβουμίνης, όσο και από το pH, με τους δύο αυτούς παράγοντες να είναι εξίσου σημαντικοί και να επιβάλλεται να συνυπολογίζονται^(1,4).

Η απευθείας μέτρηση του ιονισμένου ασβεστίου στο μηχάνημα των αερίων αίματος παρέχει άμεσα τη λύση και προσπερνά τυχόν σφάλματα στον υπολογισμό του, αλλά δεν δίνει πληροφορίες για το ολικό.

Ψευδής υπασβεστιαμία, από εργαστηριακό/τεχνικό σφάλμα στον προσδιορισμό του ολικού ασβεστίου, χωρίς αληθή μείωση του ολικού ασβεστίου του πλάσματος και φυσικά χωρίς συμπτώματα, μπορεί να παρατηρηθεί σε αιμοληψία άμεσα μετά τη χορήγηση του σκευάσματος γαδο-

λινίου gadodiamide για μαγνητική τομογραφία, λόγω αλληλεπίδρασης του συγκεκριμένου σκευάσματος με τη χρωματομετρική μέθοδο μέτρησης του ασβεστίου. Δεν ισχύει το ίδιο για τις υπόλοιπες παραμαγνητικές ουσίες και πρέπει να τονιστεί ότι η παρατηρούμενη εργαστηριακή υπασβεστιαμία δεν είναι αληθής και δεν απαιτεί θεραπεία!⁽⁶⁾

Ψευδώς χαμηλό ιονισμένο ασβέστιο στον αναλυτή των αερίων αίματος μπορεί να παρατηρηθεί εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί η ειδική σύριγγα αερίων του εμπορίου, αλλά απλή σύριγγα την οποία έχουμε ηπαρίνισι με κλασική ηπαρίνη, η οποία αλληλεπιδρά με το ασβέστιο του δείγματος⁽¹⁾.

Η υπασβεστιαμία μπορεί να αφορά ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, από απλό ασυμπτωματικό εργαστηριακό εύρημα, έως εικόνα συμπτωματικής, απειλητικής για τη ζωή κατάστασης με σπασμούς, υπόταση, τετανία και καρδιακές αρρυθμίες. Η διαφοροποίηση λοιπόν της υπασβεστιαμίας με ταξύ οξείας ή χρόνιας, αλλά και ανάλογα με τη βαρύτητα και τον κίνδυνο επιπλοκών, καθορίζει την αναγκαιότητα για άμεση μη ειδική θεραπευτική παρέμβαση, αλλά και το είδος της στοχευμένης αιτιολογικής αντιμετώπισής της. Η οξεία υπασβεστιαμία χρήζει άμεσης αντιμετώπισης, ενώ η χρόνια μπορεί να είναι πολύ καλά ανεκτή και να μην απαιτεί επείγουσα, αλλά μεσοπρόθεσμη στοχευμένη αντιμετώπιση, με στόχο την αποτροπή χρόνιων επιπλοκών της.

2. Αίτια υπασβεστιαμίας με βάση την ομοιότητα του ασβεστίου

Οι ορμόνες που ρυθμίζουν τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα είναι η παραθορμόνη (PTH), η βιταμίνη D [1,25(OH)₂D₃] και η καλσιτονίνη. Ωστόσο, η καλσιτονίνη έχει πολύ μικρή επίδραση στη ρύθμιση του εξωκυττάρου ασβεστίου σε σχέση με τις άλλες δύο ορμόνες, ενεργοποιείται από την υπερ-ασβεστιαμία και δεν σχετίζεται με την εμφάνιση υπασβεστιαμίας⁽⁷⁾.

2.1. Υπασβεστιαμία λόγω έλλειψης/ανεπάρκειας παραθορμόνης (υποπαραθυρεοειδισμός)

Η PTH αυξάνει μέσα σε λεπτά όταν ελαττώνονται τα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα και αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση και την απελευθέρωσή του από τα οστά, με στόχο την αποκατάσταση των επιπέδων του

στο αίμα. Αυτό γίνεται μέσω των υποδοχέων ασβεστίου που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των παραθυροειδικών κυττάρων. Η έλλειψη της συνοδεύεται από υπασβεστιαμία⁽⁷⁾.

Σε ασθενείς με χαμηλό ασβέστιο ορού, υπερφωσφαταιμία και επίπεδα PTH που είναι επίσημα χαμηλά ή απρόσφορα «εντός φυσιολογικών ορίων», θα πρέπει να τίθεται η υποψία υποπαραθυροειδισμού ως αίτιου υπασβεστιαμίας⁽⁸⁾.

Αίτια υπασβεστιαμίας σχετιζόμενα με την έλλειψη PTH αποτελούν η έλλειψη ή βλάβη των παραθυροειδών αδένων. Το συνηθέστερο αίτιο βλάβης των παραθυροειδών αδένων είναι μία χειρουργική επέμβαση στην τραχηλική χώρα. Αυτή μπορεί να αφορά τους ίδιους τους παραθυροειδείς, όπως π.χ. σε περίπτωση αφαίρεσης αδενώματος των παραθυροειδών αδένων ή και απλή κάκωση των ιδίων ή της αγγείωσης τους. Η δυσλειτουργία τους στην τελευταία περίπτωση μπορεί να είναι πρόσκαιρη, οπότε και περιγράφεται ως «stunning» ή προσωρινή καταπληξία/αναστολή της λειτουργίας των παραθυροειδών αδένων. Το τοπικό μετεγχειρητικό οίδημα αποτελεί έναν άλλο μηχανισμό που δικαιολογεί την προσωρινή διαταραχή της αιματικής παροχής στους παραθυροειδείς και την παροδική δυσλειτουργία τους⁽⁸⁾.

Έτσι, μετεγχειρητικός υποπαραθυροειδισμός μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό από 2-8% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στην τραχηλική χώρα, ανάλογα με τη χειρουργική εμπειρία και εξειδίκευση. Σε ποσοστό περίπου 75% αυτός είναι παροδικός, ενώ στο υπόλοιπο 25% που δεν υποχωρεί μέσα σε διάστημα 6 μηνών είναι μόνιμος. Μετά από επέμβαση για καρκίνο του θυροειδούς και ειδικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική θυροειδεκτομή με μεγάλο όγκο του θυροειδούς αδένου και παρεκτόπιση των ανατομικών δομών της περιοχής, αυτός μπορεί να είναι μόνιμος σε ποσοστό από 0,8-3%⁽⁸⁻¹¹⁾.

Άλλες μορφές και μηχανισμοί μετεγχειρητικού υποπαραθυροειδισμού αποτελούν η περίπτωση αφαίρεσης υπερλειτουργούντος παραθυροειδικού αδενώματος που ασκούσε κατασταλτική επίδραση στους υπόλοιπους παραθυροειδείς αδένες. Οι εναπομείναντες παραθυροειδείς αργούν να αναλάβουν επαρκώς την παραγωγή PTH μετά τη διέγερσή τους από την μετεγχειρητική υπασβεστιαμία. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σημαντικής υπασβεστιαμίας μετά από την αφαίρεση αδενώματος των παραθυροειδών αποτελούν η αμφοτερόπλευρη επέμβαση, χαμηλά προεγχειρητικά επίπεδα βιταμίνης D και ελάτπωση >80% των επιπέδων της PTH

άμεσα μετεγχειρητικά⁽⁸⁻¹¹⁾.

Τέλος, στα μετεγχειρητικά αίτια εμφάνισης σημαντικής υπασβεστιαίμιας μετά από αφαίρεση αδενωμάτων των παραθυρεοειδών ανήκει και το σύνδρομο «hungry bone». Στην περίπτωση αυτή, κύριος μηχανισμός είναι η αντιδραστική (rebound) επαναμετάλλωση των οστών, μετά την αφαίρεση του αιτίου υψηλού οστικού μεταβολισμού και την απότομη ελάττωση της αυξημένης οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Η μείωση του ασβεστίου συνοδεύεται από σημαντική πτώση και του φωσφόρου του πλάσματος, καθώς επαναρροφώνται και καθιλώνονται μαζί στα οστά, μετά την οξεία πτώση της PTH. Σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση του συνδρόμου, αλλά και δείκτης της αυξημένης επιμετάλλωσης των οστών είναι η αλκαλική φωσφατάση του ορού⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Σε ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό επέμβασης στον τράχηλο, η διαφορική διάγνωση του υποπαραθυρεοειδισμού συμπεριλαμβάνει διαταραχές της ανάπτυξης των παραθυρεοειδών αδένων, διαταραχές στην έκκριση της PTH και μη τραυματική βλάβη των παραθυρεοειδών αδένων^(8,15).

Μία τέτοια περίπτωση επίκτητου υποπαραθυρεοειδισμού είναι αυτός που παρατηρείται σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με β-θαλασσαιμία και εντάσσεται στα πλαίσια της βλάβης και άλλων ενδοκρινών αδένων από αιμοσιδήρωση και την εναπόθεση σιδήρου^(8,15). Η παρουσία υποπαραθυρεοειδισμού σ' αυτούς τους ασθενείς συσχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και τον όγκο των απαιτούμενων μεταγγίσεων⁽¹⁶⁾.

Στην περίπτωση συγγενούς απλασίας ή υποπλασίας των παραθυρεοειδών, αυτή συνήθως είναι στα πλαίσια συνδρόμου Di George. Η διάγνωση τίθεται από τη συνολική εικόνα και τις διαταραχές από ένα σύνολο συστημάτων που συμπεριλαμβάνουν υπερπλασία του θύμου αδένου και συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς (συνήθως τετραλογία Fallot). Σ' αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί σοβαρού βαθμού υπασβεστιαίμια με εκδήλωση σπασμών και τετανίας, ενώ η διαταραχή του ανοσοποιητικού από τη δυσλειτουργία του θύμου συνοδεύεται από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Το σύνδρομο εμφανίζεται με συχνότητα 1:4.000 γεννήσεις^(8,17).

Στις γενετικές διαταραχές που σχετίζονται με υπασβεστιαίμια, περιλαμβάνονται και διάφορες μορφές οικογενούς ιδιοπαθούς υποπαραθυρεοειδισμού με διαταραχές στη σύνθεση της PTH, αλλά και διαταραχές όπου η βλάβη αφορά τη λειτουργία του υποδοχέα του ασβεστίου (calcium sensing receptor)⁽¹⁸⁾.

Στην τελευταία περίπτωση, μεταλλάξεις που ενισχύουν την ευαισθησία και τη λειτουργία του υποδοχέα ασβεστίου, εμφανίζουν κλινική εικόνα αντίστοιχη της χορήγησης ασβεστομιμητικών φαρμάκων, με ποικίλου βαθμού υπασβεστιαμία, από ασυμπτωματική έως σοβαρή με εκδήλωση τετανίας. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν χαμηλά ή σχετικά χαμηλά επίπεδα PTH και υψηλά επίπεδα ασβεστιουρίας για το-χαμηλό-επίπεδο ασβεστίου του αίματος. Η χορήγηση βιταμίνης D για τη διόρθωση της υπασβεστιαμίας μπορεί να οδηγήσει σε νεφρασβέστωση σ' αυτούς τους ασθενείς, λόγω της δεδομένης αυξημένης απώλειας ασβεστίου στα ούρα⁽¹⁸⁾.

Μία άλλη περίπτωση υποπαραθυρεοειδισμού είναι ο αυτοάνοσος στα πλαίσια του αυτοάνοσου πολυενδοκρινικού συνδρόμου-1 (APS-1), όπου συνδυάζεται με ανεπάρκεια επινεφριδίων και βλεννογονοδερματική καντινίαση. Εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία και οι συνοδές διαταραχές συμπεριλαμβάνουν κερατοεπιπεφυκίτιδα, βλάβες των οδόντων με υποπλασία του αμαλγάματος, αλωπεκία και λεύκη. Ενίοτε η θεραπεία είναι δύσκολη καθώς η αγωγή με κορτικοειδή για την Addison μπορεί να προκαλέσει την εκδήλωση υπασβεστιαμίας σε παιδιά με οριακά χαμηλές τιμές ασβεστίου. Διαρροϊκό σύνδρομο στα πλαίσια του συνδρόμου μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την υπασβεστιαμία από επακόλουθη δυσαπορρόφηση βιταμίνης D^(8,19).

2.2. Ψευδοϋπερπαραθυρεοειδισμός

Ο ψευδοϋπερπαραθυρεοειδισμός (PHP), αφορά ασθενείς με πλήρες κλινικό και βιοχημικό προφίλ υποπαραθυρεοειδισμού που όμως δεν απαντούν με διόρθωση της υπασβεστιαμίας και φωσφατουρίας στην εξωγενή χορήγηση PTH.

Το κύριο χαρακτηριστικό των μορφών ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού είναι η αντίσταση στην PTH, τα επίπεδα της οποίας είναι αυξημένα στους ασθενείς αυτούς, ενίοτε μάλιστα σημαντικά. Η αντίσταση στη δράση της PTH οδηγεί σε υπασβεστιαμία λόγω αυξημένης αποβολής ασβεστίου από τα ούρα, ελαττωμένης εντερικής απορρόφησης και αδυναμίας κινητοποίησης ασβεστίου από τα οστά. Παράλληλα παρατηρείται ελαττωμένη αποβολή φωσφόρου παρά την παρουσία αυξημένων επιπέδων στον ορό⁽⁸⁾.

Διακρίνεται στις μορφές PHP-1 και PHP-2 ανάλογα με εμφάνιση cAMP στα ούρα μετά την εξωγενή χορήγηση PTH.

Η μορφή PHP-1 χαρακτηρίζεται από πολύ ελαττωμένη ποσότητα cAMP

στα ούρα μετά την εξωγενή χορήγηση PTH. Η αντίσταση στην PTH προκαλείται από ελαττωματική λειτουργία του συμπλέγματος του υποδοχέα της PTH με την αδενυλική κυκλάση που είναι υπεύθυνη για την παραγωγή κυκλικού AMP.

Κλινικά διακρίνεται στην PHP-1a που χαρακτηρίζεται από τη σύγχρονη παρουσία της εικόνας της κληρονομικής οστεοδυστροφίας (ΟΔ) του Albright, με βραχύ ανάστημα, βραχυδακτυλία, παχυσαρκία και υποδόριες επασβεστώσεις, και στην PHP-1b όπου απουσιάζει ο φαινότυπος της ΟΔ του Albright. Επίσης συνυπάρχουν και άλλες ορμονικές διαταραχές όπως υποθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός και πνευματική καθυστέρηση.

Στην μορφή PHP-2 εμφανίζεται φυσιολογική αύξηση cAMP στα ούρα, αλλά δεν υπάρχει φωσφατουρική απάντηση μετά από εξωγενή χορήγηση PTH. Είναι ένα κλινικά ετερογενές σύνδρομο, του οποίου η μοριακή παθοφυσιολογία δεν έχει ξεκαθαρίσει.

Τα συμπτώματα και σημεία υπασβεστιαμίας στους ασθενείς με ψευδο-υποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να εκδηλωθούν, ανάλογα με τη μορφή του συνδρόμου, αρκετά νωρίς στην παιδική ηλικία, από τα οκτώ έτη, αλλά ενίοτε, πιο όψιμα, στην ενήλικη ζωή. Ο φαινότυπος της ΟΔ του Albright είναι ενδεικτικός της διαταραχής.

Εκτός από τα κλασικά σημεία υπασβεστιαμίας από τη νευρομυϊκή υπερδιεγερσιμότητα, συχνά διαπιστώνονται βλάβες που σχετίζονται με χρόνια υπασβεστιαμία, όπως, λ.χ. εξωπυραμικά συμπτώματα και επιληπτικές κρίσεις, σε έδαφος επασβεστώσεων στο ΚΝΣ και ιδιαίτερα στα βασικά γάγγλια. Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν διαταραχές από την ψυχική σφαίρα και τις νοητικές λειτουργίες. Η κλινική σημασία των εν λόγω επασβεστώσεων του ΚΝΣ δεν είναι ξεκάθαρη, καθώς τα συμπτώματα συχνά βελτιώνονται με τη διόρθωση της υπασβεστιαμίας.

Διαγνωστικά, ένδειξη για την παρουσία ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού θέτει η ανεύρεση φαινότυπου υποπαραθυρεοειδισμού με υπασβεστιαμία, υπερφωσφαταιμία και υποφωσφατουρία, αλλά με αυξημένα επίπεδα PTH στο αίμα. Αυτό επιβεβαιώνεται με την διαπίστωση της αντίστασης των νεφρών και των οστών στη χορήγηση συνθετικής (1-34) PTH⁽⁶⁾.

2.3. Έλλειψη βιταμίνης D

Ένα από τα αναφερόμενα αίτια έλλειψης βιταμίνης D είναι και η ελατ-

τωμένη σύνθεση λόγω ανεπαρκούς έκθεσης στο ηλιακό φως, καθώς είναι απαραίτητη η υπεριώδης ακτινοβολία για τη σύνθεση της χοληκαλσιφερόλης (D_3) στο δέρμα. Η ελαττωμένη έκθεση στο ηλιακό φως σε περιοχές με ελαττωμένη ηλιοφάνεια συνδυάζεται με τη χρήση ρουχισμού με πολύ υψηλή κάλυψη του σώματος και την παραμονή σε κλειστούς χώρους. Ευπαθέστεροι είναι οι ασθενείς με κινητικά προβλήματα και περιορισμένη κινητικότητα, συνηθέστερα οι ηλικιωμένοι.

Άλλο, συνηθέστερο, αίτιο έλλειψης βιταμίνης D είναι η δυσσαπορρόφησή της από το πεπτικό. Η D είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη και μπορεί να παρατηρηθεί ελαττωμένη απορρόφησή της σε σύνδρομα που συνοδεύονται από δυσσαπορρόφηση των λιπών. Αυτά περιλαμβάνουν την απόφραξη των χοληφόρων, την κοιλιοκάκη, τη νόσο του Whipple και τη νόσο του Crohn, αλλά και επεμβάσεις γαστρικής παράκαμψης που μπορούν να οδηγήσουν σε χαμηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D⁽²⁰⁾.

Η ίδια η ηπατική ανεπάρκεια είναι πολύ σπάνιο αίτιο έλλειψης 25(OH)D, καθώς για να παρατηρηθεί σημαντική διαταραχή της 25-υδροξυλίωσής της στο ήπαρ θα πρέπει να δυσλειτουργεί τουλάχιστον 90% του ήπατος. Ωστόσο, η ηπατική νόσος συχνά σχετίζεται με ελαττωμένη απορρόφηση, με τον μηχανισμό δυσσαπορρόφησης των λιπών που περιγράφηκε παραπάνω. Στο επίπεδο του ήπατος, μπορεί ωστόσο να παρατηρηθεί ανεπάρκεια της βιταμίνης D, λόγω της αλληλεπίδρασης ορισμένων αντιεπιληπτικών φαρμάκων με τον ηπατικό μεταβολισμό της.

Σε περίπτωση νεφρωσικού συνδρόμου με βαριά πρωτεϊνουρία, μπορεί να παρατηρηθεί ελάττωση των επιπέδων της βιταμίνης D που έχει αποδοθεί στην απώλεια από τα ούρα, μεταξύ άλλων και της πρωτεΐνης-υποδοχέα που συνδέεται με τη βιταμίνη D (VDR).

Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, παρατηρείται ελαττωμένη παραγωγή $1,25(OH)_2D$ όταν ο GFR πέσει κάτω από τα 30 ml/min. Ωστόσο, και παρά την κατακράτηση και φωσφόρου, δεν παρατηρείται ελάττωση του ασβεστίου του ορού, λόγω της αντιροπιστικής δράσης του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που κινητοποιεί ασβέστιο από τη δεξαμενή των οστών. Υπασβεστιαμία παρατηρείται μόνο στο τελικό στάδιο σε μακρόχρονη νόσο, όταν πλέον αρχίζουν να εξαντλούνται και τα αποθέματα αντιρόπησης από τα οστά⁽¹⁵⁾.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθούν και δύο σπάνια κληρονομικά σύνδρομα εξαρτώμενης από τη βιταμίνη D ραχίτιδας. Και στα δύο η κλινική εικόνα

είναι ραχίτιδας που σχετίζεται με ανεπάρκεια $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, με υπασβεστιαϊμία, υποφωσφαταιμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση και δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό. Στην τύπου 1, η διαταραχή αφορά την έλλειψη $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ λόγω ελαττωμένης 1α-υδροξυλάσης, οπότε είναι πολύ χαμηλά τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στο πλάσμα. Στον τύπο 2 το πρόβλημα εντοπίζεται στον υποδοχέα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και στην περίπτωση αυτή τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι αυξημένα, αλλά δεν μπορεί να δράσει⁽⁸⁾.

3. Άλλα αίτια υπασβεστιαϊμίας

3.1. Υπασβεστιαϊμία των νεογνών

Στο τέλος της κύησης το έμβρυο είναι σχετικά υπερασβεστιαϊμικό σε σχέση με τη μητέρα και μπορεί να έχει καταστολή των παραθυροειδών του αδένων. Έτσι, κατά τις πρώτες τέσσερις ημέρες της νεογνικής ζωής τα επίπεδα της ΡΤΗ είναι χαμηλά και απαιτούνται σχεδόν δύο εβδομάδες για την προοδευτική αύξησή τους στα φυσιολογικά για τους ενήλικες επίπεδα^(8,21).

Η υπασβεστιαϊμία των νεογνών διακρίνεται στην πρώιμη, που εμφανίζεται στις πρώτες 48 ώρες και στην όψιμη, μεταξύ 5^{ης} και 10^{ης} ημέρας μετά τη γέννηση.

Η πρώιμη εμφανίζεται σε νεογνά με προωρότητα, με περιγεννητική ασφυξία ή από μητέρες με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Επειδή τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου διατηρούνται σχετικά υψηλά σε σχέση με εκείνα του ολικού, συνήθως είναι ασυμπτωματική ή με ήπιες εκδηλώσεις. Ως πιθανή αιτία έχει πιθανολογηθεί η διαταραχή στα επίπεδα της ΡΤΗ που περιγράφηκε νωρίτερα. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να είναι εντονότερο σε περίπτωση που η μητέρα πάσχει από οικογενή υπασβεστιαϊκή υπερασβεστιαϊμία, οπότε τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου της μητέρας καταστέλλουν περισσότερο την έκκριση ΡΤΗ από τους παραθυροειδείς του κυήματος, που αργούν να αναλάβουν μετά τον τοκετό⁽²²⁾.

Η όψιμη υπασβεστιαϊμία των νεογνών μπορεί να είναι πιο θορυβώδης και να εκδηλωθεί ακόμη και με σπασμούς ή τετανία. Είναι συνηθέστερη σε τελειόμηνα νεογνά και σχετίζεται με την εμφάνιση υπερφωσφαταιμίας από τη χορήγηση αγελαδινού γάλακτος, καθώς ο νεογνικός νεφρός δεν είναι ικανός να διαχειριστεί μεγάλο φορτίο φωσφόρου⁽⁸⁾.

3.2. Υπομαγνησισαιμία

Το μαγνήσιο προκαλεί υπασβεστιαϊμία μέσω αναστολής της έκκρισης ΡΤΗ⁽²³⁾. Η ένδεια μαγνησίου είναι αρκετά συχνή στους νοσηλεύμενους, καθώς αφορά σχεδόν 10% αυτών των ασθενών. Το αίτιο συχνά είναι οι μεγάλες απώλειες από το πεπτικό, καθώς κάθε μορφή χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου μπορεί να προκαλέσει υπομαγνησισαιμία. Αυτό μπορεί να είναι η κοιλιοκάκη, βακτηριδιακή ή ιογενής δυσεντερία, παγκρεατίτιδα ή και μετακινικό διαρροϊκό σύνδρομο. Εντερικές απώλειες μαγνησίου μπορούν να παρατηρηθούν και μετά από χειρουργική παράκαμψη ή εκτομή του λεπτού εντέρου⁽²⁴⁾.

Σημαντικές απώλειες μαγνησίου μπορούν να παρατηρηθούν και από τους νεφρούς σε περιπτώσεις ωσμοτικής διούρησης ή γλυκοζουρίας, αλλά και ως παρενέργεια από τη χρήση φαρμάκων όπως τα διουρητικά, οι αμινογλυκοσίδες, η αμφοτερικίνη Β, η πλατίνη, η κυκλοσπορίνη και η κολιμυκίνη⁽⁴⁾.

Μία σπάνια αιτία χρόνιας απώλειας μαγνησίου που συνδέεται με υπασβεστιαϊμία από πολύ νεαρή ηλικία είναι η πρωτοπαθής οικογενής υπομαγνησισαιμία. Οφείλεται σε μία μετάλλαξη στον υποδοχέα TRPM6 που εκφράζεται στο νεφρικό σωληνάριο, αλλά και στο εντερικό επιθήλιο και οδηγεί στην εμφάνιση της τριάδας χρόνιας υπομαγνησισαιμίας, υπασβεστιαϊμίας και υποκαλσιαιμίας. Κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και η θεραπεία είναι η δια βίου αναπλήρωση μαγνησίου που μπορεί να προλάβει την εμφάνιση χρόνιων, σχετιζόμενων με την υπασβεστιαϊμία, νευρολογικών βλαβών⁽²⁵⁾.

Η θεραπεία της σοβαρής υπασβεστιαϊμίας που σχετίζεται με την έλλειψη μαγνησίου είναι η ενδοφλέβια χορήγηση 48 mEq μαγνησίου σε 24 ώρες. Παρότι η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου μπορεί να διορθώσει γρήγορα τα επίπεδά του στο αίμα, η αποκατάσταση των επιπέδων του ασβεστίου που οφείλεται στην υπομαγνησισαιμία μπορεί να καθυστερήσει από 3-7 ημέρες. Αυτό πιθανά να οφείλεται στη βραδεία επαναπλήρωση και αποκατάσταση των ενδοκυττάρων αποθηκών μαγνησίου, όπου βρίσκεται φυσιολογικά και η μεγαλύτερη ποσότητα μαγνησίου του οργανισμού, καθώς είναι κυρίως ενδοκυττάριο κατιόν. Η αναπλήρωση του μαγνησίου πρέπει συνεπώς να συνεχίζεται μέχρι την αποκατάσταση και της υπασβεστιαϊμίας που είναι δείκτης επαναπλήρωσης των παραπάνω ενδοκυττάρων.

ων αποθηκών μαγνησίου^(8,24).

3.3. Υπερφωσφαταιμία

Η υπερφωσφαταιμία είναι αρκετά σύνηθες αίτιο υπασβεστιαϊας, με κυριότερο μηχανισμό την αύξηση του γινομένου ασβεστίου-φωσφόρου την ελάττωση της διαλυτότητάς τους και την εναπόθεσή τους.

Η εναπόθεσή τους γίνεται κυρίως με τη μορφή υδροξυαπατίτη, στα οστά, όπου βρίσκεται το 99% του ασβεστίου του οργανισμού, αλλά μπορούν, ανάλογα με την ένταση του φαινομένου και το γινόμενο ασβεστίου-φωσφόρου, να σχηματιστούν και έκτοπες ιστικές επασβεστώσεις στα αγγεία, τις καρδιακές βαλβίδες, το δέρμα, τους περιαρθρικούς ιστούς αλλά και τον κερατοειδή (ζωνοειδής κερατίτιδα).

Υπερφωσφαταιμία μπορεί να εμφανιστεί με διάφορους μηχανισμούς, ως αποτέλεσμα ελαττωμένης ικανότητας αποβολής φωσφόρου, αυξημένης εξωγενούς πρόσληψης ή λόγω μαζικής ενδογενούς «παραγωγής»/μετατόπισής του στον εξωκυττάριο χώρο, ως συνέπεια μαζικής ιστικής καταστροφής.

Η κύρια αιτία αύξησης του φωσφόρου λόγω ελαττωμένης αποβολής του από τον οργανισμό είναι η νεφρική ανεπάρκεια. Στην προσπάθεια διαχείρισης του φωσφόρου σε ασθενείς με ελαττωμένο GFR, παρατηρείται αντιρροπιστική αύξηση του FGF23 και της PTH, με στόχο την αύξηση της αποβολής φωσφόρου ανά νεφρώνα και τη διατήρηση των επιπέδων του φωσφόρου και του ασβεστίου του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Ως αποτέλεσμα της αντιρροπιστικής λειτουργίας του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, η υπερφωσφαταιμία και η υπασβεστιαϊα της ΧΝΝ παρατηρούνται όψιμα στην πορεία της τελευταίας καθώς η αυξημένη PTH κινητοποιεί ασβέστιο από τα οστά για να διατηρήσει τα επίπεδά του στο αίμα.

Στη ΧΝΝ, η υπερφωσφαταιμία ασκεί και δεύτερη, έμμεση υπασβεστιαϊκή δράση, μέσω αναστολής της 1α-υδροξυλάσης και των επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, που οδηγούν σε ελάττωση της απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο.

Όσο αφορά την αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου, ως αιτίου υπερφωσφαταιμίας και επακόλουθης υπασβεστιαϊας, αυτή σχετίζεται, είτε με την άμεση χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων φωσφόρου από το στόμα ή σε μορ-

φή υποκλυσμών, για την προετοιμασία του εντέρου για ενδοσκοπήσεις, είτε έμμεσα, με τη λήψη μεγάλων δόσεων ενεργού βιταμίνης D ή αναλόγων της που αυξάνουν την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου. Και οι δύο μηχανισμοί παρατηρούνται κυρίως σε ασθενείς που έχουν κάποιο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Η οξεία χορήγηση ροσ υπακτικών ή κλυσμάτων που περιέχουν φωσφόρο είναι επικίνδυνη σε ασθενείς με προχωρημένη ή τελικού σταδίου ΧΝΝ και μπορεί να οδηγήσει σε βαριά συμπτωματική υπασβεστιαμία, με εκδήλωση τετανίας⁽²⁶⁾.

Όσο αφορά την υπερφωσφαταιμία λόγω ενδογενούς «παραγωγής» φωσφόρου που προκύπτει από μαζική ιστική καταστροφή, αυτή αφορά κυρίως το σύνδρομο λύσης όγκου που εμφανίζεται μετά από τη χορήγηση χημειοθεραπείας, ιδιαίτερα σε οξεία λευχαιμίες, λεμφώματα και όγκους με μεγάλη νεοπλασματική μάζα⁽²⁷⁾. Αντίστοιχη εικόνα παρατηρείται και σε περίπτωση εκτεταμένης μυικής καταστροφής μετά από ραβδομύλυση, όπως σε σύνδρομο καταχώσεως. Τέλος, με αντίστοιχο μηχανισμό, μπορεί να εκδηλωθεί υπερφωσφαταιμία σε περιπτώσεις οξείας βαριάς ενδαγγειακής αιμόλυσης.

3.4. Υπασβεστιαμία από φάρμακα και θεραπευτικές πράξεις

Αρκετά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν υπασβεστιαμία, αλλά πρώτα στη σχετική λίστα είναι αυτά που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, όπως τα διφωσφονικά, η καλσιτονίνη και το denosumab (το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANK-L)^(8,15).

Επιμέρους λοιπόν, όσο αφορά την καλσιτονίνη, αυτή χορηγείται θεραπευτικά για την βραχύχρονη ελάττωση των επιπέδων του ασβεστίου του αίματος, σε σχήμα πολλαπλών δόσεων/24ωρο. Η υπασβεστιαμική δράση της λοιπόν είναι το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα της χορήγησής της, αλλά σε κάθε περίπτωση αυτό δεν διαρκεί περισσότερο από 48 ώρες, καθώς αναπτύσσεται ταχεία ανοχή, από κορεσμό των υποδοχέων της⁽⁷⁾.

Η κλινικά σημαντική υπασβεστιαμία μετά από χορήγηση διφωσφονικών δεν είναι συνήθης και αφορά τα ισχυρότερα εξ αυτών, όπως η παμιδρονάτη και το ζολενδρονικό οξύ, σε ενδοφλέβια χορήγηση. Εάν παρατηρηθεί ωστόσο, μπορεί να είναι αρκετά παρατεταμένη, καθώς παρατεταμένη είναι και η δράση των φαρμάκων αυτών. Η εμφάνισή της έχει συσχετιστεί με συνυπάρχουσα ένδεια βιταμίνης D⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Η χορήγηση denosumab συνδέεται πολύ συχνότερα με υπασβεσταιμία, με συχνότητα ~14% ακόμη και σε ασθενείς που λάμβαναν προληπτική αγωγή με σκεύασμα δραστικής βιταμίνης D και συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου. Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπασβεσταιμίας μετά από denosumab είναι η συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας, οπότε ο κίνδυνος 4πλασιάζεται και πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε μέριμνα για την πρόληψή της. Εμφανίζεται σε διάστημα κατά μέσο όρο 25 ημερών από τη χορήγηση του φαρμάκου, ενώ στις περιπτώσεις ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου ακόμη πιο άμεσα, μέσα σε 48 ώρες και μπορεί να διαρκέσει μέχρι 2-3 μήνες⁽³¹⁻³⁴⁾.

Τα οιστρογόνα, επίσης, προκαλούν υπασβεσταιμία αναστέλλοντας την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση και την κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά και με αυτό το μηχανισμό παρατηρήθηκε υπασβεσταιμία στο 20% των ασθενών που παίρνουν χημειοθεραπεία για καρκίνο του προστάτη με estamustine. Τα γλυκοκορτικοειδή, παρότι προκαλούν επίσης αναστολή των οστεοκλαστών, αλλά και της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου, οδηγώντας σε αρνητικό ισοζύγιο, σπάνια σχετίζονται με την εμφάνιση αξιόλογης μείωσης των τιμών του ασβεστίου στο αίμα⁽²⁹⁾.

Με την εμφάνιση υπασβεσταιμίας συνδέεται και η παρατεταμένη θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα που επάγουν το κυτόχρωμα P450, όπως η φαινυτοΐνη ή η φαινοβαρβιτάλη, και επηρεάζουν την 25-υδροξυλίωση της βιταμίνης D, προκαλώντας ανεπάρκειά της. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ανήκουν επίσης στην κατηγορία των φαρμάκων που μπορούν να συσχετιστούν με υπασβεσταιμία, εξαιτίας ελαττωμένης απορρόφησης ασβεστίου μέσω της αχλωρυδρίας που προκαλούν, αλλά και μέσω πρόκλησης υπομαγνησταιμίας.

Άλλα φάρμακα που προκαλούν υπασβεσταιμία είναι τα από του στόματος υπακτικά ή ενέματα που περιέχουν φώσφορο και χορηγούνται στην προετοιμασία του εντέρου για χειρουργείο ή ενδοσκόπηση. Τα διουρητικά της αγκύλης μπορούν επίσης να σχετιστούν με υπασβεσταιμία, με δύο πιθανούς μηχανισμούς, αυξάνοντας την νεφρική αποβολή ασβεστίου που, στο επίπεδο της αγκύλης του Henle εξαρτάται από την επαναρρόφηση του νατρίου, αλλά και μέσω της πρόκλησης υπομαγνησταιμίας⁽²⁹⁾.

Διάφορα χημειοθεραπευτικά έχουν επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση υπασβεσταιμίας, όπως ο συνδυασμός φθοριοουρακίλης και λευκοβορίνης, αλλά και τα σκευάσματα cis πλατίνας, τα τελευταία μέσω της υπομα-

γνησαιομίας που προκαλούν.

Υπασβεστιαμία μπορεί επίσης να προκαλέσει και η υπερμαγνησαιομία, ιδιαίτερα στο κλινικό σενάριο της έγχυσης θειϊκού μαγνησίου και σύγχρονης αγωγής με νιφεδιπίνη σε περιπτώσεις εγκύων με σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία, όπου η υπασβεστιαμία μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)^(23,35,36).

Ένα άλλο, πιο σπάνιο αίτιο υπασβεστιαμίας είναι η τοξικότητα από φθόριο, είτε εξαιτίας υπερβολικού εμπλουτισμού του νερού της ύδρευσης, είτε λόγω κατάποσης καθαριστικών που περιέχουν φθόριο. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η υπασβεστιαμία θεωρείται ότι προκαλείται από την ραγδαία αύξηση του ρυθμού οστικής επασβέστωσης, από το σχηματισμό συμπλόκων του ασβεστίου με το φθόριο και η ταχεία καθήλωση ασβεστίου στα οστά.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ως πιθανό αίτιο υπασβεστιαμίας και η εφαρμογή πλασμαφαίρεσης εξαιτίας της ταχείας χορήγησης μεγάλου όγκου πλάσματος. Στο συντηρημένο πλάσμα ή αίμα χρησιμοποιούνται, ως αντιπηκτικό, κιτρικά που δρουν δεσμεύοντας το ασβέστιό του. Συνεπώς, η ταχεία χορήγηση σημαντικής ποσότητας κιτρικών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του ασβεστίου του αίματος σε μαζικές μεταγγίσεις αίματος και πλάσματος⁽³⁷⁾. Το πρόβλημα αυτό είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια που δεν μπορούν να μεταβολίσουν τα κιτρικά μετά από μαζικές μεταγγίσεις, όπως λ.χ. σε περίπτωση ηπατικής μεταμόσχευσης. Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια, ο μεταβολισμός των κιτρικών σε διττανθρακικά και η επακόλουθη μεταβολική αλκάλωση αποτελεί ένα μηχανισμό με τον οποίο μπορεί να ελαττωθεί περαιτέρω, όχι το ολικό, αλλά το ιονισμένο ασβέστιο.

3.5. Σύνδρομο «πεινασμένου οστού»

Η ταχεία επαναμετάλλωση των οστών που παρατηρείται μετεγχειρητικά, μετά από θυρεοειδεκτομή για θυρεοτοξίκωση ή παραθυρεοειδεκτομή για υπερπαραθυρεοειδισμό και συνοδεύεται από ταχεία απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου στα οστά και μείωση των επίπεδων τους στο αίμα, ονομάζεται σύνδρομο του «πεινασμένου οστού» (Hungry Bone Syndrome)^(12,14).

Η θυρεοτοξίκωση και ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι καταστάσεις στις

οποίες υπάρχει υπερμεταβολικό οστούν, με αυξημένη οστεοκλαστική και οστεοβλαστική δραστηριότητα. Όταν το αίτιο αφαιρεθεί, μετά τη χειρουργική επέμβαση, εμφανίζεται μία ραγδαία αύξηση του ρυθμού σχηματισμού επιμεταλλωμένου οστού, που ξεπερνά το ρυθμό της οστεοκλαστικής οστικής απορρόφησης και οδηγεί σε υπασβεστιαϊμία εξαιτίας αυξημένης καθήλωσης ασβεστίου και φωσφόρου στα οστά^(12,14).

Η ένταση του φαινομένου είναι ανάλογη της βαρύτητας και της χρονιότητας της προϋπάρχουσας διαταραχής, αλλά και του μεγέθους της ορμονικής μεταβολής που επέρχεται από την επιτυχή επέμβαση. Έτσι, μπορεί να εμφανιστεί βαριά υπασβεστιαϊμία σε περιπτώσεις λ.χ. βαρύτατου χρόνιου δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, μετά από την επιτυχή χειρουργική αντιμετώπιση και μεγάλη, οξεία μεταβολή των επιπέδων της ΡΤΗ. Μπορεί να συνοδεύεται από έντονο διάχυτο οστικό άλγος και σε βαριές περιπτώσεις ακόμη και από τετανία.

Η αντιμετώπισή του γίνεται με την ενδοφλέβια και από του στόματος αναπλήρωση του ασβεστίου που «χάνεται» κατά την ταχεία επιστροφή του στα «πεινασμένα» οστά, αλλά και με τη χορήγηση υψηλών δόσεων ενεργού βιταμίνης D που θα αυξήσει την εντερική απορρόφηση, τόσο του ασβεστίου, όσο και του φωσφόρου, που επίσης ελαττώνεται κατά την επιμετάλλωση του οστού.

Αντίστοιχη βιοχημική εικόνα, αν και συνήθως λιγότερο οξεία, διαταραχή μπορεί να παρατηρηθεί και στην παθοφυσιολογικά ανάλογη περίπτωση υπασβεστιαϊμίας λόγω οστεοβλαστικών μεταστάσεων. Αυτές συνήθως οφείλονται σε καρκίνο του προστάτη ή του μαστού, αλλά έχουν παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας ή οστεοσαρκώματος.

Τέλος, υπασβεστιαϊμία που οφείλεται σε αυξημένη οστική καθήλωση ασβεστίου λόγω έντονης οστεοβλαστικής δραστηριότητας, μπορεί να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις με οστεομαλακία λόγω σοβαρής έλλειψης βιταμίνης D, κατά την έναρξη θεραπείας υποκατάστασης με αυτή ή ανάλογά της, που έχει ως αποτέλεσμα ταχεία επιμετάλλωση των μεγάλων ποσοτήτων μη επασβεστωμένου οστεοειδούς που χαρακτηρίζουν τη νόσο.

3.6. Παγκρεατίτιδα

Σε παγκρεατίτιδα, η υπασβεστιαϊμία αποτελεί κριτήριο της βαρύτητας και της πρόγνωσης της νόσου, καθώς σχετίζονται με την έκταση της ιστικής

νεκρωτικής βλάβης.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός έχει εκτιμηθεί σε πειραματικά μοντέλα. Κατά τη βλάβη του παγκρέατος παρατηρείται αυτοπεψία του οργάνου από την απελευθέρωση παγκρεατικών λιπασίων, οι οποίες οδηγούν στην παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων. Αυτά αντιδρούν με άλατα ασβεστίου που δεσμεύονται από την χυλική δράση των λιπαρών οξέων και η αυξημένη καθήλωσή τους τοπικά οδηγεί στο σχηματισμό επασβεστώσεων στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο⁽³⁸⁾.

Άλλοι παράγοντες που μπορούν εν δυνάμει να συμμετέχουν στην εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα είναι η συχνή παρουσία υπολευκωματιναιμίας, αλλά και υπομαγνησισαιμίας σε ασθενείς με αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, εμέτους και υποθρεψία. Σ' αυτούς θα πρέπει να ελέγχονται και τα επίπεδα της βιταμίνης D που μπορεί επίσης να είναι χαμηλά λόγω δυσασπορρόφησης ή υποθρεψίας.

3.7. Υπασβεστιαϊμία σε βαριά πάσχοντες

Οι βαριά πάσχοντες ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας, εμφανίζουν συχνά υπασβεστιαϊμία που σε μελέτες έχει φανεί να αφορά >50% των εισαγωγών τους⁽³⁹⁾.

Εμπλέκονται πολλοί και διαφορετικοί πιθανοί μηχανισμοί που περιλαμβάνουν τη συχνή παρουσία υπολευκωματιναιμίας, οξείας ή/και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, υπομαγνησισαιμίας, αλλά και παρενεργειών φαρμάκων και μαζικών μεταγγίσεων αίματος ή πλάσματος⁽⁴⁰⁾.

Φαίνεται ότι τα συχνότερα αίτια, πέρα από την υπολευκωματιναιμία-που δεν υποδηλώνει από μόνη της έλλειψη ιονισμένου ασβεστίου-είναι η υπομαγνησισαιμία, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια και οι μαζικές μεταγγίσεις⁽⁴¹⁾. Η βαρύτητα της αρχικής υπασβεστιαϊμίας δεν έχει συσχετιστεί άμεσα με την πρόγνωση των ασθενών και συνήθως διορθώνεται μέσα σε 4 ημέρες από την εισαγωγή. Αντίθετα όμως οι ασθενείς που αποτυγχάνουν να διορθώσουν την υπασβεστιαϊμία μετά την 5^η ημέρα παρουσιάζουν διπλάσια θνητότητα, που πιθανά υποδηλώνει βαρύτερη νόσο⁽³⁹⁾.

Ένας επιπλέον και μη πλήρως διευκρινισμένος ως προς το μηχανισμό του παράγοντας είναι η σήψη από Gram (-) μικρόβια ή το σύνδρομο του τοξικού shock. Σ' αυτούς παρατηρείται ελάττωση, τόσο του ολικού, όσο και του ιονισμένου ασβεστίου που δεν εξηγείται πάντοτε πλήρως από τους

γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Ο μηχανισμός πιθανολογείται ότι σχετίζεται με τα υψηλά επίπεδα των φλεγμονωδών κυτοκινών IL-6 και TNF- α ⁽⁴¹⁾.

3.8. Υπασβεσταιμία και καρκίνος

Σε μεγάλη μελέτη παρατήρησης επί 7.610 ογκολογικών ασθενών διαπιστώθηκε ότι ένα ποσοστό ~1,6% των ασθενών με διαγνωσμένο καρκίνο εμφανίζει υπασβεσταιμία, αλλά η συχνότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για συγκεκριμένα είδη καρκίνου⁽⁴²⁾.

Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη από 10% σε ασθενείς με αιματολογικό καρκίνο, καρκίνο των χοληφόρων, του ήπατος, του πνεύμονα, του παγκρέατος και των επινεφριδίων. Η κύρια αιτία υπασβεσταιμίας (~74%) είναι η βαριά νόσος, που αντιστοιχεί σε μεγάλο ποσοστό στην υποθρεψία και την παρουσία υπολευκωματιναιμίας.

Η παρουσία οστεοβλαστικών μεταστάσεων είναι σχετικά σπάνια και αφορά κυρίως ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και του μαστού, ενώ σημαντικό ποσοστό των νεοπλασματικών ασθενών εμφανίζει υπασβεσταιμία σε συνδυασμό με λοίμωξη, πιθανότατα στα πλαίσια υπολευκωματιναιμίας-υποθρεψίας, αλλά και χρήσης αντιβιοτικών που θα μπορούσαν να προκαλέσουν υπομαγνησταιμία⁽⁴²⁾.

Οι πιθανοί μηχανισμοί εμφάνισης υπασβεσταιμίας σε ογκολογικούς ασθενείς είναι πολλοί⁽⁴³⁾:

- Ψευδής υπασβεσταιμία, λόγω υπολευκωματιναιμίας
- Μεταγγίσεις αίματος ή πλάσματος και χυλική σύνδεση του ασβεστίου με κιτρικά
- Παγκρεατίτιδα
- Οξεία υπερφωσφαταιμία
 - ο Σύνδρομο λύσης όγκου
 - ο Ραβδομύλυση (ισχαιμία, θρομβώσεις αγγείων άκρων)
 - ο Οξεία αιμολυτική αναιμία παρανεοπλασματικής αρχής
 - ο Ένεμα προετοιμασίας ενδοσκοπήσεων
- Μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός
- Υπομαγνησταιμία λόγω χημειοθεραπευτικών, αντιβιοτικών ή μεταποφρακτικής πολυουρίας
- Καλσιτονίνη από το νεόπλασμα (μυελοειδές θυρεοειδούς και άλλα)
- Ογκολογικά φάρμακα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστη-

ριότητα

- ο Χημειοθεραπευτικά: axitinib, nab-paclitaxel (~33% υπασβεστιαίμια), etsramustine(~20% υπασβεστιαίμια)
- ο Αναστολείς της οστικής απορρόφησης για τη θεραπεία οστεοκλαστικών μεταστάσεων: διφωσφονικά, denosumab, raloxifene
- Έλλειψη/δυσαπορρόφηση βιταμίνης D: πρωτοπαθής νεοπλασματική προσβολή που αφορά το έντερο ή τα χοληφόρα ή δευτεροπαθώς μετά από χειρουργείο/ ακτινοβολία
- Οστεοβλαστικές μεταστάσεις

Ειδικά όσο αφορά τη χρήση αναστολέων της οστικής απορρόφησης, σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις φαίνεται ότι αυτή είναι συχνότερη μετά από τη χορήγηση denosumab σε σχέση με το διφωσφονικό ζολενδρονικό οξύ, και εμφανίζεται συχνότερα μετά από την πρώτη δόση και των δύο φαρμάκων, μέσα στο πρώτο εξάμηνο. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνισή της αποτελούν το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας και τα επίπεδα του οστικού ισοενζύμου της αλκαλικής φωσφατάσης⁽²⁸⁻³¹⁾.

4. Κλινική εικόνα υπασβεστιαίας

Ο βασικός μηχανισμός εκδήλωσης συμπτωμάτων σε υπασβεστιαμία είναι η επίπτωσή της στη νευρομυϊκή διεγερσιμότητα. Η υπασβεστιαμία οδηγεί σε αύξηση της διεγερσιμότητας των μυών και των νευρών.

Συμπτώματα Οι ασθενείς συχνά παραπονούνται για αιμωδίες στις άκρες των δακτύλων των χεριών και των ποδών, αλλά και στην περιτοματική χώρα. Μπορεί να εμφανίσουν επίσης παραισθησίες των άκρων, αδυναμία και αγχώδη διαταραχή. Προοδευτικά, σε χαμηλότερες τιμές ασβεστίου, μπορούν να εμφανιστούν μυϊκές κράμπες, συχνά με έντονο πόνο, που μπορεί να καταλήξουν σε εμφάνιση καρποποδικού σπασμού ή τετανίας. Σε πολύ βαριές περιπτώσεις είναι δυνατό να παρατηρηθούν βρογχόσπασμος ή και λαρυγγόσπασμος με την εμφάνιση εισπνευστικού συριγμού.

Η προσβολή των μυών ενδέχεται να εκδηλωθεί ακόμη και με μία εικόνα που προσομοιάζει πολυμυοσίτιδα, με αύξηση και μυϊκών ενζύμων στο πλάσμα. Τα συμπτώματα αυτά υποχωρούν με τη διόρθωση της υπασβεστιαίας με την αναπλήρωση ασβεστίου.

Κλινικά σημεία Τα κλινικά σημεία με τα οποία αναδεικνύεται η αυξημένη νευρομυϊκή διεγερσιμότητα είναι τα σημεία Trousseau και Chvostek.

Το σημείο Chvostek είναι η εμφάνιση ετερόπλευρης σύσπασης των μυών του προσώπου μετά από πλήξη με το δάκτυλο του εξεταστή της επιφάνειας της παρειάς επάνω από την πορεία του προσωπικού νεύρου, ακριβώς μπροστά από τον σύστοιχο έξω ακουστικό πόρο. Το σημείο αυτό είναι χαρακτηριστικό της υπασβεστιαϊμίας αλλά όχι απόλυτα ειδικό, καθώς θα πρέπει να σημειωθεί ότι μπορεί να παραχθεί και σε ένα 10% των φυσιολογικών ατόμων.

Το σημείο του Trousseau είναι η εμφάνιση σπασμού στον καρπό και το σχηματισμό της «χείρας μαιευτήρα» στην άκρα χείρα, που εμφανίζεται μετά την εφαρμογή περιχειρίδας πιεσομέτρου με πίεση κατά 20 mmHg μεγαλύτερη από τη συστολική πίεση στο σύστοιχο βραχίονα του ατόμου που εξετάζεται για διάστημα 3-5 λεπτών. Ο παραγόμενος μυϊκός σπασμός οδηγεί σε κάμψη στον καρπό και τις μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις, έκταση των μεσοφαλαγγικών και απαγωγή του αντίχειρα και μπορεί να είναι πολύ επώδυνος.

Οι διαταραχές της νευρομυϊκής διεγερσιμότητας στην υπασβεστιαϊμία μπορεί να οδηγήσουν και σε εκδηλώσεις από την καρδιά.

Οι ΗΚΓ/κές διαταραχές αρκετά συχνά περιλαμβάνουν την παράταση του διαστήματος QT λόγω της επιμήκυνσης του ST. Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με υπασβεστιαϊμία εμφανίζουν και διαταραχές του επάρματος T, που, σε ορισμένες μορφές τους μπορεί να δίνουν εικόνα συμβατή με πρόσθια/διαφραγματική ισχαιμία του μυοκαρδίου⁽⁴⁴⁾. Οι ΗΚΓ/κές διαταραχές μπορεί να είναι πιο έντονες, όταν συνυπάρχει και υπομαγνησιαιμία.

Σπανιότερα, μπορεί να εμφανιστεί και καρδιακή ανεπάρκεια, από τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, ενώ έχει αναφερθεί και περίπτωση αναστρέψιμης καρδιομυοπάθειας που αποδόθηκε σε υπασβεστιαϊμία⁽⁴⁵⁾. Αντίστροφα, η διόρθωση ήπιας ασυμπτωματικής υπασβεστιαϊμίας με χορήγηση ασβεστίου έχει συνδεθεί με βελτίωση της καρδιακής παροχής και αύξηση της ικανότητας για άσκηση⁽⁴⁶⁾.

Σημεία και συμπτώματα χρόνιας υπασβεστιαϊμίας Ασθενείς με χρόνια υπασβεστιαϊμία λόγω ιδιοπαθούς υποπαραθυρεοειδισμού ή ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού μπορεί να εμφανίσουν νευρολογικές επιπλοκές που συχνά σχετίζονται με την εμφάνιση επασβεστώσεων των βασικών γαγγλίων και άλλων περιοχών του εγκεφάλου, όπως ο εγκεφαλικός φλοιός ή η παρεγκεφαλίδα.

Η προσβολή των περιοχών των βασικών γαγγλίων έχει συσχετιστεί με εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις όπως τρόμο, δυστονία και χοριοαθετωσικές κινήσεις, που βελτιώνονται με τη διόρθωση της υπασβεστιαϊμίας, παρά την μη υποχώρηση των υπασβεστώσεων. Η προσβολή του εγκεφαλικού φλοιού έχει σχετιστεί με την εμφάνιση γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών, αλλά και εστιακών κρίσεων. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υποκλινική επιληψία η υπασβεστιαϊμία μπορεί να ελαττώσει τον ουδό διέγερσης για την εμφάνιση κρίσεων. Σε ορισμένους από αυτούς έχει παρατηρηθεί αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, αλλά και οίδημα οπτικής θηλής, το οποίο μπορεί να υποστραφεί με τη διόρθωση της υπασβεστιαϊμίας. Οι ηλεκτροεγκεφαλικές αλλοιώσεις μπορεί να μην είναι ειδικές και μπορεί να υπάρχουν ακόμη και σε απουσία άλλων κλινικών συμπτωμάτων ή σημείων υπασβεστιαϊμίας!⁽¹⁵⁾

Όσο αφορά το δέρμα και τα εξαρτήματά του, οι ασθενείς με χρόνια υπασβεστιαϊμία παρουσιάζουν ξηρότητα, παχιές και σκληρές τρίχες και εύθραυστα νύχια. Εάν η υπασβεστιαϊμία έχει εμφανιστεί από την νηπιακή ηλικία, πριν το 5^ο έτος, μπορεί υπάρχουν και διαταραχές από τα δόντια με υποπλασία του αμαλγάματος, καθυστερημένη εμφάνιση/έκφυση των οδόντων και αυξημένη εμφάνιση τερηδόνας⁽⁸⁾.

Η εμφάνιση αλωπεκίας έχει συσχετιστεί με μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό αλλά και αυτοάνοσο υποπαραθυρεοειδισμό. Άλλες δερματικές βλάβες που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό είναι το ατοπικό έκζεμα, η απολεπιστική δερματίτιδα και η ψωρίαση. Η διόρθωση της υπασβεστιαϊμίας έχει αναφερθεί να σχετίζεται με τη βελτίωση των παραπάνω δερματικών βλαβών⁽⁸⁾.

Σε ποσοστό έως 50% των ασθενών με χρόνια υποπαραθυρεοειδισμό παρατηρείται οστεοποίηση των παρασπονδυλικών συνδέσμων με συμπτώματα οσφυαλγίας και ανταλγικής σκολίωσης και βάδισης.

Τέλος, ο χρόνιος υποπαραθυρεοειδισμός και η υπασβεστιαϊμία έχει σχετιστεί και με διαταραχές από την ψυχική σφαίρα, που περιλαμβάνουν ψυχώσεις, οργανικό ψυχοσύνδρομο αλλά και διαταραχές της προσωπικότητας και της αντίληψης. Η διόρθωση της υπασβεστιαϊμίας έχει σχετιστεί σε ορισμένες περιπτώσεις με βελτίωση των πνευματικών λειτουργιών και διαταραχών της προσωπικότητας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους στους οποίους η υπασβεστιαϊμία μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα σύγχυσης και αποπροσανατολισμού^(8,15).

5. Διαγνωστική προσέγγιση/διαφορική διάγνωση υπασβεστιαϊμίας

Η διαφορική διάγνωση της υπασβεστιαϊμίας θα αρχίσει, από το τμήμα επειγόντων περιστατικών, με την εκτίμηση του pH του αίματος και των επιπέδων της λευκωματίνης. Αν δεν πρόκειται για ελάττωση απλά του ιονισμένου ασβεστίου και επιβεβαιωθεί η παρουσία αληθούς υπασβεστιαϊμίας που δεν εξηγείται από χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης, τότε το πρώτο πράγμα που θα πρέπει να εξετάσει κανείς είναι τα επίπεδα του φωσφόρου.

Υψηλά επίπεδα φωσφόρου στον ορό θα κατευθύνουν διαγνωστικά προς τον υποπαραθυρεοειδισμό κάθε είδους, εκτός εάν αυτά δικαιολογούνται από σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, στην οποία πρέπει να τονιστεί ότι ο συνδυασμός υπερφωσφαταιμίας και υπασβεστιαϊμίας παρατηρείται μόνο στο τελικό στάδιο, με πολύ υψηλές τιμές κρεατινίνης.

Η παρουσία ηπιότερης νεφρικής βλάβης, με πολύ υψηλά επίπεδα φωσφόρου μπορούν να παρατηρηθούν όταν η υπασβεστιαϊμία είναι δευτεροπαθής και οφείλεται στη βαριά υπερφωσφαταιμία, όπως λ.χ. σε περιπτώσεις όπου υπάρχει απελευθέρωση φωσφόρου από μαζική ιστική νέκρωση (σε περίπτωση συνδρόμου λύσης όγκου) ή εξωγενής χορήγηση φωσφόρου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Όταν η υπασβεστιαϊμία συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα φωσφόρου, τότε η υποκείμενη πρωτοπαθής διαταραχή μπορεί να είναι η-κάθε αιτίας-έλλειψη βιταμίνης D που οδηγεί σε ελαττωμένη εντερική απορρόφηση, τόσο του ασβεστίου, όσο και του φωσφόρου.

Συζευγμένη ελάττωση του ασβεστίου και του φωσφόρου παρατηρείται και σε σύνδρομο hungry bone, σε οστεοβλαστικές μεταστάσεις και σε λήψη αναστολέων της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Στις δύο πρώτες περιπτώσεις η ελάττωση και των δύο οφείλεται στην είσοδό τους στα οστά, ενώ στην τελευταία, στη δέσμευση και αδυναμία κινητοποίησής τους από την οστική αποθήκη. Η διαφορική διάγνωση αυτών των περιπτώσεων θα στηριχτεί στο ιστορικό λήψης αντίστοιχων φαρμάκων ή πρόσφατης παραθυρεοειδεκτομής/θυρεοειδεκτομής επί προϋπάρχοντος βαρέος υπερπαραθυρεοειδισμού ή θυρεοτοξίκωσης.

| | Φώσφορος | PTH | Κρεατινίνη | Μαγνήσιο | 25(OH)D | 1,25(OH) ₂ D |
|-----------------------------|----------|-----|------------|----------|---------|-------------------------|
| Υποπαραθυρεοειδισμός | ↑ | ↓ | = | = | = | =/↓ |
| Ψευδο- υποπαραθυρεοειδισμός | ↑ | ↑ | = | = | = | =/↓ |
| Υπομαγνησισαιμία | =/ ? | =/↓ | = | ↓ | = | = |
| Έλλειψη βιταμίνης D | ↓ | ↑ | = | = | ↓ | ↓ |
| Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια | ↑ | ↑ | ↑↑ | ? | =/↓ | ↓ |
| Υπερφωσφαταιμία | ↑↑ | ↑ | =? / ↑ | = | = | = |
| Οστεοβλαστικές μεταστάσεις | ↓ | ↑ | | | | |
| Hungry bone | ↓ | ↓↓ | | | | |
| Αναστολή οστεοκλαστών | ↓ | ↑ | | | | |

Πίνακας 1: Διαφορική διάγνωση υπασβεστιαϊάς με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα από το αίμα

Η δεύτερη σημαντικότερη παράμετρος στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των αιτίων της υπασβεστιαϊάς, που ωστόσο συνήθως δεν είναι διαθέσιμη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, αλλά θα πρέπει να προσδιορίζεται το συντομότερο δυνατό, είναι η τιμή της PTH.

Επί υπασβεστιαϊάς και υπερφωσφαταιμίας, η χαμηλή τιμή PTH επιβεβαιώνει τη διάγνωση του υποπαραθυρεοειδισμού, ενώ η παρουσία υψηλών επιπέδων PTH με το ίδιο βιοχημικό προφίλ, θέτει τη διάγνωση του ψευδοϋπερπαραθυρεοειδισμού, όπου υπάρχει έκκριση PTH αλλά αυτή δε μπορεί να δράσει λόγω διαταραχών στον υποδοχέα της.

Η υπομαγνησισαιμία αποτελεί μία ακόμη περίπτωση υπασβεστιαϊάς με χαμηλά επίπεδα PTH, ενώ αυτός ο συνδυασμός χαμηλού ασβεστίου και φωσφόρου με πολύ χαμηλή τιμή PTH παρατηρείται και σε σύνδρομο hungry bone μετά από χειρουργική εκτομή υπερπαραθυρεοειδικού αδενώματος.

Σημαντική βοήθεια στη διαφορική διάγνωση της υπασβεστιαϊάς μπορεί να προσφέρει η μέτρηση και η κλασματική απέκκριση του ασβεστίου και του φωσφόρου των ούρων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποπαραθυρεοειδισμού, ενώ η μέτρηση του cAMP των ούρων μετά από την εξωγενή χορήγηση PTH βοηθά στην διαφορική διάγνωση του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι είναι πολύ σημαντική η λήψη του ιστορικού του ασθενούς και των φαρμάκων που χρησιμοποιεί, καθώς, συχνά, οι μηχανισμοί είναι πιο σύνθετοι και η τελική κλινική εικόνα μπορεί να αντιπροσωπεύει περισσότερους από έναν μηχανισμούς, όπως λ.χ. η εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας σε έναν υπολευκωματιναιμικό αλκοολικό ασθενή, με υπομαγνησισαιμία και έλλειψη βιταμίνης D λόγω υποθρεψίας.

6. Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Η θεραπεία της υπασβεστιαμίας εξαρτάται από τη βαρύτητά της, την παρουσία και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και σημείων που σχετίζονται με αυτή, αλλά και με την αιτιολογία της.

Πριν και κατά την αντιμετώπιση είναι απαραίτητο, όταν υπάρχει η δυνατότητα, να υπάρχει τουλάχιστον μία αρχική εξέταση αερίων αίματος. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αναγνωριστεί αν πρόκειται για οξεία ή χρόνια κατάσταση και αν ο ασθενής είναι πιθανό να εμφανίσει άμεσα σοβαρές επιπλοκές που θα ήταν εν δυνάμει απειλητικές για την υγεία ή και τη ζωή του.

Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών απαιτεί αυξημένη φροντίδα και παρακολούθηση, ιδανικά σε συνθήκες καρδιακού monitoring.

6.1. Θεραπεία οξείας συμπτωματικής υπασβεστιαμίας

Όταν η υπασβεστιαμία αφορά σχεδόν αποκλειστικά το ιονισμένο ασβέστιο, όπως σε περιπτώσεις οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης, θα πρέπει να λαμβάνονται άμεσα μέτρα για τη διόρθωση της οξεοβασικής διαταραχής, καθώς αυτή είναι ο λόγος ελάττωσης του ιονισμένου ασβεστίου και όχι η ένδεια του οργανισμού σε ασβέστιο! Έτσι, η θεραπεία των συμπτωμάτων υπασβεστιαμίας που παρουσιάζονται σε οξεία αναπνευστική αλκάλωση θα πρέπει να είναι η αντιμετώπιση του αιτίου της και η διόρθωση της αλκάλωσης και όχι η χορήγηση ασβεστίου.

Σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή βαριάς υπασβεστιαμίας που αφορά το ολικό ασβέστιο και εκδηλώνεται με τετανία, σπασμούς, καρδιακή αρρυθμία ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης η θεραπεία πρέπει να είναι η άμεση ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου. Το ίδιο και στην περίπτωση που υπάρχει παράταση του QT διαστήματος ή σε ασθενή που ανέπτυξε οξέως ασβεστιαμία με επίπεδα διορθωμένου ολικού ασβεστίου <7,5 mg/dl ή io-

νισμένου <3,2 mg/dl.

Υπάρχουν δύο διαθέσιμα ενδοφλέβια σκευάσματα ασβεστίου. Το γλυκονικό και το χλωριούχο. Το είδος των διαλυμάτων και οι διαθέσιμες μορφές χορήγησης και οι περιεκτικότητες σε στοιχειακό ασβέστιο φαίνονται στον πίνακα 2.

| Ουσία | Ποσότητα στοιχειακού ασβεστίου σε amp 10 ml | Οδός χορήγησης | Ρυθμός χορήγησης | Σχόλια |
|-------------------------------|---|-------------------------------|--|----------------------------------|
| Γλυκονικό ασβέστιο 5% | 46,5 mg στοιχειακού ασβεστίου/10 ml | Ενδοφλέβια | IV Bolus: 20-40 ml σε 10-15 min Συνεχής έγχυση: 0,5-1,5 mg Ca ²⁺ /kgΣΒ/ώρα | Διάλυμα D/W 5% ΗΚΓ monitoring |
| Γλυκονικό ασβέστιο 10% | 93 mg στοιχειακού ασβεστίου/10 ml | Ενδοφλέβια | IV Bolus: 10-20 ml σε 10-15 min Συνεχής έγχυση: 0,5-1,5 mg Ca ²⁺ /kgΣΒ/ώρα | Διάλυμα D/W 5% ΗΚΓ monitoring |
| Χλωριούχο ασβέστιο 10% | 270 mg στοιχειακού ασβεστίου/10 ml | Κεντρικός φλεβικός καθετήρας! | Bolus: 5-10 ml σε 5-10 min | Διάλυμα D/W 5% ΗΚΓ monitoring |

Πίνακας 2: Είδη και δοσολογικές μορφές διαλυμάτων ασβεστίου για ενδοφλέβια χορήγηση

Το χλωριούχο ασβέστιο παρέχει μεγαλύτερη ποσότητα ασβεστίου κατ' όγκο διαλύματος και κατά βάρος της ουσίας, αλλά είναι υπερωσμωτικό και ιδιαίτερα ερεθιστικό, για τα αγγεία όπου εγχέεται. Επιπλέον, αν τυχόν εξαγγιωθεί από ατύχημα προκαλεί ιστική νέκρωση. Για το λόγο αυτό η χορήγησή του θα πρέπει να γίνεται μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα και όχι από περιφερική φλέβα.

Στην κλινική πράξη προτιμάται το γλυκονικό ασβέστιο, καθώς είναι ασφαλέστερο κατά την έγχυση. Υπάρχει σε διαλύματα 5% και 10% κατ' όγκο. Το 10% περιέχει 90 mg στοιχειακού ασβεστίου σε κάθε amp των 10 ml και συνήθως χρησιμοποιείται σε διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει 1-2 amp σε 100 ml D/W 5% και εγχέεται σε διάστημα 10-15 λεπτών. Οι συνηθέστερη μορφή στα Ελληνικά νοσοκομεία είναι οι amp 5% γλυκονικού ασβεστίου, οπότε μπορούν να χορηγηθούν έως 3-4 από αυτές στο ίδιο διάλυμα 100 ml D/W 5%, σε διάστημα 20-30 λεπτών, εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός ή με ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις. Η χορήγηση ασβεστίου μ' αυτούς τους ρυθμούς είναι μία πράξη που πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον

αυξημένης φροντίδας και με παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και των ζωτικών σημείων του ασθενούς⁽⁴⁷⁾.

Αυτό μπορεί να επαναληφθεί σε περίπτωση εμμονής των συμπτωμάτων, μετά από διάστημα 10-60 λεπτών. Αν η υπασβεστιαμία επιμένει, μπορεί να συνεχιστεί η έγχυση γλυκονικού ασβεστίου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, με βραδύτερο ρυθμό έγχυσης, που αντιστοιχεί σε 0,5-1,5 mg στοιχειακού ασβεστίου/kgΣΒ/ώρα, έως την εξασφάλιση επιπέδων στα κατώτερα φυσιολογικά όρια (~1,0 mmol/L ιονισμένου ασβεστίου στα αέρια αίματος)⁽⁴⁷⁾.

Η χορήγηση ασβεστίου τονίζεται ότι πρέπει να γίνεται μόνο ενδοφλεβίως και όχι ενδομυϊκά, καθώς προκαλεί τοπική νέκρωση και δεν θα πρέπει να χορηγείται στο ίδιο διάλυμα με διττανθρακικά ή φωσφορικά άλατα, καθώς μπορεί να σχηματίσουν αδιάλυτα σύμπλοκα που καθίζουν. Επιπλέον, οι συνδυασμοί αυτοί, σε περίπτωση υπασβεστιαμίας, είναι συνήθως και παθοφυσιολογικά αδόκιμοι, καθώς τα διττανθρακικά ελαττώνουν το ποσοστό του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό, ενώ ο φωσφόρος κάνει σύμπλοκα και ελαττώνει τα επίπεδα του ολικού.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διόρθωση ακόμη και σχετικά ήπιας, ασυμπτωματικής υπασβεστιαμίας, φάνηκε να σχετίζεται ισχυρά με βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, όπως φάνηκε σε μελέτη από μεγάλη βάση δεδομένων >30.000 ασθενών σε νοσοκομεία της Βοστώνης⁽⁴⁸⁾.

Όσο νωρίτερα υπάρχει η δυνατότητα, πρέπει να παρέχεται συμπλήρωμα ασβεστίου από το στόμα και εάν απαιτείται, συμπληρωματική θεραπεία με σκευάσματα δραστηκής βιταμίνης D ή αναλόγων της.

Θα πρέπει επίσης να εκτιμάται το ενδεχόμενο σημαντικής ένδειας μαγνησίου και σε περίπτωση που τα επίπεδά του στον ορό είναι κάτω από 1 mg/dl να χορηγείται συμπληρωματικά μαγνήσιο για την αποκατάσταση της λειτουργίας των παραθυρεοειδών που είναι απαραίτητη στην διόρθωση της υπασβεστιαμίας.

6.2. Θεραπεία χρόνιας υπασβεστιαμίας

Σε χρόνια υπασβεστιαμία, οι ασθενείς μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικοί και να ανέχονται πολύ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου του αίματος. Σ' αυτούς η διόρθωση της υπασβεστιαμίας μπορεί να γίνει με την

κατάλληλη, από του στόματος, μη ειδική θεραπεία με τη χορήγηση σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D ή άλλης, αιτιολογικής θεραπείας.

Σε ασθενείς με υπερφωσφαταιμία, όπως λ.χ. σε ΧΝΝ, η αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου χωρίς έλεγχο των επιπέδων του φωσφόρου, μπορεί να οδηγήσει σε ιστικές επασβεστώσεις, με την εναπόθεση ασβεστίου στα αγγεία, τις καρδιακές βαλβίδες, το δέρμα και τους μαλακούς ιστούς. Σ' αυτούς είναι καίριος ο έλεγχος του φωσφόρου και θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα. Σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση του συνδρασμού σημαντικής υπασβεστιαϊμίας και υπερφωσφαταιμίας μπορεί να είναι η εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης.

Όταν η υπασβεστιαϊμία οφείλεται σε έλλειψη βιταμίνης D η θεραπεία είναι η υποκατάσταση. Σε περιπτώσεις υποπαραθυρεοειδισμού που δεν οφείλεται σε υπομαγνησισαϊμία, πρέπει να χορηγείται ασβέστιο και βιταμίνη D.

Υπάρχουν διάφορα σκευάσματα ασβεστίου που διαφέρουν μεταξύ τους όσο αφορά την περιεκτικότητά τους σε στοιχειακό ασβέστιο. Η από του στόματος δόση θα πρέπει να αντιστοιχεί σε 1-2 gr στοιχειακού ασβεστίου το 24ωρο, διαιρεμένη σε 3-4 δόσεις και να λαμβάνεται με τα γεύματα για να επιτυγχάνεται καλύτερη απορρόφηση. Το ανθρακικό ασβέστιο περιέχει 40% στοιχειακό ασβέστιο, ενώ το οξικό 8%, το γλυκονικό 9% και το γαλακτικό 13% κατά βάρος. Για το λόγο αυτό το ανθρακικό παρέχει περισσότερο στοιχειακό ασβέστιο ανά δισκίο σε σχέση με τα υπόλοιπα. Η περιεκτικότητα σε ασβέστιο των σκευασμάτων που είναι διαθέσιμα στην Ελλάδα τον Ιούνιο 2022 φαίνονται στον πίνακα 3 (πηγή ΓΑΛΗΝΟΣ, galinos.gr).

| Ουσία | Ποσότητα στοιχειακού ασβεστίου | Ρυθμός χορήγησης |
|---|--------------------------------|------------------|
| Ανθρακικό ασβέστιο (Calcioral, Body-Calcin, Calciform) | 500 mg/tabl | 0,5-1,5 gr/24ωρο |
| Ανθρακικό ασβέστιο (Titalac) | 168 mg/tabl | 0,5-1,5 gr/24ωρο |
| Ανθρακικό και γλυκονικό ασβέστιο (Calciomax M.A. 1000) | 1000 mg/Ef. tabl | 0,5-1,5 gr/24ωρο |

Πίνακας 3: Σκευάσματα από του στόματος συμπληρωμάτων ασβεστίου σε κυκλοφορία στην Ελλάδα

Συμπληρωματικά, σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό, μπορεί να χορηγηθεί D₂ ή D₃ και δραστική βιταμίνη D ή ανάλογά της, όπως η καλσιτριόλη, η αλφακαλσιδιόλη ή η παρικαλσιτόλη. Στους ασθενείς που λαμβάνουν

αγωγή με δραστικούς μεταβολίτες της D συστήνεται να ελέγχονται τακτικά τα επίπεδα της 25(OH)D₃ με στόχο να είναι σταθερά >20 ng/ml.

Ο στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση των τιμών ασβεστίου του αίματος στα κατώτερα φυσιολογικά όρια και όχι υψηλότερα, γιατί σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό η χορήγηση ασβεστίου και δραστικών μεταβολιτών της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιουρία, που μπορεί να επιπλακεί με νεφρασβέστωση, νεφρολιθίαση και νεφρική ανεπάρκεια.

Για το λόγο αυτό πρέπει να ελέγχεται περιοδικά η ημερήσια αποβολή ασβεστίου στα ούρα σε συλλογές 24ώρου, με στόχο τη διατήρηση της σε επίπεδα <4 mg/kgΣΒ/24ωρο. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν θειαζιδικά διουρητικά για την ελάττωση της ασβεστιουρίας, ενώ θα πρέπει να αποφεύγονται τα διουρητικά της αγκύλης που την αυξάνουν.

Να σημειωθεί ότι η χρόνια υπασβεστιαμία, αλλά και η θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού (χειρουργικού ή μη) συνδέονται με κακή πρόγνωση όσο αφορά τη νεφρική λειτουργία, με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για εξέλιξη σε ΧΝΝ⁽⁴⁹⁾.

Η θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού με χορήγηση ανασυνδυασμένης ΡΤΗ φάνηκε στο μικρό διαθέσιμο αριθμό μελετών να έχει πλεονεκτήματα, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα για την ασφάλεια μακρόχρονης χορήγησης (πάνω από 2 έτη).

Βιβλιογραφία

1. Baird GS. Ionized calcium. *Clinica chimica acta; Int J Clin Chem* 2011; 412(9-10): 696-701.
2. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, Croce MA, Brown RO. Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *JPEN* 2004; 28(3): 133-41.
3. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *JASN* 2008; 19(8): 1592-8.
4. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *CJASN* 2015; 10(7): 1257-72.
5. Lai MY, Chuang CL, Lin CC, Ng YY, Yang WC. Tetany during bicarbonate loading test. *Kidney Int* 2006; 70(7): 1197.
6. Moore CD, Newman RC, Caridi JG. Spurious hypocalcemia after

gadodiamide-enhanced magnetic resonance imaging: a case report and review of the literature. *Rev Urol* 2006; 8(3): 165-8.

7. Hall JE. Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone, and teeth. Guyton and Hall, Textbook of Medical Physiology: Elsevier, Inc. 2016. p.p. 1001-19.

8. Schafer AL, Shoback DM. Hypocalcemia: Diagnosis and treatment. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2000.

9. Del Rio P, Rossini M, Montana CM, et al. Postoperative hypocalcemia: analysis of factors influencing early hypocalcemia development following thyroid surgery. *BMC Surgery*. 2019; 18(Suppl 1): 25.

10. Kazaure HS, Sosa JA. Surgical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47(4): 783-96.

11. Kim JH, Chung MK, Son Y-I. Reliable early prediction for different types of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2011; 4(2): 95-100.

12. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988; 84(4): 654-60.

13. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336(7656): 1298-302.

14. Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2017; 26(4): 250-5.

15. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2018; 32(5): 639-56.

16. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Bone Min Metabol* 2006; 24(2): 138-45.

17. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370(9596): 1443-52.

18. Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orph J Rare Dis* 2017; 12(1): 19.

19. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6(5): 270-7.

20. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G.

Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96(1): 365-408.

21. Tuchman S. Disorders of mineral metabolism in the newborn. *Curr Pediatr Rev* 2014; 10(2): 133-41.

22. Powell BR, Buist NR. Late presenting, prolonged hypocalcemia in an infant of a woman with hypocalciuric hypercalcemia. *Clin Pediatr* 1990; 29(4): 241-3.

23. Cholest IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *NEJM* 1984; 310(19): 1221-5.

24. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95(1): 1-46.

25. Walder RY, Landau D, Meyer P, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet* 2002; 31(2): 171-4.

26. Hamilton Smith R, Eddleston M, Bateman DN. Toxicity of phosphate enemas-an updated review. *Clin Toxicol* 2022; 60(6): 672-80.

27. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21(1): 18-26.

28. Ho JW. Bisphosphonate stimulation of osteoblasts and osteoblastic metastasis as a mechanism of hypocalcaemia. *Med Hypoth* 2012; 78(3): 377-9.

29. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(6): 635-42.

30. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *NEJM* 2003; 348(15): 1503-4.

31. Body JJ, Bone HG, de Boer RH, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer* 2015; 51(13): 1812-21.

32. Farinola N, Kanjanapan Y. Denosumab-induced hypocalcaemia in high bone turnover states of malignancy and secondary hyperparathyroidism from renal failure. *Intern Med J* 2013; 43(11): 1243-6.

33. Huynh AL, Baker ST, Stewardson AJ, Johnson DF. Denosumab-associated hypocalcaemia: incidence, severity and patient characteristics in a tertiary hospital setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;

25(11): 1274-8.

34. Lau LH, Cliff ERS, Wong V, et al. Hypocalcaemia following denosumab in prostate cancer: A clinical review. *Clin Endocrinol* 2020; 92(6): 495-502.

35. Mayan H, Hourvitz A, Schiff E, Farfel Z. Symptomatic hypocalcaemia in hypermagnesaemia-induced hypoparathyroidism, during magnesium tocolytic therapy--possible involvement of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 1999; 14(7): 1764-6.

36. Nassar AH, Salti I, Makarem NN, Usta IM. Marked hypocalcemia after tocolytic magnesium sulphate therapy. *Am J Perinatol* 2007; 24(8): 481-2.

37. Hall C, Nagengast AK, Knapp C, et al. Massive transfusions and severe hypocalcemia: An opportunity for monitoring and supplementation guidelines. *Transfusion* 2021; 61(Suppl 1): S188-S94.

38. Dettelbach MA, Deftos LJ, Stewart AF. Intraperitoneal free fatty acids induce severe hypocalcemia in rats: a model for the hypocalcemia of pancreatitis. *J Bone Min Res* 1990; 5(12): 1249-55.

39. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh CH, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit Care* 2013; 17(3): R106.

40. Kelly A, Levine MA. Hypocalcemia in the critically ill patient. *J Intens Care Med* 2013; 28(3): 166-77.

41. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(4): 689-98.

42. Blomqvist CP. A hospital survey of hypocalcemia in patients with malignant disease. *Acta Med Scand* 1986; 220(2): 167-73.

43. Schattner A, Dubin I, Huber R, Gelber M. Hypocalcaemia of malignancy. *Netherl J Med* 2016; 74(6): 231-9.

44. Rallidis LS, Gregoropoulos PP, Papasteriadis EG. A case of severe hypocalcaemia mimicking myocardial infarction. *Intern J Cardiol* 1997; 61(1): 89-91.

45. Kazmi AS, Wall BM. Reversible congestive heart failure related to profound hypocalcemia secondary to hypoparathyroidism. *Am J Med Sci* 2007; 333(4): 226-9.

46. Wong CK, Lau CP, Cheng CH, Leung WH, Freedman B. Hypocalcemic myocardial dysfunction: short- and long-term improvement with calcium replacement. *Am Heart J* 1990; 120(2): 381-6.

47. Turner J, Gittoes N, Selby P, Society for Endocrinology Clinical C. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY EMERGENCY ENDOCRINE GUIDANCE: Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. *Endocr Connect* 2019; 8(6): X1.

48. Zhang Z, Chen K, Ni H. Calcium supplementation improves clinical outcome in intensive care unit patients: a propensity score matched analysis of a large clinical database MIMIC-II. *Sprn Plus* 2015; 4: 594.

49. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *J Bone Min Res* 2015; 30(9): 1738-44.

Ερωτήσεις

1. Σε ασθενή με παραισθησίες και καρποποδικό σπασμό λόγω υστερικού υπεραερισμού, με αναπνευστική αλκάλωση, ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό:

- α) Έχει ελάττωση του ασβεστίου του αίματος στη βιοχημική ανάλυση του φλεβικού αίματος;
- β) Η μεταβολή των επιπέδων λευκωματίνης ευθύνεται για την υπασβεστιαιμία;
- γ) Έχει ελάττωση του ιονισμένου ασβεστίου στα αέρια αίματος;
- δ) Παρουσιάζει ελαττωμένη σύνδεση του ασβεστίου με τη λευκωματίνη;

2. Ο παραπάνω ασθενής, θεραπευτικά μπορεί να αντιμετωπισθεί με:

- α) Ασβέστιο από το στόμα;
- β) Ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου;
- γ) Ενεργό βιταμίνη D (καλσιτριόλη ή αλφακαλσιδόλη);
- δ) Αύξηση του επανεισπνεόμενου αέρα (αναπνοή σε χαρτοσακκούλα);

3. Ασθενής με ΧΝΝ τελικού σταδίου προσέρχεται στα επείγοντα με ασβέστιο ορού 6,5 mg/dl, φωσφόρο 7,5 mg/dl, ουρία 180 mg/dl και κρεατινίνη 7,2 mg/dl. Η παραθορμόνη είναι 380 pg/ml. Το pH του αίματος είναι 7,22, λόγω σχετικής με τη ΧΝΝ μεταβολικής οξέωσης. Ποιο από τα παρακάτω πρέπει να αποφύγουμε στη θεραπευτική του αντιμετώπιση;

- α) Χορήγηση δισκίων ανθρακικού ασβεστίου;
- β) Διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης με την ΕΦ χορήγηση διαλύματος διπτανθρακικού νατρίου;
- γ) Αιμοκάθαρση;
- δ) Χορήγηση μη ασβεστούχων δεσμευτικών του φωσφόρου;

4. Ασθενής με ΧΝΝ και βαρύ χρόνιο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό υποβάλλεται σε επιτυχή παραθυρεοειδεκτομή, με αποτέλεσμα την άμεση μετεγχειρητική μείωση της τιμής iPTH από 1550 pg/ml στα 10 pg/ml. Αυτός ο ασθενής ΔΕΝ αναμένεται να εμφανίσει:

- α) Μείωση του ασβεστίου του αίματος;
- β) Αύξηση του φωσφόρου του αίματος;
- γ) Μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης;
- δ) Ελάττωση του φωσφόρου του αίματος;

5. Στη διαφορική διάγνωση μεταξύ υποπαραθυρεοειδισμού και ψευδοϋπερπαραθυρεοειδισμού η διαφορά εντοπίζεται:

- α) Στο ασβέστιο του ορού;
- β) Στο φώσφορο του ορού;
- γ) Στο ασβέστιο των ούρων;
- δ) Στο φώσφορο των ούρων;
- ε) Στην παραθορμόνη του αίματος;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. δ
- 3. β
- 4. β
- 5. ε

Ασβέστιο και μαγνήσιο. Διαφορές και ομοιότητες των φυσιολογικών και παθολογικών επιπέδων ΤΟΥΣ

Γιαννοπούλου Α. Μυρτώ MD, PhD,
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα, «Α. Μπίλλης»,
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Στοιχεία φυσιολογίας και κατανομής μαγνησίου και ασβεστίου
3. Διαχείριση μαγνησίου και ασβεστίου
 - 3.1. Διαιτητική απορρόφηση
 - 3.2. Νεφρική απέκκριση και επαναρρόφηση
4. Υπομαγνησισαιμική υπασβεστιαϊμία και ο μηχανισμός εμφάνισής της
5. Αλληλεπιδράσεις μαγνησίου-ασβεστίου στη ΧΝΝ
6. Αλληλεπιδράσεις μαγνησίου-ασβεστίου και οστά
7. Αλληλεπιδράσεις μαγνησίου-ασβεστίου στις επασβεστώσεις αγγείων
8. Η αναλογία ασβεστίου προς μαγνήσιο και η επίδρασή της στη θνησιμότητα
9. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Το ασβέστιο και το μαγνήσιο είναι απαραίτητα για τις φυσιολογικές διεργασίες
- Οι συγκεντρώσεις ασβεστίου και μαγνησίου στον ορό δεν αντανακλούν τα συνολικά αποθέματα του οργανισμού, καθώς και τα δύο μέταλλα αποθηκεύονται κυρίως στα οστά
- Η υπομαγνησισαιμία παρουσιάζεται συχνά με υπασβεστιαϊμία
- Ανταγωνίζοντας τη σύνδεση του ασβεστίου στην κυτταρική μεμβράνη και διεγείροντας τη δέσμευσή του στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, το μαγνήσιο βοηθά στη διατήρηση χαμηλής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ελεύθερων ιόντων ασβεστίου
- Η διαταραχή στις ισορροπίες στη ομοίωση στους δύο αυτούς ηλεκτρολύτες μπορούν να προκαλέσουν έναν κυτταρικό φαινότυπο, εκδηλώνοντας συμπτώματα διαφόρων χρόνιων νόσων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η αθηρωματική νόσος και η οστεοπόρωση

1. Εισαγωγή

Ο ρόλος του μαγνησίου και του ασβεστίου στη φυσιολογία και στην παθολογία έχει μελετηθεί καλά, αν και οι αλληλεπιδράσεις του μαγνησί-

ου με το ασβέστιο και τη βιταμίνη D, ειδικά όταν υπάρχει ένδεια μαγνησίου, είναι λιγότερο γνωστές. Αυτή η έλλειψη δεδομένων έρχεται σε αντίθεση με την εκτενή βιβλιογραφία για στις αλληλεπιδράσεις στις βιταμίνης D με το ασβέστιο.

Το ασβέστιο και το μαγνήσιο είναι απαραίτητα για στις φυσιολογικές διεργασίες^[1]. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις ασβεστίου και μαγνησίου στον ορό δεν αντανακλούν τα συνολικά αποθέματα του οργανισμού, καθώς και τα δύο μέταλλα αποθηκεύονται κυρίως στα οστά, με μόνο 0,1% του ασβεστίου και 1% του μαγνησίου να υπάρχουν στον εξωκυττάριο χώρο^[2].

Στους ανθρώπους, είναι γνωστό ότι η υπομαγνησαιμία παρουσιάζεται συχνά με υπασβεστιαϊμία^[3] και ότι η πρόσληψη ασβεστίου επηρεάζει την ομοιόσταση του μαγνησίου και αντίστροφα. Οι διαταραχές στην ισορροπία στην ομοιόσταση στους δύο ηλεκτρολύτες μπορούν να προκαλέσουν έναν κυτταρικό φαινότυπο, εκδηλώνοντας συμπτώματα διαφόρων χρονίων νόσων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η αθηρωματική νόσος και η οστεοπόρωση^[4]. Οι περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μαγνησίου και ασβεστίου έχουν περιγραφεί σε διάφορους οργανισμούς και λαμβάνουν χώρα αρκετά νωρίς στην εξελικτική πορεία^[5]. Για παράδειγμα, έχει φανεί ότι στην αμοιβάδα το μαγνήσιο εμποδίζει την είσοδο του ασβεστίου στο κύτταρο όταν υπάρχει περίσσεια ασβεστίου^[6], καθώς το μαγνήσιο ανταγωνίζεται το ασβέστιο στη δέσμευση θέσεων στην κυτταρική μεμβράνη, σε διαύλους και πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να ανάγεται σε βιολογικό ανταγωνιστή του ασβεστίου^[7]. Ανταγωνίζοντας τη σύνδεση του ασβεστίου στην κυτταρική μεμβράνη και διεγείροντας τη δέσμευσή του στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, το μαγνήσιο βοηθά στη διατήρηση χαμηλής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ελεύθερων ιόντων ασβεστίου, επιτελώντας μία σημαντική διεργασία για στις κυτταρικές λειτουργίες, ενώ παράλληλα ελέγχει στις ιδιότητες των μεμβρανών και τα χαρακτηριστικά διαπερατότητας στους (Εικ. 1). Το μαγνήσιο έχει σημαντικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, αφού επηρεάζει τη ηλεκτρική δραστηριότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων και επομένως τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, μέσω στις επίδρασης στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου, ενώ μπορεί να επηρεάσει τον τόνο στις αγγειακές λείες μυϊκές ίνες.

2. Στοιχεία φυσιολογίας και κατανομής μαγνησίου και ασβεστίου

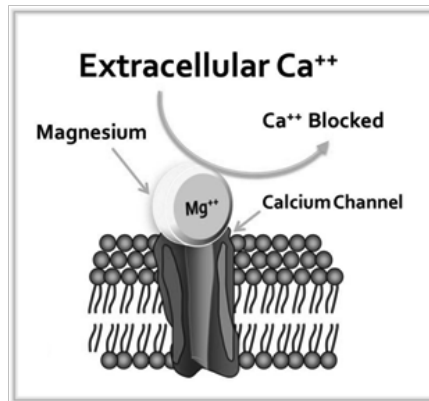
Το μαγνήσιο είναι το δεύτερο κατά σειρά σε ποσότητα κατιόν στον ενδοκυττάριο χώρο μετά το κάλιο και το τέταρτο στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ παίζει ουσιαστικό ρόλο στη φυσιολογία πολλών λειτουργιών στον ανθρώπινο οργανισμό^[8]. Ο ρόλος αυτός επιτυγχάνεται διαμέσου δύο σημαντικών ιδιοτήτων του μαγνησίου, πρώτον την ικανότητα σχηματισμού χηλικών ενώσεων με σημαντικά ενδοκυττάρια ανιόντα, ιδιαίτερα το ATP, το οποίο και σταθεροποιεί και δεύτερον την ικανότητά του να ανταγωνίζεται το ασβέστιο για θέσεις δέσμευσης σε πρωτεΐνες και μεμβράνες^[9].

Στον φυσιολογικό ενήλικα, το συνολικό μαγνήσιο του οργανισμού είναι περίπου 24 gr, σε αντίθεση με τα 1.000 gr του ασβεστίου^[10]. Το εξωκυττάριο μαγνήσιο ευθύνεται μόνο για το 1% του συνολικού μαγνησίου και δεν αντανakλά τα συνολικά αποθέματα στον οργανισμό, ενώ είναι περίπου 60% ιονισμένο, 30% δεσμευμένο με πρωτεΐνες και 10% σύμπλοκο. Η φυσιολογική συγκέντρωσή του στον ορό κυμαίνεται από 1,8-2,6 mg/dl. Από το άλλο 99% του συνολικού μαγνησίου, το 60-65% είναι στα οστά και το υπόλοιπο είναι ενδοκυττάριο με περίπου 25-30% στους μύες και 10-15% σε άλλους ιστούς^[11]. Μόνο το 1-5% του ενδοκυττάρου μαγνησίου είναι ιονισμένο, ενώ το υπόλοιπο παραμένει συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, αρνητικά φορτισμένα μόρια και με την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), ενώ είναι επίσης συμπαράγοντας για περισσότερες από 300 ενζυμικές αντιδράσεις. Τέλος, το μαγνήσιο είναι γνωστός αναστολέας της εναπόθεσης ασβεστίου στα οστά, αλλά και σε άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των αγγείων.

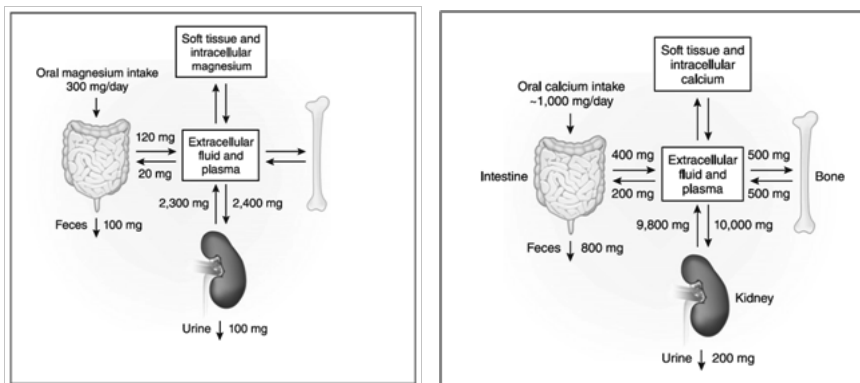
Σε φυσιολογικές συνθήκες η συγκέντρωση του μαγνησίου στο αίμα ρυθμίζεται στενά, διατηρώντας ένα «κανονικό» εύρος, ακόμη και σε περιόδους χαμηλής διατροφικής πρόσληψης ή/και αυξημένης απέκκρισής του, διαμέσου της κινητοποίησής του από τα οστά, από την απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα και την απέκκρισή του από τους νεφρούς (Εικ. 2). Σε αντίθεση με την ορμονική ρύθμιση του ασβεστίου από την παραθορμόνη (PTH), δεν υπάρχει αντίστοιχα γνωστή και άμεση ορμονική ρύθμιση για το μαγνήσιο. Τόσο στα οστά, όσο και στους μαλακούς ιστούς η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου μαγνησίου μπορεί να μειωθεί (ή και να εξαντληθεί), ενώ η συγκέντρωση στον ορό να παραμείνει φυσιολογική. Σε πληθυσμούς που έχουν χρόνια χαμηλή διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου και υψηλή διατροφική αναλογία ασβεστίου προς μαγνήσιο, όπως στις ΗΠΑ, ασυμπτωματικά άτομα με φυσιολογικό μαγνήσιο ορού μπορεί να έχουν επικίνδυνα χαμηλές ιστικές συγκεντρώσεις μαγνησίου, όπως στα οστά και στα μαλακά μόρια.

Αυτή η κατάσταση έχει ονομαστεί «χρόνιο λανθάνον έλλειμμα μαγνησίου» (chronic latent magnesium deficit, CLMD)^[12].

Το ασβέστιο στο ανθρώπινο σώμα κυμαίνεται περίπου από 1.000-1.200 gr και το 99% της ποσότητας αυτής βρίσκεται στα οστά και το άλλο 1% κατανέμεται στον εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο χώρο. Περίπου το 1% του ασβεστίου στα οστά είναι ελεύθερα ανταλλάξιμο με εκείνο του εξωκυττάριου διαμερίσματος. Υπάρχουν τρία κύρια κλάσματα ασβεστίου στο πλάσμα, το ιονισμένο, το συνδεδεμένο με πρωτεΐνες και το σύμπλοκο (κυρίως με κιτρικό ή θειική ρίζα) με το ιονισμένο κλάσμα να αποτελεί περίπου το 50% του συνόλου. Παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση της νευρικής ώσης, στη μυική σύσπαση, στην πήξη του αίματος, στην έκκριση ορμονών και στη σύνδεση μεταξύ των κυττάρων^[13] (Εικ. 2).



Εικόνα 1: Το μαγνήσιο δρα ως αποκλειστής διαύλων ασβεστίου (Από: <http://www.nutridesk.com.au/index.php?what-is-magnesium&highlight=calcium+magnesium>)



Εικόνα 2: Κατανομή του μαγνησίου και του ασβεστίου στα διάφορα διαμερίσματα του σώματος (Από: *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1257-1272)

3.1. Διαιτητική απορρόφηση μαγνησίου και ασβεστίου

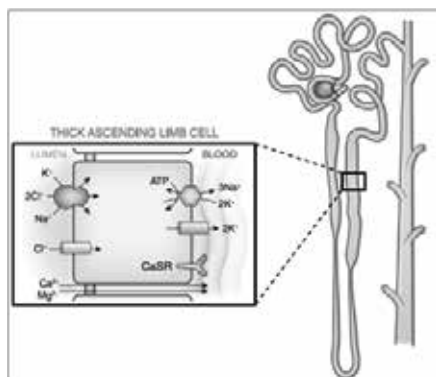
Η εντερική απορρόφηση του μαγνησίου κυμαίνεται από 30-60%, ενώ η διακύμανση του ποσοστού της εξαρτάται από τη διαιτητική πρόσληψή του, αλλά και από τη συνολική ποσότητά του στον οργανισμό. Το 80-90% του μαγνησίου που προσλαμβάνεται με τη δίαιτα, απορροφάται στο λεπτό έντερο μέσω μιας παθητικής, παρακυττάριας οδού, η οποία εξαρτάται από την ηλεκτροχημική κλίση^[10]. Η παρακυττάρια απορρόφηση ενισχύεται από την 1,25(OH)₂D (καλσιτριόλη, πιθανά μέσω της ρύθμισης των πρωτεϊνών claudins 2 και 12 που βρίσκονται στις σφιχτές συνάψεις (tight junctions) μεταξύ των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου^[14]. Η διακυτταρική απορρόφηση γίνεται με ενεργητικό τρόπο στο παχύ έντερο μέσω του διαύλου μαγνησίου TRPM6 (transient receptor potential channel melastatin member-6). Στο έντερο, το ασβέστιο και το μαγνήσιο μπορεί να ανταγωνίζονται για την εντερική απορρόφηση^[15]. Εάν υπάρχει μικρή ποσότητα ασβεστίου αλλά άφθονη μαγνησίου στο περιεχόμενο του εντέρου, το μαγνήσιο απορροφάται πιο ενεργά. Ωστόσο, η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να μειώσει την απορρόφηση, τόσο του ασβεστίου, όσο και του μαγνησίου.

Η ισορροπία του ασβεστίου ρυθμίζεται στενά από τη συντονισμένη δράση της απορρόφησης ασβεστίου στο έντερο, της επαναρρόφησης στο νεφρό και της ανταλλαγής στα οστά, τα οποία είναι υπό τον έλεγχο των ασβεστοτροπικών ορμονών (παραθορμόνη/καλσιτονίνη), που απελευθερώνονται κατόπιν ανάγκης για το ασβέστιο. Σε υγιείς ενήλικες, περίπου 800-1000 mg ασβεστίου πρέπει να λαμβάνονται καθημερινά. Το ασβέστιο απορροφάται σχεδόν αποκλειστικά στο 12/δάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό με τη σχετική απορρόφηση ασβεστίου να εξαρτάται από το μήκος κάθε αντίστοιχου τμήματος και από το χρόνο διέλευσης της τροφής^[16]. Υπάρχουν δύο οδοί για την απορρόφηση του ασβεστίου κατά μήκος του εντερικού βλεννογόνου: πρώτον, η παρακυττάρια (παθητικός μηχανισμός), που είναι η κύρια οδός απορρόφησης όταν η συγκέντρωση του ασβεστίου στον αυλό είναι υψηλή και δεύτερον, η ενεργητική διακυτταρική οδός (Εικ. 3). Το ασβέστιο στο κυτταρόπλασμα του εντεροκυττάρου δεσμεύεται αναστρέψιμα με το σύμπλοκο καλμοδουλίνης-ακτίνης-μυοσίνης και στη συνέχεια μετακινείται στη βασικοπλάγια επιφάνεια του κυττάρου, απ' όπου και εξέρχεται με τη διαδικασία της εξωκυττάρωσης. Όταν επέλθει ο κορεσμός του συμπλόκου με ασβέστιο, η κλίση συγκέντρωσης γίνεται λιγότερο ευνοϊκή,

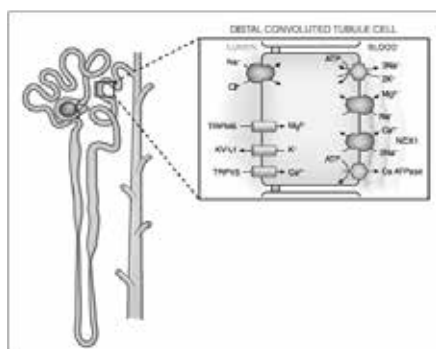
εκατό της επαναρρόφησης του μαγνησίου λαμβάνει χώρα μέσω μιας ενεργού διακυτταρικής διαδικασίας στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, μέσω του επιθηλιακού διαύλου μαγνησίου TRPM6, η έκφραση και δραστηριότητα του οποίου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η οξειδωσική ισορροπία, τα οιστρογόνα, η συγκέντρωση του μαγνησίου στον ορό και ο epidermal growth factor (EGF). Το επαναρροφημένο μαγνήσιο στη συνέχεια εξέρχεται με τον αντιμεταφορέα μαγνησίου/νατρίου στην βασικοπλάγια επιφάνεια, ενώ το κανάλι καλίου Kv1.1 στην αυλική επιφάνεια ενισχύει την απορρόφηση μαγνησίου από τον TRPM6, καθώς διατηρεί την ενδοαυλική ηλεκτροθετικότητα (Εικ. 5).

Το ασβέστιο που διηθείται στο σπείραμα είναι το ιονισμένο και το σύμπλοκο. Εντός του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, επαναρροφάται το 60-70%, κυρίως με παθητική διάχυση και ένα μικρό ποσοστό με ενεργητική μεταφορά, που ελέγχεται από την PTH, ενώ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, περίπου το 20% του διηθούμενου ασβεστίου. Περίπου το 10% επαναρροφάται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, με ένα άλλο 3-10% του διηθούμενου ασβεστίου να επαναρροφάται στο αθροιστικό σωληνάριο. Στο παχύ ανιόν σκέλος η επαναρρόφηση του ασβεστίου γίνεται μέσω ενεργητικής διακυτταρικής και μέσω παθητικής παρακυττάριας οδού, με την τελευταία να εξαρτάται από την ηλεκτροχημική κλίση για το ασβέστιο. Ασβεστιοτροπικές ορμόνες διεγείρουν την ενεργητική απορρόφηση ασβεστίου, ενώ αναστολή του συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ με διουρητικά της αγκύλης μειώνουν την διεπιθηλιακή ηλεκτροχημική κλίση, μειώνοντας έτσι την παθητική επαναρρόφηση του ασβεστίου (Εικ. 4). Η επαναρρόφηση του ασβεστίου στο παχύ ανιόν επηρεάζεται επίσης από τον υποδοχέα του ασβεστίου (CaSR), που βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια, καθώς η αναστολή του έχει φανεί ότι αυξάνει την παρακυττάρια διαβατότητα για το ασβέστιο, ενώ μειώνει αυτή του μαγνησίου.

Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο η επαναρρόφηση του ασβεστίου είναι αποκλειστικά ενεργητική και διακυττάρια και γίνεται μέσω του αντιμεταφορέα νατρίου-ασβεστίου (Εικ. 5). Οι ασβεστιοτροπικές ορμόνες διεγείρουν την απορρόφηση του ασβεστίου, ενώ η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ διεγείρει την απορρόφηση του ασβεστίου μέσω της ενεργοποίησης παραγόντων πυρηνικής μεταγραφής. Αναστολή του συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ από θειαζιδικά διουρητικά διεγείρει έμμεσα την απορρόφηση του ασβεστίου (Εικ. 5).



Εικόνα 4: Επαναρρόφηση του μαγνησίου και ασβεστίου στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (Από: *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1257-1272)



Εικόνα 5: Επαναρρόφηση του μαγνησίου και ασβεστίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (Από: *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1257-1272)

4. Υπομαγνησισαιμική υπασβεστιαϊμία και ο μηχανισμός εμφάνισής της

Συχνά παρατηρείται συμπτωματική υπασβεστιαϊμία σε μέτρια έως σοβαρή ένδεια μαγνησίου^[18], η οποία δεν μπορεί να διορθωθεί με θεραπεία με ασβέστιο, βιταμίνη D ή και τα δύο, αλλά μόνο η χορήγηση μαγνησίου επαναφέρει τη συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό σε φυσιολογικά επίπεδα.

Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στην υπασβεστιαϊμία από ένδεια μαγνησίου^[19]. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες είναι η μειωμένη έκκριση PTH, καθώς αυτή εξαρτάται από το μαγνήσιο. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία για αύξηση του μεταβολισμού της PTH και αντίσταση στη δράση της στα όργανα-στόχου, η οποία εκδηλώνεται με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδά της στον ορό, με συνοδό υπασβεστιαϊμία και μειωμένη

συγκέντρωση οστεοκαλσίνης^[20].

Εξωγενής χορήγηση PTH σε ασθενείς με υπασβεστιαϊκή υπομαγνησισαϊμία έχει μικρή επίδραση στα επίπεδα ασβεστίου του ορού ή στην απέκκριση στα ούρα κυκλικού AMP και φωσφόρου. Επίσης, σε ένδεια μαγνησίου, ο μεταβολισμός της βιταμίνης D μεταβάλλεται και μειώνεται η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στον ορό, λόγω ανεπιτυχούς μετατροπής της 25-υδροξυβιταμίνης D σε $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Υπάρχουν επίσης στοιχεία για αυξημένη κάθαρση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και αντίσταση στα όργανα-στόχου^[21].

5. Αλληλεπιδράσεις μαγνησίου-ασβεστίου στη ΧΝΝ

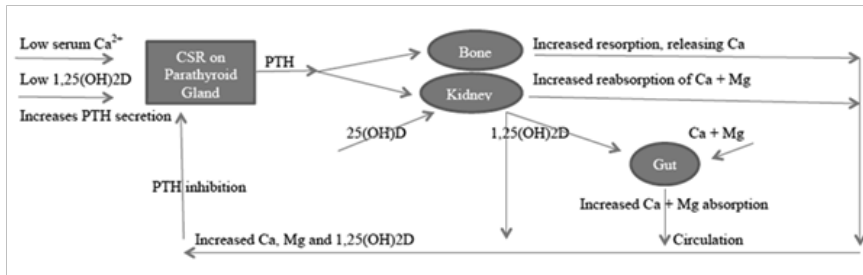
Στη ΧΝΝ, τα χαμηλά επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ οδηγούν σε μείωση της εντερικής απορρόφησης μαγνησίου^[22]. Όταν ο GFR μειώνεται κάτω από 30 ml/min, μπορεί (όχι συχνά) να εμφανιστεί υπερμαγνησισαϊμία, ακόμη και παρά το γεγονός ότι η κλασματική απέκκριση του μαγνησίου από τους νεφρούς αυξάνεται^[23].

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η ήπια έως μέτρια υπερμαγνησισαϊμία μπορεί να έχει δυνητικά ευεργετική και βλαπτική δράση. Τα οφέλη περιλαμβάνουν τη βελτιωμένη ενδοθηλιακή αγγειακή λειτουργία, την επιβράδυνση των αγγειακών επασβεστώσεων και τη μείωση της PTH από την ενεργοποίηση του CaSR^[24,25,26]. Η μείωση των αγγειακών επασβεστώσεων θα μπορούσε να οφείλεται στην ενεργοποίηση του καναλιού TRPM7, σε διέγερση του CaSR ή από την απευθείας αναστολή της ασβεστοποίησης στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα^[28].

Μία σημαντική και δυνητικά επιβλαβής επίδραση της υπερμαγνησισαϊμίας είναι η μειωμένη εναπόθεση ανόργανων αλάτων στα οστά, η οποία πιθανά να οδηγεί σε οστεομαλακία, αν και τα ευρήματα από μελέτες είναι αντιφατικά^[29].

Στη ΧΝΝ, οι μελέτες για την επίδραση του μαγνησίου στην έκκριση PTH έχουν γίνει εξ ολοκλήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και έχουν δείξει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ μαγνησίου και PTH^[11]. Πιο αναλυτικά, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα υψηλότερα επίπεδα μαγνησίου στον ορό έχουν συσχετιστεί με μειωμένο ρυθμό εξέλιξης των αγγειακών επασβεστώσεων^[29] όπως επίσης και με μειωμένο πάχος έσω και μέσου χιτώνα καρωτίδας^[30]. Σε υπερμαγνησισαϊμία ενεργοποιείται ο CaSR στους παραθυρεοειδείς αδένες, οδηγώντας σε καταστολή της

έκκριση PTH, με αυτή την κατασταλτική δράση του μαγνησίου να είναι 2-3 φορές ασθενέστερη από εκείνη του ασβεστίου^[31] και επάγονται οι κυτταρικοί υποδοχείς CaSR και VDR καθώς επίσης το σύστημα FGF23/Klotho^[32]. Το μαγνήσιο έχει την ικανότητα να μειώνει την έκκριση PTH, κυρίως όταν συνυπάρχει μέτρια υπασβεστιαμία (Εικ. 6).



Εικόνα 6: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ ασβεστίου, μαγνησίου, 1,25(OH)₂D και η επίδραση αυτών στην PTH, τα οστά, την εντερική απορρόφηση και τη νεφρική απέκκριση (Από: DOI: 10.17987/icfj.v1i5.60)

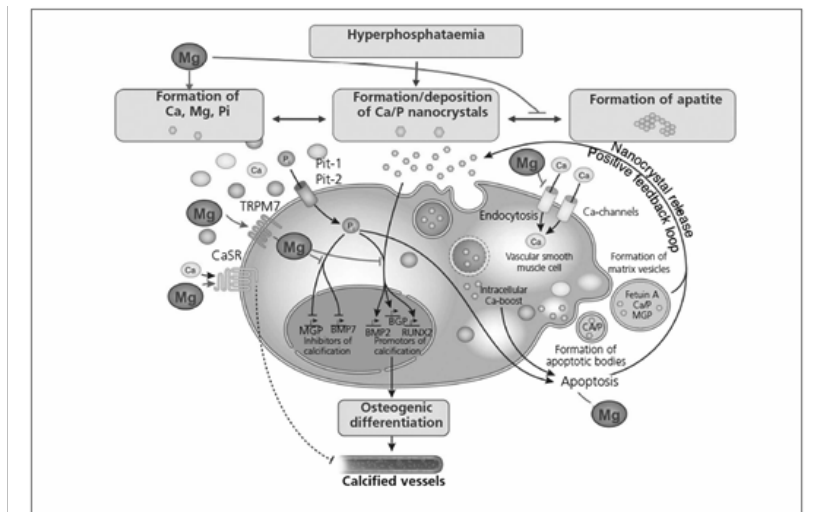
6. Αλληλεπιδράσεις μαγνησίου-ασβεστίου στις επασβεστώσεις αγγείων

Η προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα FGF23, μείωση της απέκκρισης φωσφόρου και απορρύθμιση του οστικού μεταβολισμού. Η παθογένεια της αγγειακής επασβεστώσης είναι μία κυτταρική και ενεργητικά ρυθμιζόμενη διαδικασία, η οποία μοιάζει πολύ με το σχηματισμό του φυσιολογικού οστού^[26].

Η απώλεια της ισορροπίας στο μεταβολισμό των ανόργανων αλάτων και ιδιαίτερα η υπερφωσφαταιμία, καθώς και η ένδεια των κυκλοφορούντων αναστολέων, οδηγούν αρχικά στο σχηματισμό και την εναπόθεση ναοκρυστάλλων ασβεστίου/φωσφόρου. Αυτοί οι κρύσταλλοι προσλαμβάνονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ στη συνέχεια η λυσοσωμική αποικοδόμηση των ενδοκυτταρομένων κρυστάλλων έχει ως αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου και φωσφόρου. Ο φώσφορος συσσωρεύεται επιπλέον στο κύτταρο μέσω πρόσληψης από τον εξαρτώμενο από νάτριο μεταφορέα φωσφορικών Pit-1 και Pit-2. Επιπλέον, οι ναοκρύσταλλοι καθώς και ο φώσφορος επάγουν την έκφραση γονιδίων που προάγουν τη διαδικασία επασβεστώσης [runt-related transcription factor 2 (RUNX2), bone morphogenetic protein2 (BMP2) και bone GLA protein

(BGP)], ενώ ταυτόχρονα καταστέλλουν την έκφραση της πρωτεΐνης MGP (matrix GLA protein) ή της BMP7 (bone morphogenetic protein 7), παράγοντες που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την εξέλιξη της αγγειακής επασβέστωσης και προκαλώντας τελικά τη διαφοροποίηση των λείων μυικών κυττάρων σε κύτταρα που μοιάζουν με οστεοβλάστες.

Το μαγνήσιο παρεμβαίνει σ' αυτή τη διαδικασία αγγειακής επασβέστωσης σε διαφορετικά επίπεδα. Πρώτον, αναστέλλει τη μετατροπή του άμορφου Ca/Pi σε οποιονδήποτε απατίτη (λ.χ. ανθρακικό υδροξυαπατίτη). Δεύτερον, το μαγνήσιο λειτουργεί ως ανταγωνιστής των διαύλων ασβεστίου, αναστέλλοντας την είσοδο του τελευταίου στα κύτταρα. Τρίτον, μέσα στο κύτταρο, μέσω του TRPM7, το μαγνήσιο αποκαθιστά την ισορροπία μεταξύ της έκφρασης ενεργοποιητών και αναστατών της επασβέστωσης με την εξουδετέρωση της αναστολής των MGP και BMP7 που προκαλούνται από τα φωσφορικά. Τέλος, μειώνει την επαγόμενη από φωσφορικά και ναοκρυστάλλους Ca/Pi ενισχυμένη έκφραση των RUNX2 και BMP2, αποτρέποντας την οστεοβλαστική μετατροπή των λείων μυικών ινών. Επιπλέον, το μαγνήσιο δρα στον υποδοχέα ασβεστίου CaSR (Εικ. 7).



Εικόνα 7: Η προστατευτική δράση του μαγνησίου στην εναπόθεση ασβεστίου στο αγγειακό τοίχωμα [Από: *Nefrologia* 2013; 33(3): 389-99]

7. Αλληλεπιδράσεις μαγνησίου-ασβεστίου και οστά

Έχει φανεί ότι σε άτομα με ένδεια μαγνησίου, όπως για παράδειγμα

σε ηλικιωμένους στους οποίους συχνά η πρόσληψη μαγνησίου είναι κάτω από τη συνιστώμενη διαιτητικά, η περιεκτικότητα του δοκιδωτού οστού σε μαγνήσιο είναι σημαντικά χαμηλότερη, οδηγώντας τελικά σε οστεοπόρωση. Σε διάφορες μελέτες έχει φανεί ότι η χρήση συμπληρωμάτων μαγνησίου αυξάνει την οστική πυκνότητα και αναστέλλει την οστική απώλεια στο 80% των οστεοπορωτικών ατόμων^[33]. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ενθαρρύνονται να καταναλώνουν τουλάχιστον 1.000 mg ασβεστίου την ημέρα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε διατροφική αναλογία ασβεστίου/μαγνήσιου 4:1, αντί για τη συνιστώμενη αναλογία 2:1, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης μαγνησίου από το γαστρεντερικό. Ο μηχανισμός με τον οποίο το μειωμένο μαγνήσιο επιδεινώνει την οστεοπόρωση δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά πιθανά είναι πολυπαραγοντικός, καθώς η H^+K^+ -ATPάση στα κύτταρα του περιόστεου και του ενδόστεου είναι εξαρτώμενα από το μαγνήσιο, το pH του εξωκυττάριου χώρου στα οστά μειώνεται σε ένδεια μαγνησίου, με αποτέλεσμα την αφαλάτωσή τους. Επιπλέον, ο σχηματισμός της $1,25(OH)_2D$ περιλαμβάνει την ενζυμική δράση μιας υδροξυλάσης που εξαρτάται από το μαγνήσιο, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα $1,25(OH)_2D$ ορού σε υπομαγνησισαιμία^[18,21].

8. Η αναλογία ασβεστίου προς μαγνήσιο και η επίδρασή της στη θνησιμότητα

Αρκετές μελέτες έχουν εκφράσει ανησυχίες ότι η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να επιδεινώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου^[34,35]. Σε μία μελέτη μεγάλου πληθυσμού ασθενών από την Κίνα^[36], υιοθετήθηκε μία νέα προσέγγιση για τον ρόλο του ασβεστίου στην εμφάνιση ή πρόληψη νόσων, όπου διαπιστώθηκε ότι η αναλογία της ποσότητας ασβεστίου σε σχέση με την ποσότητα μαγνησίου που προσλαμβάνονται με τη διατροφή, μπορεί να είναι πιο σημαντική από την απόλυτη ποσότητα ασβεστίου στη διατροφή. Υψηλή αναλογία ασβεστίου προς μαγνήσιο (άνω του 1.7), συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά συνολικών θανάτων, καθώς και χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας λόγω στεφανιαίας νόσου, σε σύγκριση με άτομα των οποίων οι δόσεις είχαν αναλογίες χαμηλότερες από 1.7^[37,38].

9. Βιβλιογραφία

1. Bindels RJ 2009 Homer W. Smith Award: minerals in motion: from new ion transporters to new concepts. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(8): 1263-9.
2. Smogorzweski MJ, Rude RK, Yu ASL. Disorders of calcium, magnesium, and phosphate balance. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, (eds) *Brenner & Rector's the kidney*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011; p.p. 689-714.
3. Rude RK. Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22(2): 377-95.4.
4. Resnick LM. Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes: a unifying theme. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3(4 Suppl): S78-85.
5. Rubin H. Central roles of Mg^{2+} and $MgATP^{2-}$ in the regulation of protein synthesis and cell proliferation: significance for neoplastic transformation. *Adv Cancer Res* 2005; 93: 1-58.
6. Pantin CFA. On the physiology of amoeboid movement. IV. The action of magnesium. *Br J Exp Biol* 1925; 3: 297-312.
7. Ismaili AA, Ismaili Y, Ismaili AA. Clinical assessment of magnesium status in the adult. An overview. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S (editors). *Magnesium in human health and disease*, Springer Editions, New York 2013; p.p. 3-34.
8. Altura BM. Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review. *Magn Trace Elem* 1991-1992; 10(2-4): 167-71.
9. Ryan MF. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 19-26.
10. Jahnhen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5 (Suppl 1): i3-i14.
11. Navarro-Gonzales JF, Mora-Fernandez C, Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial* 2009; 22(1): 37-44.
12. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magn Res* 2010; 23(4): S194-8.
13. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(7): 1257-72.
14. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J*

2012; 5(Suppl 1): i15-i24.

15. Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, Lee DB. Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. *J Nutr* 1991; 121: 13-23.

16. Johnson JA, Kumar R. Renal and intestinal calcium transport: Roles of vitamin D and vitamin D-dependent calcium binding proteins. *Semin Nephrol* 1994; 14(2): 119-28.

17. Ferre S, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Sensing mechanisms involved in Ca^{2+} and Mg^{2+} homeostasis. *Kidney Int* 2012; 82(11): 1157-66.

18. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1067-1072.

19. Zofkova I, Kancheva RL. The relationship between magnesium and calciotropic hormones. *Magnes Res* 1995; 8(1): 77-84.

20. Mori S, Harada S, Okazaki R, Inoue D, Matsumoto T, Ogata E. Hypomagnesemia with increased metabolism of parathyroid hormone and reduced responsiveness to calciotropic hormones. *Intern Med* 1992; 31: 820-824.

21. Risco F, Traba ML, de la Piedra C. Possible alterations of the in vivo 1,25(OH) $_2$ D $_3$ synthesis and its tissue distribution in magnesium-deficient rats. *Magnes Res* 1995; 8: 27-35.

22. Kanbay M, Goldsmith D, Uyar ME, Turgut F, Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Blood Purif* 2010; 29(3): 280-92.

23. Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969; 124: 302-311.

24. Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular determinants of magnesium homeostasis: Insights from human disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(8): 1451-8.

25. Cunningham J, Rodriguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J* 2012; 5(Suppl 1): i39-i51.

26. Massy ZA, Drueke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis

and survival. *Clin Kidney J* 2012; 5(Suppl 1): i52-i61.

27. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11(4): 403-10.

28. Gorgels TG, Waarsing JH, de Wolf A, ten Brink JB, Loves WJ, Bergen AA. Dietary magnesium, not calcium, prevents vascular calcification in a mouse model for pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(5): 467-75.

29. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephro* 2007; 68(4): 222-7.

30. Tzanakis I, Virvidakis K, Tsomi A, et al. Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. *Magnes Res* 2004; 17(2): 102-8.

31. Brown EM, McLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001; 81(1): 239-297.

32. Rodriguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2): 282-9.

33. Sojka JE, Weaver CM. Magnesium supplementation and osteoporosis. *Nutr Rev* 1995; 53: 71-74.

34. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolke A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013; 346: f228. doi: 10.1136/bmj.f228.

35. Bolland M, Avenell A, Baron J, Grey A, MacLennan G, Gamble G, Reid I. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691.

36. Dai, Qi Xiao-Ou Shu, Deng X. Modifying effect of calcium/magnesium intake ratio and mortality: a population-based cohort study, *BMJ Open* 2013; 3: e002111.

37. Cai H, Shu XO, Gao YT, et al. A prospective study of dietary patterns and mortality in Chinese women. *Epidemiology* 2007; 18: 393-401.

38. Zheng W, Chow WH, Yang G, et al. The Shanghai Women's Health Study: rationale, study design, and baseline characteristics. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 1123-31.

Ερωτήσεις

1. Ποια ορμόνη ρυθμίζει την ομοιόσταση του μαγνησίου;

- α) Παραθορμόνη;
- β) FGF23;
- γ) Καμία ορμόνη δεν παίζει άμεσο ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης μαγνησίου;
- δ) 1,25(OH)₂D;

2. Σε ποιο τμήμα του νεφρώνα γίνεται η ενεργητική μεταφορά του μαγνησίου;

- α) Στο εγγύς σωληνάριο;
- β) Το παχύ ανιόν σκέλος;
- γ) Στο άπω σωληνάριο;
- δ) Στο αθροιστικό σωληνάριο;

3. Ασθενής με υπασβεστιαμία έχει υψηλή PTH και φυσιολογική συγκέντρωση 25-υδροξυ-βιταμίνης D και 1,25(OH)₂D. Ποια αιτία είναι απίθανη;

- α) Χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 2 ή 3;
- β) Υπομαγνησισαμία;
- γ) Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός;
- δ) Απώλεια ασβεστίου λόγω δέσμευσής του στην κυκλοφορία;

4. Τι από τα παρακάτω είναι σωστό (ένα είναι σωστό);

- α) Η υπερμαγνησισαμία οδηγεί σε αυξημένη επασβεστωση των αγγείων;
- β) Το μαγνήσιο καταστέλλει τον CaSR στους παραθυρεοειδείς αδένες;
- γ) Η κλασματική απέκκριση μαγνησίου από τους νεφρούς μειώνεται;
- δ) Στη ΧΝΝ, τα χαμηλά επίπεδα της 1,25(OH)₂D οδηγούν σε μείωση της εντερικής απορρόφησης μαγνησίου;

5. Υπομαγνησισαιμική υπασβεστιαμία: Τι από τα παρακάτω είναι λάθος (ένα είναι λάθος);

- α) Εξωγενής χορήγηση παραθορμόνης σε ασθενείς με υπασβεστιαμική υπομαγνησισαιμία έχει μικρή επίδραση στα επίπεδα ασβεστίου ορού;
- β) Η διαταραχή αυτή μπορεί να διορθωθεί με θεραπεία με ασβέστιο και βιταμίνη D;
- γ) Σε ένδεια μαγνησίου αυξάνεται ο μεταβολισμός της $p\text{th}$ και παρατηρείται αντίσταση στη δράση της στα τελικά όργανα-στόχου;
- δ) Η ένδεια μαγνησίου οδηγεί σε ανεπιτυχή μετατροπή της 25 υδροξυβιταμίνης D σε $1,25(\text{OH})_2\text{D}$;

Απαντήσεις

1. γ
2. γ
3. α
4. δ
5. β

Υπομαγνησισαιμία. Αίτια, κλινικές συνέπειες και αντιμετώπιση

Κασιμάτης Ευστράτιος,
Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Αίτια υπομαγνησισαιμίας
3. Κλινικές συνέπειες
4. Αντιμετώπιση υπομαγνησισαιμίας
5. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η υπομαγνησισαιμία είναι συνήθης σε νοσηλευόμενους ασθενείς και συχνά συνοδεύεται και από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, καθώς επίσης και από διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

- Τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου οφείλονται σε παράγοντες που ελαττώνουν την απορρόφηση του μαγνησίου από τον πεπτικό σωλήνα ή αυξάνουν την αποβολή του από τους νεφρούς. Σε πολλές περιπτώσεις συνδυασμός παραγόντων οδηγεί στην εμφάνιση της υπομαγνησισαιμίας

- Στην ήπια υπομαγνησισαιμία ο ασθενής αναφέρει μη ειδική συμπτωματολογία που καθιστά δύσκολη την κλινική διάγνωση. Σε σοβαρή όμως υπομαγνησισαιμία υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό και το νευρικό σύστημα που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές, όπως επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες και σπασμούς

- Η ήπια χρόνια υπομαγνησισαιμία αντιμετωπίζεται με χορήγηση σκευασμάτων μαγνησίου από το στόμα. Σε περιπτώσεις σοβαρής συμπτωματικής υπομαγνησισαιμίας ενδείκνυται η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου

1. Εισαγωγή

Το μαγνήσιο αποτελεί ένα από τα βασικότερα κατιόντα του ανθρώπινου οργανισμού, με συμμετοχή σε πληθώρα ενζύμων που παίζουν βασικό ρόλο σε κρίσιμες βιολογικές διεργασίες, όπως η οξειδωτική φωσφορυλίωση, η γλυκόλυση, η σύνθεση των πρωτεϊνών και του DNA. Ένα μικρό μόνο ποσοστό του συνολικού μαγνησίου του οργανισμού είναι ανταλλάξι-

μο, καθώς η πλειονότητά του είναι δεσμευμένη σε μαλακούς ιστούς (38%) και κυρίως στα οστά (60%)⁽¹⁾. Από το μαγνήσιο του εξωκυττάριου χώρου, βιολογικά δραστικό είναι το ιονισμένο κλάσμα του που ανέρχεται σε ποσοστό 70%, καθώς ένα σημαντικό μέρος του είναι ενωμένο με πρωτεΐνες⁽²⁾.

Η εξωκυττάρια συγκέντρωση του μαγνησίου διατηρείται σε επίπεδα 0,7-1,1 mmol/L (1 mmol/L = 24 mg στοιχειακού μαγνησίου)⁽³⁾. Η υπομαγνησαιμία χαρακτηρίζεται από επίπεδα μαγνησίου ορού χαμηλότερα των 0,7 mmol/L ενώ επίπεδα κάτω από 0,4 mmol/l υποδηλώνουν σοβαρή ένδεια μαγνησίου. Είναι μία διαταραχή που συναντάται συχνά στην κλινική πράξη, με το ποσοστό εμφάνισής της να εκτιμάται στο 12% του συνόλου των νοσηλευόμενων ασθενών, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό αυξάνει στο 65% σε ασθενείς με σοβαρά προβλήματα που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ⁽⁴⁾. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα μαγνησίου παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα⁽⁵⁾ και για το λόγο αυτόν θα πρέπει να αξιολογούνται οι προδιαθεσικοί παράγοντες για εκδήλωση υπομαγνησαιμίας και να εφαρμόζονται έγκαιρα μέτρα για τη θεραπευτική αντιμετώπισή της.

2. Αίτια υπομαγνησαιμίας

Η ομοιοστατική ρύθμιση του μαγνησίου εξαρτάται από την απορρόφηση του από το γαστρεντερικό, σε συνδυασμό με τη νεφρική απέκκριση του. Η πεπτική απορρόφηση του μαγνησίου γίνεται κυρίως με παθητική, παρακυτταρική διάχυση, που εξαρτάται από τη συγκέντρωσή του στον εντερικό αυλό, καθώς και με ενεργή μεταφορά μέσω των κυτταρικών διαύλων εισόδου μαγνησίου Transient Receptor Potential Melastatin 6 (TRPM6), που παίζουν σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του μαγνησίου όταν η πρόσληψή του είναι φτωχή⁽⁶⁾. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη του μαγνησίου είναι 320 mg για ενήλικη γυναίκα και 420 mg για άνδρα, αντίστοιχα, σε σημαντικό όμως βαθμό οι ανάγκες αυτές δεν καλύπτονται στις σύγχρονες δίαιτες⁽⁷⁾. Η ανεπαρκής πρόσληψη μαγνησίου οδηγεί σε υπομαγνησαιμία, η οποία μπορεί να επιταθεί σε περιπτώσεις απωλειών από το γαστρεντερικό. Επειδή η συγκέντρωση του μαγνησίου στο παχύ έντερο ανέρχεται στα 15 mEq/L συγκριτικά με συγκέντρωση 1 mEq/L στο ανώτερο πεπτικό, οι διάρροιες είναι πολύ συχνότερο αίτιο απώλειας μαγνησίου σε σχέση με τους εμετούς⁽⁸⁾. Η ελαττωμένη πρόσληψη του μαγνησίου θεωρείται ότι συμβάλλει στη σοβαρή υπομαγνησαιμία που παρατηρείται στον χρόνιο

αλκοολισμό. Η χορήγηση ομεπραζόλης και άλλων αναστολέων της αντλίας πρωτονίων έχει σχετιστεί με εκδήλωση υπομαγνησισαιμίας⁽⁹⁾, η οποία οφείλεται σε ελάττωση της δράσης των εντερικών TRPM6 κυτταρικών διαύλων, που λειτουργούν αποτελεσματικότερα σε όξινο περιβάλλον⁽¹⁾. Η χρήση ιοντανταλλακτικών ρητινών αλλά και νεότερων καλιοδεσμευτικών, όπως η πατιρομέρη, μπορεί να δεσμεύσει και το μαγνήσιο στον πεπτικό σωλήνα, ελαττώνοντας την απορρόφησή του⁽²⁾.

Οι νεφροί έχουν καθοριστικό ρόλο στην ομοιοστασία του μαγνησίου, ρυθμίζοντας την απέκκρισή του στα ούρα, με τρόπο ώστε να διατηρείται η συγκέντρωση του ιόντος στο αίμα μέσα σε στενά, φυσιολογικά όρια. Η λειτουργία αυτή των νεφρών εκτιμάται συνήθως με την κλασματική απέκκριση του μαγνησίου (FEMg), που σε περίπτωση υπομαγνησισαιμίας θα πρέπει να είναι μικρότερη του 2%, όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι φυσιολογικός⁽¹⁰⁾. Η πλειονότητα του διηθούμενου στο σπείραμα μαγνησίου επαναρροφάται στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle παρακυτταρικά, μέσω των διαύλων κλοντίνης 16 και 19 των σφιχτών συνδέσεων, που επιτρέπουν την εκλεκτική διέλευση κατιόντων από τον θετικά φορτισμένο σωληναριακό αυλό. Η επακριβής ωστόσο ρύθμιση της τελικής συγκέντρωσης του μαγνησίου στα ούρα γίνεται στο επίπεδο του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, όπου το μαγνήσιο επαναρροφάται ενεργητικά, μέσω των κυτταρικών διαύλων TRPM6. Συγγενείς παθήσεις που σχετίζονται με μεταλλάξεις των παραπάνω διαύλων αποτελούν σπάνια αίτια υπομαγνησισαιμίας. Συγκεκριμένα, μεταλλάξεις που παρεμβαίνουν στη δομή της κλοντίνης 16 αναστέλλουν την παρακυτταρική επαναρρόφηση κατιόντων στην αγκύλη και προκαλούν την οικογενή νόσο υπομαγνησισαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση τύπου I (FHHNC type I), ενώ αντίστοιχες μεταλλάξεις ως προς τον TRPM6 εκδηλώνονται ως υπομαγνησισαιμία με δευτεροπαθή υπασβεστιαμία (HSH)⁽¹⁾. Η συχνότερη όμως συγγενής αιτία υπομαγνησισαιμίας με απρόσφορη μαγνησιουρία είναι το σύνδρομο Gitelman, που οφείλεται σε συγγενή δυσλειτουργία του συμμεταφορέα νατρίου και χλωρίου στην αυλική πλευρά του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, με εκδήλωση αλατοδιουρητικής νόσου με συνοδό υποκαλιαϊμική μεταβολική αλκάλωση. Η ελάττωση της λειτουργίας του συμμεταφορέα νατρίου-χλωρίου οδηγεί, με μηχανισμούς που δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, σε ελάττωση της έκφρασης των TRPM6 και αναστολή της ενεργητικής επαναρρόφησης του μαγνησίου⁽¹¹⁾.

Οι επίκτητες διαταραχές της νεφρικής επαναρρόφησης του μαγνησίου που οδηγούν σε υπομαγνησαιμία είναι συχνότερες και πολλές φορές συνιστούν παρενέργεια χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Τα διουρητικά, τόσο της αγκύλης όσο και τα θειαζιδικά, μπορούν να προκαλέσουν υπομαγνησαιμία. Τα μεν διουρητικά της αγκύλης εμποδίζουν τη δημιουργία του ενδουλικού θετικού φορτίου, το οποίο κινητοποιεί την παρακυτταρική επαναρρόφηση του μαγνησίου. Σε αρκετές από τις περιπτώσεις αυτές η ενεργός επαναρρόφηση στο άπω σωληνάριο δεν επαρκεί ώστε να αντισταθμίσει το έλλειμμα της επαναρρόφησης της μεγαλύτερης ποσότητας του διηθούμενου μαγνησίου στην αγκύλη. Η φαρμακολογική δράση των θειαζιδικών διουρητικών στηρίζεται στην αναστολή της λειτουργίας του συμμεταφορέα νατρίου-χλωρίου και μπορεί να προκαλέσει υπομαγνησαιμία με μηχανισμό παρόμοιο με το σύνδρομο Gitelman. Η καλσινεурίνη είναι απαραίτητη για την επαναρρόφηση του μαγνησίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο καθώς έχει άμεση επίδραση στην έκφραση του TRPM6 mRNA⁽¹²⁾ και η εμφάνιση υπομαγνησαιμίας αποτελεί συνήθη παρενέργεια της χορήγησης αναστολέων της καλσινεурίνης, όπως η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, στα πλαίσια ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Οι TRPM6 επάγονται επίσης από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα και η χορήγηση αναστολέων του υποδοχέα του (EGFR), όπως το cetuximab που χρησιμοποιείται στην ογκολογία, προκαλεί μαγνησιουρία που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπομαγνησαιμία⁽¹³⁾. Άλλα φάρμακα που προκαλούν μαγνησιουρία σε συνδυασμό με υπασβεστιουρία, υποδηλώνοντας βλαπτική επίδραση στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο είναι η σισπλατίνη και η αμφοτερικίνη Β, ενώ οι αμινογλυκοσίδες αποτελούν αιτία νεφρικής υπομαγνησαιμίας, εξαιτίας της επίδρασής τους στη λειτουργία της αγκύλης του Henle⁽⁸⁾.

Άλλες παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης συσχετίζονται με υπομαγνησαιμία. Καθώς η ινσουλίνη ευνοεί την ενεργοποίηση των διαύλων TRPM6 στο άπω σωληνάριο, η αντίσταση στη δράση της οδηγεί σε νεφρικές απώλειες μαγνησίου που είναι αναστρέψιμες όταν η ελάττωση του σωματικού βάρους βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη⁽¹⁴⁾. Σε νεφρικές παθήσεις με πρωτεϊνουρία, το μέγεθος της πρωτεϊνουρίας σχετίστηκε με απώλεια μαγνησίου στα ούρα, πιθανότατα στα πλαίσια σωληναριακής δυσλειτουργίας⁽¹⁵⁾.

Τα αίτια της υπομαγνησαιμίας περιλαμβάνονται συνοπτικά στον Πίνακα 1. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι συνήθως η αιτιολογία είναι πολυπα-

ραγοντική καθώς μελέτες σε νοσηλευόμενους ασθενείς έδειξαν ότι, σε ποσοστό 80% αυτών, περισσότεροι από ένας παράγοντας συνέβαλαν στην εμφάνιση της υπομαγνησισαιμίας⁽¹⁶⁾.

| Ελαττωμένη εντερική απορρόφηση | Αυξημένη νεφρική αποβολή |
|---|--|
| Ελαττωμένη διαιτητική πρόσληψη, αλκοολισμός | Συγγενή αίτια: • σ. Gitelman • FHHNC type I • HSH |
| Διάρροιες | Σακχαρώδης διαβήτης - αντίσταση στην ινσουλίνη |
| Φάρμακα: • Πραζόλες • Kayexalate, Patiromer | Φάρμακα: • Διουρητικά (θειαζιδικά, αγκύλης) • Αναστολείς καλσινευρίνης • Αναστολείς του EGFR (cetuximab) • Σισπλατίνη • Αμφοτερικίνη Β, αμινογλυκοσίδες |

Πίνακας 1: Συνήθη αίτια υπομαγνησισαιμίας (FHHNC type I: Οικογενής υπομαγνησισαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση τύπου I, HSH: Υπομαγνησισαιμία με δευτεροπαθή υπασβεστιαίμια, EGFR: Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα)

3. Κλινικές συνέπειες

Η υπομαγνησισαιμία συνδυάζεται πολύ συχνά με άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, καθώς και με διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας⁽¹⁶⁾. Ειδικότερα η υποκαλιαιμία από απρόσφορη καλιούρηση φαίνεται να οφείλεται στην έλλειψη μαγνησίου καθώς αυτό, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, εμποδίζει την έκφραση των ειδικών διαύλων (ROMK) στο άπω σωληνάριο, μέσω των οποίων το κάλιο απεκκρίνεται στο σωληναριακό αυλό. Επίσης, επειδή η υπομαγνησισαιμία συσχετίζεται με χαμηλές τιμές παραθορμόνης, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπασβεστιαίμιας με τις σχετικές κλινικές εκδηλώσεις⁽¹⁰⁾.

Η σοβαρή υπομαγνησισαιμία, με επίπεδα μαγνησίου του ορού μικρότερα των 0,4 mmol/L, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές έως και επικίνδυνες για τη ζωή καρδιαγγειακές και νευρολογικές επιπλοκές. Το μαγνήσιο παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του ερεθισματογωγού συστήματος της καρδιάς και η έλλειψή του προκαλεί ποικίλες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος μπορεί να προκληθεί από μία ειδική μορφή πολυμορφικής κοιλιακής ταχυκαρδίας, με χαρακτηριστική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα που είναι γνωστή ως torsades de pointes.

Στη σοβαρή υπομαγνησισαμία μπορεί επίσης να υπάρχει τετανία, με θετικά τα σημεία Chvostek και Trousseau καθώς και σπασμούς. Η εκδήλωση κάθετου νυσταγμού, απουσία δομικών εγκεφαλικών βλαβών, αποτελεί ένα σπάνιο αλλά ειδικό κλινικό σημείο σοβαρής υπομαγνησισαμίας. Και σε λιγότερο χαμηλές τιμές μαγνησίου, η χρόνια υπομαγνησισαμία σχετίζεται με ένα μεγάλο φάσμα μη ειδικών συμπτωμάτων όπως κακουχία, κατάθλιψη, αδυναμία και μυικούς σπασμούς στα πλαίσια νευρομυικής ευερεθιστότητας. Μετανάλυση προοπτικών μελετών στο γενικό πληθυσμό έδειξε ότι η παρουσία υπομαγνησισαμίας σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα⁽¹⁷⁾.

Στη χρόνια νεφρική νόσο και σ' όλα τα στάδια αυτής, η υπομαγνησισαμία έχει σχετιστεί με αυξημένη θνητότητα⁽¹⁵⁾. Επίσης, σε νεφροπαθείς, διαβητικούς και μη διαβητικούς, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου^(18,19).

4. Αντιμετώπιση υπομαγνησισαμίας

Η θεραπευτική βάση της αντιμετώπισης της χρόνιας ήπιας και μέτριας υπομαγνησισαμίας είναι η χορήγηση συμπληρωμάτων μαγνησίου από το στόμα, ώστε να αυξηθεί η εντερική πρόσληψή του. Μπορεί να απαιτηθούν ποσότητες ίσες με τις ημερήσιες ανάγκες σε μαγνήσιο (~360 mg). Η δραστική βιταμίνη D θεωρείται ότι αυξάνει την απορρόφηση του μαγνησίου και θα πρέπει να ελέγχεται η επάρκειά της. Σε περιπτώσεις παρουσίας και υποκαλιαιμίας θα πρέπει να συγχορηγείται και σκεύασμα καλίου. Μεγάλες δόσεις μαγνησίου από το στόμα μπορεί να μην είναι καλά ανεκτές λόγω διαρροιών. Η βιοδιαθεσιμότητα πολλών σκευασμάτων μαγνησίου είναι ετερογενής και υπάρχουν μελέτες που έδειξαν καλύτερη αποτελεσματικότητα όταν αυτά λαμβάνονται με το γεύμα, σε δύο ή περισσότερες δόσεις ημερησίως⁽²⁰⁾. Η επάνοδος της συγκέντρωσης του μαγνησίου σε φυσιολογικές τιμές είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε ασθενείς με αυξημένες νεφρικές απώλειες, όπως οι μεταμοσχευμένοι υπό αγωγή με αναστολείς της καλσινευρίνης και ασθενείς με πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια.

Η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου είναι αποτελεσματικότερη και μπορεί να δοθεί σε νοσηλευόμενους ασθενείς με βαριά υπομαγνησισαμία. Το θεραπευτικό σχήμα που συνήθως ακολουθείται περιλαμβάνει 8-12 gr μαγνησίου τις πρώτες 24 ώρες, ακολουθούμενα από 4-6 gr για 3-4 ημέρες⁽²¹⁾.

Η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου αποτελεί τεκμηριωμένη αγωγή σε περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή καρδιακών αρρυθμιών και προεκλαμψίας. Οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες σε περιπτώσεις αρρυθμιών συστήνουν τη χορήγηση 8 mmol (2 gr) μαγνησίου ενδοφλέβια σε 2-15 λεπτά, ακολουθούμενο από συνεχή έγχυση σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, ενώ στην προεκλαμψία η συνιστώμενη δόση φόρτισης είναι 4 gr μαγνησίου⁽²²⁾ (Πίν. 2).

| Κλινική εκτίμηση | Συνιστώμενη δόση μαγνησίου |
|---------------------------------|---|
| Αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς | 1-2 gr σε 60 λεπτά, στη συνέχεια 4-8 gr στις επόμενες 24 ώρες |
| Επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες | 2 gr σε 2-15 λεπτά, στη συνέχεια συνεχή έγχυση |
| Προεκλαμψία | 4 gr σε 10-15 λεπτά, στη συνέχεια 1 gr/ώρα |

Πίνακας 2: Ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου σε ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική υπομαγνησαιμία και προεκλαμψία

Το ενδοφλέβια χορηγούμενα μαγνήσιο αποβάλλεται από τους νεφρούς σε ποσοστό ως και 50% και για το λόγο αυτό η θεραπευτική του δράση θεωρείται βραχυχρόνια⁽²⁾. Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με σημαντικό βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, ώστε να αποφεύγονται περιπτώσεις συμπτωματικής υπερμαγνησαιμίας από υπερδιόρθωση των χαμηλών τιμών μαγνησίου.

5. Βιβλιογραφία

1. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95(1): 1-46.
2. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg* 2019; 74(1): 41-47.
3. Lowenstein FW, Stanton MF. Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974. *J Am Coll Nutr* 1986; 5(4): 399-414.
4. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(7): 1616-22.
5. Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993; 21(2): 203-9.

6. Rondón LJ, Groenestege WM, Rayssiguier Y, Mazur A. Relationship between low magnesium status and TRPM6 expression in the kidney and large intestine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(6): R2001-7.
7. Ford ES, Mokdad AH. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. *J Nutr* 2003; 133(9): 2879-82.
8. Agus ZS. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25(4): 301-7.
9. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(5): 405-13.
10. Dimke H, Monnens L, Hoenderop JG, Bindels RJ. Evaluation of hypomagnesemia: lessons from disorders of tubular transport. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 377-83.
11. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005; 115(6): 1651-8.
12. Banki E, Fisi V, Moser S, et al. Specific disruption of calcineurin-signaling in the distal convoluted tubule impacts the transcriptome and proteome, and causes hypomagnesemia and metabolic acidosis. *Kidney Int* 2021; 100(4): 850-869.
13. Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8(5): 387-94.
14. Kieboom BCT, Ligthart S, Dehghan A, et al. Serum magnesium and the risk of prediabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2017; 60(5): 843-853.
15. Oka T, Hamano T, Sakaguchi Y, et al. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(7): 1154-1162.
16. Liamis G, Liberopoulos E, Alexandridis G, Elisaf M. Hypomagnesemia in a department of internal medicine. *Magnes Res* 2012; 25(4): 149-58.
17. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Chiuve

SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(1): 160-73.

18. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1591-7.

19. Sakaguchi Y, Iwatani H, Hamano T, et al. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88(4): 833-42.

20. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium-An update. *Curr Nutr Food Sci* 2017; 13(4): 260-278.

21. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4(2): 195-206.

22. Hansen BA, Bruserud Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients. *J Intens Care* 2018; 6: 21.

Ερωτήσεις

1. Η υπομαγνησισαιμία συχνά συνδυάζεται με τις παρακάτω διαταραχές ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας εκτός από:

- α) Υποκαλιαιμία;
- β) Υπονατριαιμία;
- γ) Υπασβεσταιμία;
- δ) Μεταβολική αλκάλωση;

2. Ποιο από τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησισαιμία;

- α) Αναστολείς SGLT2;
- β) Αμιλορίδη;
- γ) Φουροσεμίδα;
- δ) Σπιρονολακτόνη;

3. Σε όλες τις παρακάτω συγγενείς παθήσεις παρατηρούνται διαταραχές στη φυσιολογική νεφρική επαναρρόφηση του μαγνησίου εκτός από:

- α) *Σύνδρομο Bartter;*
- β) *Σύνδρομο Gitelman;*
- γ) *Οικογενής υπομαγνησισαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση;*
- δ) *Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση;*

4. Η χορήγηση σκευασμάτων μαγνησίου από το στόμα μπορεί να είναι αναποτελεσματική στη διόρθωση της υπομαγνησισαιμίας λόγω:

- α) *Κακής ανοχής από τον ασθενή;*
- β) *Ελαττωμένης βιοδιαθεσιμότητας τους;*
- γ) *Αυξημένων απωλειών από τους νεφρούς;*
- δ) *Όλα τα παραπάνω;*

5. Η επείγουσα χορήγηση ενδοφλέβιου μαγνησίου με δόση φόρτισης ενδείκνυται σε:

- α) *Torsades de pointes;*
- β) *Επώδυνους μυϊκούς σπασμούς;*
- γ) *Συγκέντρωση μαγνησίου ορού < 0,7 mmol/L;*
- δ) *Συγκέντρωση μαγνησίου ορού < 0,4 mmol/L;*

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. γ
- 3. δ
- 4. δ
- 5. α

Στρογγυλό τραπέζι V: Οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές
διαταραχές I

Προεδρείο: Φ. Παπουλίδου, Π. Κυρικλίδου

Επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου και οξεοβασικές διαταραχές - Διάγνωση
και αντιμετώπιση

Κ. Δερμιτζάκη

Ηλεκτρολύτες ορού και οξεοβασικές διαταραχές

Μ. Καλιεντζίδου

Καρδιά και οξεοβασικές διαταραχές

Ο. Μπαλάφα

Οξεοβασικές διαταραχές σε ηπατική ανεπάρκεια

Μ. Διβάνη

Σχόλια - Παραδείγματα: Μ. Θεοδωρίδης

Επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου και οξεοβασικές διαταραχές - Διάγνωση και αντιμετώπιση

Δερμιτζάκη Κλειώ,
Νεφρολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια,
Νεφρολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας και οι επιπτώσεις τους στο ιονισμένο ασβέστιο
 - 2.1. Περιπτώσεις διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας και ιονισμένο ασβέστιο
 - 2.1.1. Αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
 - 2.1.2. Μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
3. Διάγνωση και διαχείριση διαταραχών ασβεστίου
 - 3.1. Υπασβεσταιμία
 - 3.2. Υπερασβεσταιμία
4. Θεραπεία διαταραχών ασβεστίου
 - 4.1. Υπερασβεσταιμία
 - 4.2. Υπασβεσταιμία
 - 4.3. Θεραπεία διαταραχών ιονισμένου ασβεστίου σε περιπτώσεις διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας
5. Συμπέρασμα
6. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Το ολικό ασβέστιο του οργανισμού (tCa) υπολογίζεται στα 1.000-1.200 mg. Από αυτά, το 99% περιέχεται στο σκελετό, ενώ το υπόλοιπο 1% βρίσκεται στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο

- Το 30-55% του ολικού ασβεστίου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (κυρίως αλβουμίνη και σε μικρότερο βαθμό σφαιρίνες), το 10-15% αποτελείται από διαλυτά ιονικά συμπλέγματα (ionic complexes) με διττανθρακικά, κιτρικά, φωσφορικά, θειικά κ.ά και το υπόλοιπο αποτελείται από ελεύθερο ιονισμένο ασβέστιο, το οποίο είναι η βιολογικά ενεργός μορφή του

- Σε περιπτώσεις διαταραχής των επιπέδων της αλβουμίνης (υπαλβουμιναιμία και υπεραλβουμιναιμία) ή πολλαπλού μυελώματος μπορεί να υπάρχει ψευδοϋπερασβεσταιμία ή ψευδοϋπασβεσταιμία (με φυσιολογικά επίπεδα ιονισμένου), ενώ σε περιπτώσεις διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, σε βαριά πάσχοντες, στη ΧΝΝ και σε νόσους των παραθυρεοειδών αδένων μπορεί να είναι φυσιολογικό το ολικό, αλλά διαταραγμένο το ιονισμένο ασβέστιο

- Ο άμεσος προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου υπερέχει του υπολογιζόμενου (διορθωμένου), ειδικά σε ασθενείς που είναι βαριά πάσχοντες, με σοβαρή ΧΝΝ, υπερπαραθυρεοειδισμό ή υπερασβεσταιμία σε έδαφος κακοήθειας

- Σε περίπτωση της αλκαλαιμίας, η αύξηση του εξωκυττάριου pH οδηγεί στην αποδέσμευση των κατιόντων υδρογόνου από την αλβουμίνη, ως αντιρρόπηση στη μεταβολή του pH, ενώ σε περίπτωση οξυαιμίας συμβαίνει το αντίστροφο. Οι μεταβολές αυτές συνήθως δε συνοδεύονται από μεταβολή στην τιμή του ολικού ασβεστίου

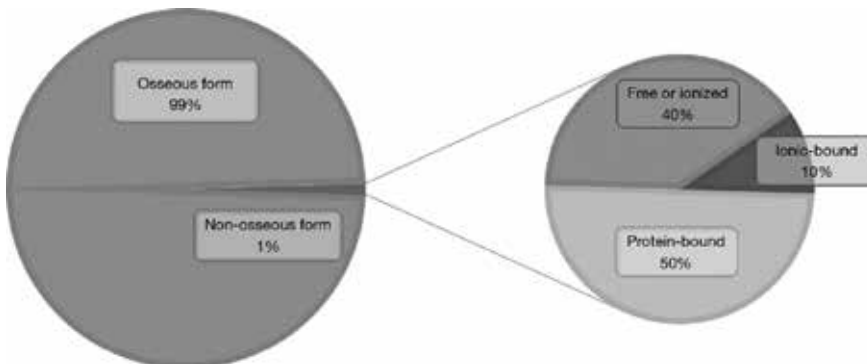
- Οι διαταραχές ασβεστίου είναι συμπτωματικές σε περιπτώσεις που μεταβάλλεται το ιονισμένο ασβέστιο και περιλαμβάνουν νευρολογική σημειολογία, ψυχιατρικές και γαστρεντερικές διαταραχές, καθώς και ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις. Η βαρύτητα της συμπτωματολογίας εξαρτάται από το βαθμό της υπερ- και υπ-ασβεσταιμίας, τη χρονιότητα και το ρυθμό εγκατάστασης της διαταραχής. Η δε θεραπεία περιλαμβάνει τη διόρθωση της ηλεκτρολυτικής διαταραχής και την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου/αιτιολογίας

- Στις περιπτώσεις ταυτόχρονης διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας προτείνεται η χρήση των θεραπευτικών μέσων με βάση τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας, λαμβάνοντας υπόψιν τις επικείμενες μεταβολές κατά τη διόρθωση της οξεοβασικής διαταραχής

- Οι διαταραχές του ασβεστίου σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών (όπως σε βαριά πάσχοντες, ασθενείς με ΧΝΝ και διαταραχές των παραθυρεοειδών, σε περιπτώσεις υπεραερισμού κ.ά) μπορεί να υποδιαγιγνώσκονται. Απαιτείται αυξημένη ευαισθησία για την έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία των ασθενών αυτών

1. Εισαγωγή

Το ολικό ασβέστιο του οργανισμού (tCa) υπολογίζεται στα 1.000-1.200 mg. Από αυτά, το 99% περιέχεται στο σκελετό, ενώ το υπόλοιπο 1% βρίσκεται στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο. Περίπου το 1% του ασβεστίου του σκελετού είναι ελεύθερο για ανταλλαγή με το ασβέστιο του εξωκυττάριου χώρου, με αποτέλεσμα τον στενό έλεγχο των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό (ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο)⁽¹⁾. Το ενδοκυττάριο ασβέστιο είναι καθοριστικός ρυθμιστής ποικίλων κυτταρικών λειτουργιών, όπως η μυική σύσπαση, η σηματοδότηση (signaling), η έκκριση ορμονών, ο μεταβολισμός του γλυκογόνου και η κυτταρική διαίρεση (πολλαπλασιασμός). Το εξωκυττάριο ασβέστιο διασφαλίζει τη σταθερή προσφορά ασβεστίου ενδοκυττάρια και επιπλέον, παίζει σημαντικό ρόλο στον καταρράκτη της πήξης και τη σταθερότητα των μεμβρανών^(2,4).



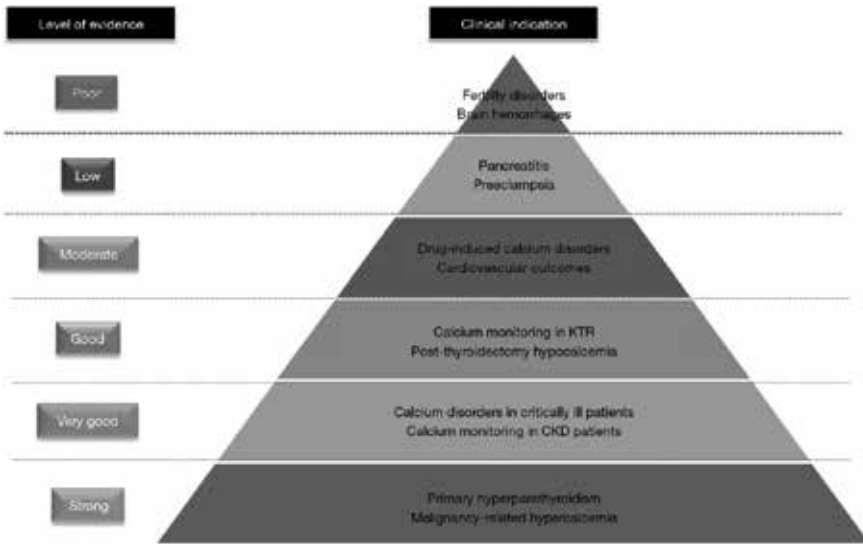
Body repartition of the different calcium forms

Hamroun A, Pekar JD, Lionet A, Ghulam A, Maboudou P, Mercier A, Brousseau T, Grzych G, Glowacki F. Ionized calcium: analytical challenges and clinical relevance. J Lab Precis Med 2020;5:22.⁽¹³⁾

Το tCa αποτελείται από τα διαλυτά και τα μη διαλυτά κλάσματα. Το 30-55% του ασβεστίου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (κυρίως αλβουμίνη και σε μικρότερο βαθμό σφαιρίνες), ενώ το 10-15% αποτελείται από διαλυτά ιονικά συμπλέγματα (ionic complexes) με διττανθρακικά, κιτρικά, φωσφορικά, θειικά κ.ά. Τέλος, το υπόλοιπο αποτελείται από ελεύθερο ιονισμένο ασβέστιο, το οποίο είναι η βιολογικά ενεργός μορφή του⁽²⁾. Παρότι το «ελεύθερο» ασβέστιο είναι πιο δόκιμος όρος και πλήθος βιβλιογραφικών δεδομένων έχουν αναφερθεί σ' αυτό, ο όρος «ιονισμένο» έχει επικρατήσει στην καθημερινή πρακτική για την περιγραφή της ενεργού μορφής του, οπότε-για την οικονομία της συζήτησης-στο παρόν κείμενο το βιολογικά ενεργό ασβέστιο θα αναφέρεται ως «ιονισμένο».

Η διακύμανση της τιμής της συγκέντρωσης του ολικού ασβεστίου σχετίζεται με τις διακυμάνσεις της αλβουμίνης, καθώς και με το βαθμό ενυδάτωσης του οργανισμού. Επιπλέον, σε περιπτώσεις διαταραχής των επιπέδων της αλβουμίνης (υπαλβουμιναιμία και υπεραλβουμιναιμία) ή πολλαπλού μυελώματος μπορεί να υπάρχει ψευδοϋπερασβεστιαϊμία ή ψευδοϋπασβεστιαϊμία (φυσιολογικά επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου παρά τις διαταραχές στον προσδιορισμό του ολικού). Από την άλλη, σε περιπτώσεις διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, σε βαριά πάσχοντες, στη ΧΝΝ καθώς και σε νόσους των παραθυρεοειδών αδένων μπορεί να είναι φυσιολογικό το ολικό, αλλά διαταραγμένο το ιονισμένο ασβέστιο⁽³⁾. Επομένως, πολλές φορές το ολικό ασβέστιο μπορεί να αποτελέσει παράγοντα σύγχυσης, καθώς μπορεί να υπάρξει διακύμανση της τιμής του χωρίς αυτή να επηρε-

άζει την τιμή του ιονισμένου (ενεργού) ασβεστίου. Τις τελευταίες 10ετίες έχουν περιγραφεί διάφορες εξισώσεις για τον υπολογισμό του ιονισμένου ασβεστίου με βάση την αλβουμίνη ή/και το pH, αλλά δεν έχει προκύψει κάποια που να μπορεί να έχει καθολική εφαρμογή. Αντίθετα, πολλές βιβλιογραφικές αναφορές έδειξαν ότι ο άμεσος προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου υπερέχει του υπολογιζόμενου (διορθωμένου), ειδικά σε ασθενείς που είναι βαριά πάσχοντες, με σοβαρή ΧΝΝ, υπερπαραθυρεοειδισμό ή υπερασβεστιαμία σε έδαφος κακοήθειας^(5,6,7,8).



Clinical usefulness of ionized calcium measurement, based on level of evidence.

Hamroun A, Pekar JD, Lionet A, Ghulam A, Maboudou P, Mercier A, Brousseau T, Grzych G, Glowacki F. Ionized calcium: analytical challenges and clinical relevance. J Lab Precis Med 2020; 5: 22⁽¹⁴⁾

Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου είναι πολύ σημαντικός για την εκτίμηση των ασθενών.

2. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας και οι επιπτώσεις τους στο ιονισμένο ασβέστιο

Τις τελευταίες 10ετίες έχει διεξαχθεί πληθώρα μελετών που καταδεικνύουν τη συσχέτιση του pH με τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου. Είναι, πλέον, γνωστό ότι οι μεταβολές του pH (οξείες ή χρόνιες) επηρεάζουν

τα επίπεδα του βιολογικά ενεργού ασβεστίου, καθώς τα ιόντα υδρογόνου ανταγωνίζονται το ασβέστιο στις θέσεις σύνδεσης με την αλβουμίνη και με άλλες πρωτεΐνες⁽⁹⁾. Έτσι, στην περίπτωση της αλκαλαιμίας, η αύξηση του εξωκυττάριου pH οδηγεί στην αποδέσμευση των κατιόντων υδρογόνου από την αλβουμίνη, ως αντιρρόπηση στη μεταβολή του pH. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη σύνδεση των ιόντων ασβεστίου με την αλβουμίνη, με επακόλουθη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό. Η μείωση αυτή υπολογίζεται στα 0,16 mg/dl (0,04 mmol/L ή 0,08 mEq/L) για κάθε αύξηση του pH κατά 0,1. Αντίθετα, στην περίπτωση της οξυαιμίας, αυξάνεται η σύνδεση των κατιόντων υδρογόνου με την αλβουμίνη, με αποτέλεσμα τη μείωση του συνδεδεμένου με αυτή ασβεστίου (καθώς το ιονισμένο και τα κατιόντα υδρογόνου ανταγωνίζονται για τις θέσεις σύνδεσης με την αλβουμίνη) και άρα την αύξηση του ιονισμένου ασβεστίου στην ορό.

Αξίζει να αναφερθεί η μελέτη των Gaiter και συν.⁽¹¹⁾, η οποία απέδειξε ότι η μεταβολή του ιονισμένου ασβεστίου είναι μεγαλύτερη στις μεταβολικές οξεοβασικές διαταραχές. Αυτό πιθανότερα σχετίζεται με τις αντίστοιχες μεταβολές στα επίπεδα των διττανθρακικών, με τα οποία συνδέεται το ιονισμένο («μη ελεύθερο») ασβέστιο⁽⁹⁾.

Οι μεταβολές αυτές (ιδιαίτερα οι οξείες) δε συνοδεύονται απαραίτητα από μεταβολή στην τιμή του ολικού ασβεστίου, οπότε σε περιπτώσεις που υπάρχει διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου και όχι, μόνο, του ολικού, καθώς, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι εξισώσεις υπολογισμού του δεν έχουν αποδείξει την εγκυρότητά τους.

2.1. Περιπτώσεις διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας και ιονισμένο ασβέστιο

2.1.1. Αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

Οξεία αναπνευστική αλκάλωση Σε περιπτώσεις υπεραερισμού, παρότι το ολικό ασβέστιο είναι εντός φυσιολογικών ορίων, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτωματολογία υπασβεστιαμίας, όπως κράμπες, παραισθησίες, τετανία και σπασμούς, σε έδαφος οξείας μείωσης του ιονισμένου ασβεστίου.

Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση Σ' αυτή την περίπτωση η μείωση του ιονισμένου ασβεστίου δε φαίνεται να σχετίζεται με την αυξημένη σύνδεσή

του με την αλβουμίνη, καθώς η νεφρική αντιρρόπηση οδηγεί στη μείωση των διττανθρακικών του ορού, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της αλκαλαιμίας. Η μελέτη των Krapf και συν.⁽¹⁰⁾ για τις επιπτώσεις της χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης στα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου κατέληξε ότι η παρατεταμένη αναπνευστική αλκάλωση οδηγεί σε υπερφωσφαταιμία και υπασβεστιαϊμία και μειωμένη νεφρική αποβολή του νεφρογενούς cAMP. Από την άλλη, διαπιστώθηκαν σταθερά επίπεδα της sPTH, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η χρόνια υποκαπνία οδηγεί σε νεφρική αντίσταση στην PTH, άρα σε ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό (με παρατηρούμενη υπερασβεστιουρία). Επιπλέον, η μη ανταπόκριση των παραθυρεοειδών αδένων στην εμμένουσα υπασβεστιαϊμία αντικατοπτρίζει πιθανά την επίδραση της αναπνευστικής αυτής διαταραχής στον αδένα, με άμεσο τρόπο, άρα σχετικό υποπαραθυρεοειδισμό.

Αναπνευστική οξέωση Αντίστροφα με τις περιπτώσεις της αναπνευστικής αλκάλωσης, η οξυαιμία μπορεί να οδηγήσει στη σύνδεση των κατιόντων υδρογόνου με την αλβουμίνη και στην αύξηση του ιονισμένου ασβεστίου.

2.1.2. Μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

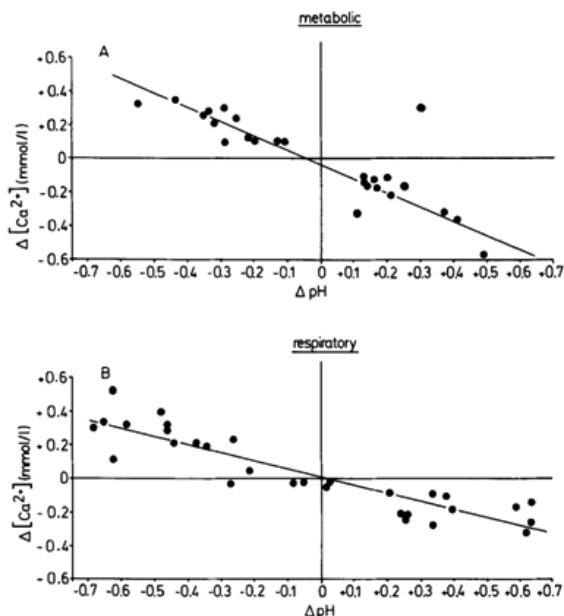
Μεταβολική οξέωση Σε περιπτώσεις χρόνιας μεταβολικής οξέωσης σε έδαφος ΧΝΝ συνυπάρχει υπασβεστιαϊμία, λόγω της μειωμένης παραγωγής και δραστηριότητας της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ καθώς και λόγω της υπερφωσφαταιμίας (μειωμένη αποβολή φωσφόρου από τα ούρα). Ο προσδιορισμός του ολικού ασβεστίου σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να μην ανταποκρίνεται στα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο υπασβεστιαϊμίας σε περιπτώσεις χορήγησης διττανθρακικών για την αντιμετώπιση της χρόνιας οξέωσης^(12,13,14).

Αντίθετα, στη μελέτη των Vanrenterghem και συν.⁽¹⁵⁾ αποδείχτηκε ότι τα επίπεδα του ολικού ασβεστίου ως διαγνωστικό εργαλείο της υπερασβεστιαϊμίας μπορεί να υποεκτιμήσουν την επίπτωση αυτής σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και εμμένοντα υπερπαραθυρεοειδισμό.

Στη μελέτη των Cooper και συν.⁽¹⁶⁾ διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του ιονισμένου ασβεστίου και της αύξησης των επιπέδων του γαλακτικού οξέος στο αίμα, σε βαριά πάσχοντες ασθενείς με συνοδό γαλακτική οξέωση. Παρά την παρουσία πολλαπλών παραγόντων που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου, είναι

πιθανό στις παραπάνω περιπτώσεις να παίζει σημαντικό ρόλο η σύνδεση του ασβεστίου με το γαλακτικό.

Μεταβολική αλκάλωση Όπως σημειώνεται και παραπάνω, η μεταβολή του ιονισμένου ασβεστίου σε περιπτώσεις μεταβολικής αλκάλωσης είναι μεγαλύτερη από τις περιπτώσεις αναπνευστικής αλκάλωσης. Αυτό πιθανότερα οφείλεται στην αθροιστική επίδραση της σύνδεσης του ασβεστίου με την αλβουμίνη και τα διπτανθρακικά, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου⁽⁹⁾.



HANS OBERLEITHNER, RAINER GREGER* & FLORIAN LANG, *The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat*, *European Journal of Clinical Investigation* (1982) 12,451-455

3. Διάγνωση και διαχείριση διαταραχών ασβεστίου

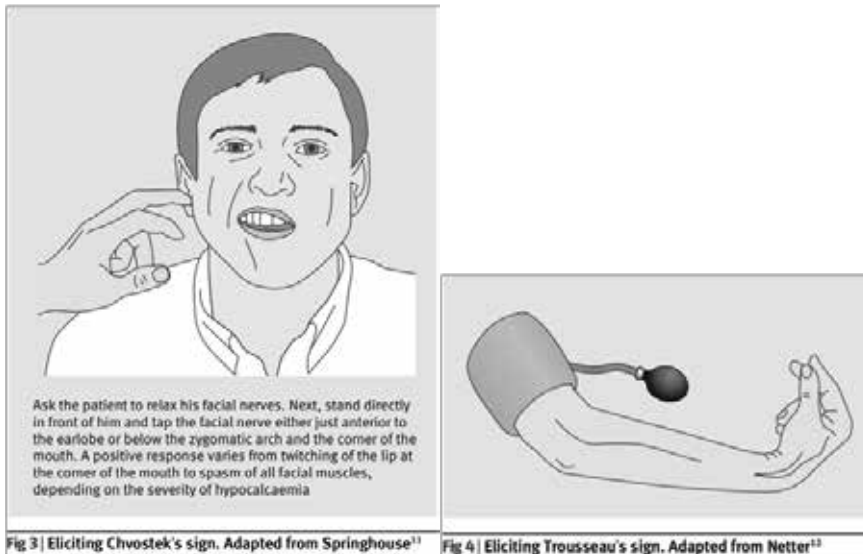
3.1. Υπασβεσταιμία

Σε περίπτωση υπασβεσταιμίας ο ασθενής μπορεί να είναι ασυμπτωματικός ή να παρουσιάζει ήπια έως βαριά συμπτωματολογία, ανάλογα με τη βαρύτητα της διαταραχής, την ταχύτητα εγκατάστασης και τη χρονιότητά της. Η κλινική εξέταση και το ιστορικό των ασθενών πρέπει, αρχικά, να εστι-

άζει στην αναγνώριση εγκατεστημένης ή προκλητής συμπτωματολογίας. Κατόπιν, στη διερεύνηση της αιτιολογίας της υπασβεστιαϊμίας (πρόσφατο χειρουργείο στον τράχηλο, διαταραχές παραθυρεοειδών αδένων, οικογενειακό ιστορικό, ιστορικό νεφροπάθειας, ψυχιατρικό ιστορικό κ.ά). Τέλος, απαραίτητος είναι ο προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου, ειδικά σε περιπτώσεις που τίθεται υποψία διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας, σε βαριά πάσχοντες ή σε γνωστή νόσο των παραθυρεοειδών αδένων.

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν τα εξής:

- σπασμούς → συνήθως σε πολύ βαριά υπασβεστιαϊμία, που μπορεί να είναι η μόνη ένδειξη ή μέρος πλειάδας συμπτωμάτων,
- τετανία → συνήθως εμφανίζεται σε περιπτώσεις ταχείας μείωσης του ιονισμένου ασβεστίου και βασικά είναι παρούσα (και περισσότερο απειλητική) σε περιπτώσεις μείωσης του ιονισμένου ασβεστίου σε έδαφος οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης,
- παραισθησίες → περιστοματικά ή στα άκρα,
- ψυχιατρικές διαταραχές → άγχος, κατάθλιψη ή συναισθηματική διαταραχή (συνήθως σε περιπτώσεις χρόνιας υπασβεστιαϊμίας),
- σημείο Trousseau → σπασμός καρπού ή «χέρι μαιευτήρα» που εμφανίζεται μετά από αύξηση της πίεσης στην περιχειρίδα πάνω από τη συστολική πίεση (για 3 λεπτά) και αντικατοπτρίζει αυξημένη νευρομυϊκή διεγερσιμότητα,
- σημείο Chvostek → ακόμη μία ένδειξη αυξημένης νευρομυϊκής διεγερσης, το οποίο προκύπτει μετά από την πλήξη του προσωπικού νεύρου (μπροστά από το αυτί), με επακόλουθη μυϊκή σύσπαση των σύστοιχων μυών του προσώπου και
- παράταση QTc → σε περιπτώσεις βαριάς υπασβεστιαϊμίας μπορεί να εξελιχθεί σε Torsades de pointes.



Mark S Cooper, Neil J L Gittoes, *Diagnosis and management of hypocalcaemia*, *BMJ* 2008;336:1298-302 doi:10.1136/bmj.39582.589433.BE

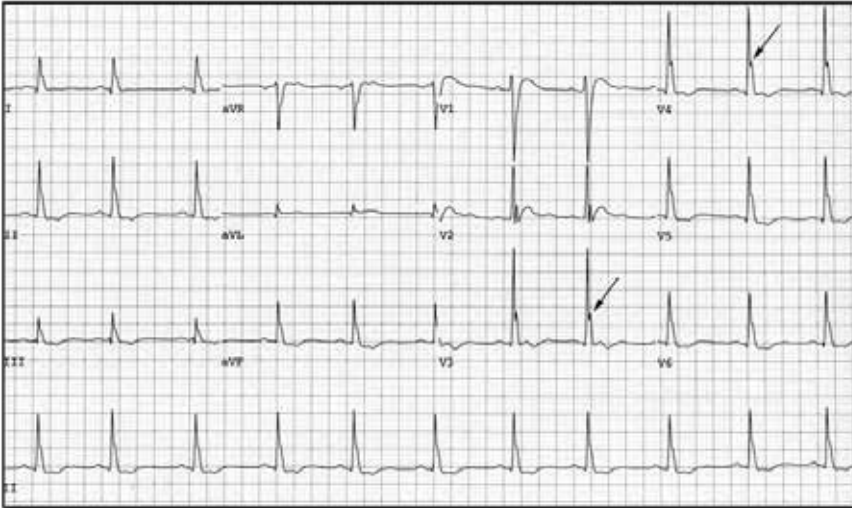
3.2. Υπερασβεστιαμία

Η βαρύτητα της συμπτωματολογίας σε περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας σχετίζεται με τη βαρύτητα της διαταραχής, την ταχύτητα εγκατάστασης και τη χρονιότητά της. Η λήψη του ιστορικού και η κλινική εξέταση πρέπει να εστιάζει στην υποκείμενη συμπτωματολογία και τη διερεύνηση της αιτιολογίας. Και στην περίπτωση της υπερασβεστιαμίας (αυξημένο ολικό ασβέστιο), απαραίτητος είναι ο προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου.

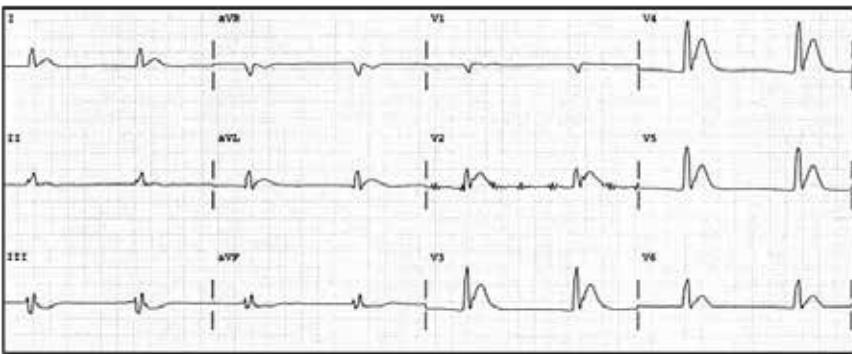
Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν τα εξής:

- νευροψυχιατρικές διαταραχές → αγχώδης νεύρωση, κατάθλιψη, γνωσιακές δυσλειτουργίες και σε βαρύτερες περιπτώσεις (tCa >14 mg/dl) μπορεί να εξελιχθεί σε σύγχυση, λήθαργο, βραδυψυχισμό ή και κώμα,
- γαστρεντερικές διαταραχές → ανορεξία, ναυτία, δυσκοιλιότητα (λόγω μειωμένου μυϊκού τόνου ή/και διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος),
- νεφρική δυσλειτουργία → πολυουρία, πολυδιψία, νεφρογενής άποιος διαβήτης, νεφρολιθίαση/νεφρασβέστωση, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας και

- καρδιαγγειακό → βράχυνση διαστήματος QT, επιπέδωση ή αναστροφή κύματος T, μικρή παράταση συμπλέγματος QRS και PR, ανάσπαση διαστήματος ST, παρουσία J κύματος, βραδυκαρδία και υπέρταση.



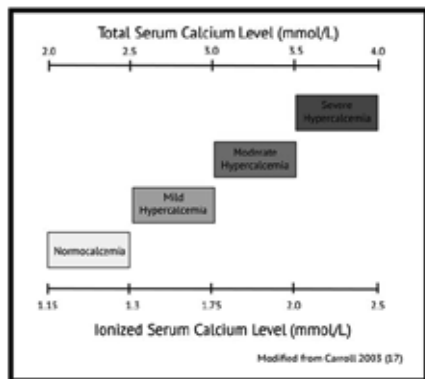
Κύμα J (βέλη) σε ασθενή με υπερασβεσταιμία



Βράχυνση QT διαστήματος σε ασθενή με υπερασβεσταιμία

4. Θεραπεία διαταραχών ασβεστίου

4.1. Υπερασβεστιαμία



| Treatment of hypercalcemia in adults | | | |
|--------------------------------------|--|-----------------|---|
| Intervention | Mode of action | Onset of action | Duration of action |
| Isotonic saline hydration | Restores intravascular volume Increases urinary calcium excretion | Hours | During infusion |
| Calcitonin | Inhibits bone resorption via interference with osteoclast function Promotes urinary calcium excretion | 4 to 6 hours | 48 hours* |
| Bisphosphonates | Inhibit bone resorption via interference with osteoclast recruitment and function | 24 to 72 hours | 2 to 4 weeks |
| Loop diuretics† | Increase urinary calcium excretion via inhibition of calcium reabsorption in the loop of Henle | Hours | During therapy |
| Glucocorticoids | Decrease intestinal calcium absorption Decrease 1,25-dihydroxyvitamin D production by activated mononuclear cells in patients with granulomatous diseases or lymphoma | 2 to 5 days | Variable duration of effect (days to weeks) |
| Denosumab | Inhibits bone resorption via inhibition of RANKL | 4 to 10 days | 4 to 15 weeks |
| Calcimimetics | Calcium-sensing receptor agonists, reduces PTH [parathyroid carcinoma, secondary hyperparathyroidism in CKD] | 2 to 3 days | During therapy |
| Dialysis | Removes calcium, a low or no calcium dialysate should be used | Hours | Reduction of calcium during dialysis |

RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; PTH: parathyroid hormone; CKD: chronic kidney disease.

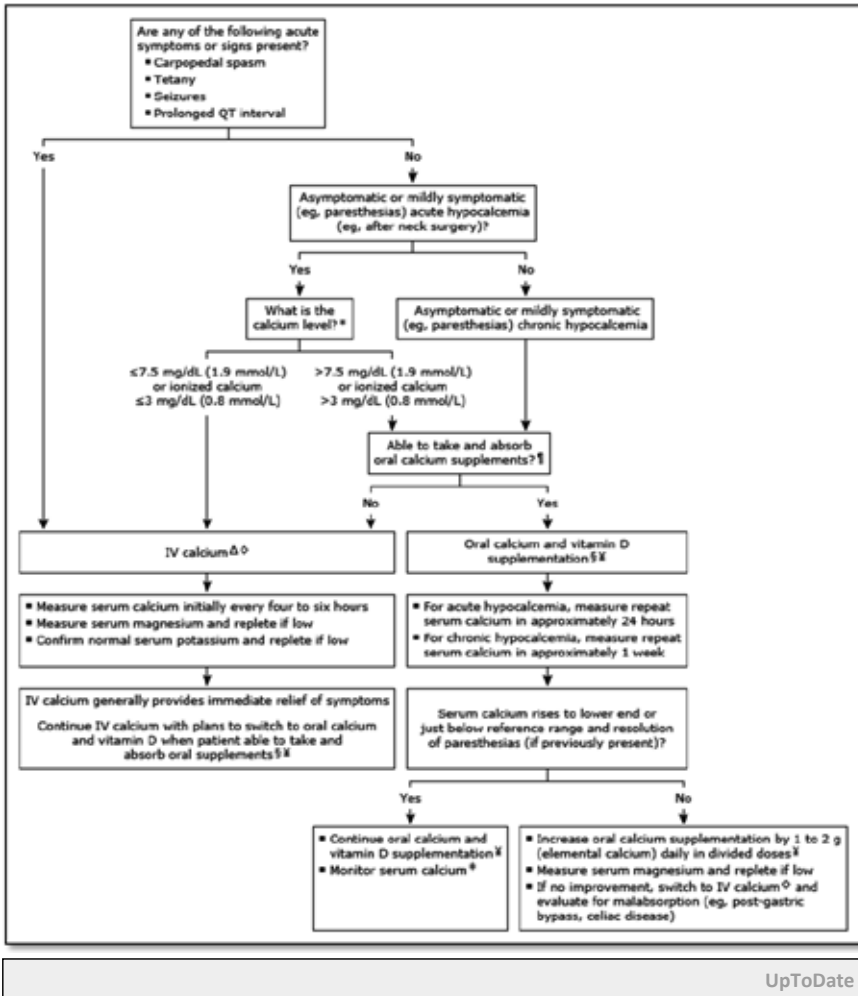
* The efficacy of calcitonin is limited to the first 48 hours, even with repeated doses, due to the development of tachyphylaxis.

† Loop diuretics should not be used routinely. However, in patients with renal insufficiency or heart failure, judicious use of loop diuretics may be required to prevent fluid overload during saline hydration.

Data from: Slatopolsky E, Dinarello CA. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (5th edn). American Society of Bone and Mineral Research 2006; 176.

UpToDate

4.2. Υπασβεσταιμία



4.3. Θεραπεία διαταραχών ιονισμένου ασβεστίου σε περιπτώσεις διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας

Παραπάνω παρουσιάστηκαν οι αλγόριθμοι θεραπείας σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και υπασβεσταιμία. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με συνυπάρχουσα διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας χρήζουν εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης, που θα εστιάζει όχι μόνο στην αντιμετώπιση της υπερ- ή υπ-ασβεσταιμίας, αλλά και της υποκειμένης οξεοβασικής διαταραχής.

Οξεία αναπνευστική αλκάλωση Όπως περιγράφεται παραπάνω, η οξεία αναπνευστική αλκάλωση προκαλεί οξεία μείωση του ιονισμένου ασβεστίου λόγω της δέσμευσής του με την αλβουμίνη (μετά την αποδέσμευση των κατιόντων υδρογόνου), με-συχνά-θορυβώδη συμπτωματολογία, εξαιτίας της αιφνίδιας εγκατάστασης, με συχνά παρατηρούμενη τετανία⁽⁹⁾. Δεν είναι λίγα τα περιστατικά συμπτωματικής υπασβεστιαϊμίας σε έδαφος υπεραερισμού (λ.χ. λόγω κρίσης πανικού), ενώ από τη βιβλιογραφία περιγράφονται περιπτώσεις οξείας υπασβεστιαϊμίας/αναπνευστικής αλκάλωσης ακόμη και κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων^(17,18,19).

Σε ασθενείς, λοιπόν, με συμπτωματική υπασβεστιαϊμία/αναπνευστική αλκάλωση είναι απαραίτητο να αντιμετωπίζονται και οι δύο διαταραχές: αντιμετώπιση του υπεραερισμού (σε καταστάσεις ψυχολογικού stress προσπάθεια εφησυχασμού του ασθενούς ή/και χορήγηση κατασταλτικών/αγχολυτικών) και ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου εφ' όσον κρίνεται απαραίτητο (σοβαρή συμπτωματολογία ή εμμένων υπεραερισμός). Προτιμάται η χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου αντί του χλωριούχου, καθώς το δεύτερο μπορεί να προκαλέσει ιστική βλάβη σε περίπτωση εξαγγείωσης.

Αναπνευστική οξέωση Οι περιπτώσεις σοβαρής υπερασβεστιαϊμίας σε έδαφος αναπνευστικής οξέωσης δε φαίνεται να είναι συχνές και δε συνοδεύονται από σοβαρή συμπτωματολογία, εκτός κι αν συνυπάρχει άλλης αιτιολογίας υποκείμενη υπερασβεστιαϊμία. Συστήνεται η αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας με βάση τη βαρύτητά της (όπως περιγράφει ο παραπάνω αλγόριθμος).

Μεταβολική οξέωση

- *Ασθενείς με ΧΝΝ και υπασβεστιαϊμία*: αναφέρθηκε και παραπάνω ότι σ' αυτούς τους ασθενείς συνυπάρχει υπασβεστιαϊμία, λόγω της μειωμένης παραγωγής και δραστηριότητας της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ καθώς και λόγω της υπερφωσφαταιμίας (μειωμένη αποβολή φωσφόρου στα ούρα)^(12,13,14). Με βάση τις οδηγίες των K/DIGO συστήνεται διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης, καθώς έχει αποδειχτεί ότι συμβάλει στη βελτίωση της νεφρικής επιβίωσης, καθώς και στην οστική νόσο των μετάλλων της ΧΝΝ⁽²⁰⁾. Με τη βελτίωση της οξέωσης, όμως, αναμένεται περαιτέρω μείωση του ιονισμένου ασβεστίου (όσο το pH αυξάνεται), με κίνδυνο την εμφάνιση συμπτωματικής υπασβεστιαϊμίας. Συστήνεται, λοιπόν, στενή παρακολούθηση του ιονισμένου ασβεστίου και χορήγηση per Os αναπλήρωση επί μειωμένων επιπέδων.

- *Ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού:* Στη μελέτη των Vanrenterghem και συν.⁽¹⁵⁾ προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του ολικού και του ιονισμένου ασβεστίου σε 268 μεταμοσχευμένους ασθενείς. Από αυτούς, το 58,6% διαγνώστηκε με υπερασβεστιαμία ($iCa > 1,29$ mmol/L) στους 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, με το ποσοστό αυτό να ανέρχεται στο 44,8% ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση. Αντίθετα, ο προσδιορισμός του ολικού ασβεστίου είχε μικρότερη ευαισθησία στη διάγνωση της υπερασβεστιαμίας ($tCa > 10,3$ mg/dl), με 20,3% και 24,2% στους μήνες 3 και 12, αντίστοιχα. Επιπλέον, το 48,1% και το 37,3% των ασθενών εμφάνιζε μεταβολική οξέωση στους μήνες 3 και 12, αντίστοιχα. Επομένως, για τη διάγνωση της υπερασβεστιαμίας στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη θεραπεία της οξέωσης (με χορήγηση διττανθρακικών) και του υπερπαραθυρεοειδισμού που συχνά συνυπάρχει (τριτοπαθής, με χορήγηση ασβεστοιμιμητικών). Επί σοβαρής υπερασβεστιαμίας (με συνοδό αφυδάτωση ή/και οξεία νεφρική βλάβη) συστήνεται η χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων για την αποκατάσταση της ευογκαιμίας του ασθενούς, διακοπή φαρμάκων που μπορεί να αυξήσουν την πρόσληψη ή επαναρόφηση ασβεστίου και τα λοιπά μέτρα που περιγράφονται στον αλγόριθμο παραπάνω.

Μεταβολική αλκάλωση Οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση είναι πιθανό να εμφανίσουν σοβαρότερη υπασβεστιαμία σε σχέση με εκείνους με αναπνευστική αλκάλωση, λόγω της σύνδεσης των ελεύθερων ιόντων ασβεστίου στην αλβουμίνη, αλλά και με τα διττανθρακικά. Το εργαστηριακό αυτό εύρημα, όμως, δε σχετίζεται τόσο συχνά με την εμφάνιση τετανίας, όσο σε περιπτώσεις αναπνευστικής αλκάλωσης⁽⁹⁾. Στις περιπτώσεις με σοβαρή συμπτωματολογία συστήνεται η αντιμετώπιση της υπασβεστιαμίας με ενδοφλέβια αποκατάσταση, αλλά και προσπάθεια αντιμετώπισης της αλκάλωσης. Με την αντιμετώπιση της αλκαλαιμίας και τη σταδιακή μείωση του pH αναμένεται αύξηση του ιονισμένου ασβεστίου, οπότε είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των επιπέδων του. Επιπλέον, για την αποφυγή της υπερασβεστιαμίας κατά τη διάρκεια της βελτίωσης της αλκαλαιμίας, είναι απαραίτητη η προσεκτική χορήγηση ασβεστίου: συστηματική χορήγηση έως την ύφεση της συμπτωματολογίας και κατόπιν στενή παρακολούθηση και τροποποίηση της αγωγής με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.

5. Συμπέρασμα

Οι διαταραχές του ιονισμένου ασβεστίου συχνά υποδιαγιγνώσκονται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, ΧΝΝ και βαριά πάσχοντες. Στους παραπάνω ασθενείς, για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας και υπασβεστιαμίας είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός του ιονισμένου ασβεστίου και η εφαρμογή σωστής θεραπείας και παρακολούθησης.

6. Βιβλιογραφία

1. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(7): 1257-72. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(10): 1886-7.
2. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 Suppl 1: S23-30.
3. Calvi LM, Bushinsky DA. When is it appropriate to order an ionized calcium? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(7): 1257-60.
4. Brown EM. Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 1991; 71(2): 371-411.
5. Mir AA, Goyal B, Datta SK, Ikkurthi S, Pal A. Comparison between measured and calculated free calcium values at different serum albumin concentrations. *J Lab Physicians* 2016; 8(2): 71-6.
6. Hu ZD, Huang YL, Wang MY, Hu GJ, Han YQ. Predictive accuracy of serum total calcium for both critically high and critically low ionized calcium in critical illness. *J Clin Lab Anal* 2018; 32(9): e22589.
7. Pekar JD, Grzych G, Durand G, et al. Calcium state estimation by total calcium: the evidence to end the never-ending story. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(2): 222-231.
8. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, Croce MA, Brown RO. Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28(3): 133-41.
9. Oberleithner H, Greger R, Lang F. The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and

in vitro experiments in man and rat. *Eur J Clin Invest* 1982; 12(6): 451-5.

10. Krapf R, Jaeger P, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 1992; 42(3): 727-34.

11. Gaiter AM, Bonfant G, Manes M, Belfanti P, Alloatti S. Relation between blood pH and ionized calcium during acute metabolic alteration of the acid-base balance in vivo. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57(4): 317-23.

12. Movilli E, Zani R, Carli O, et al. Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: a prospective study. *Nephron* 2001; 87(3): 257-62.

13. Kaye M, Somerville PJ, Lowe G, Ketis M, Schneider W. Hypocalcemic tetany and metabolic alkalosis in a dialysis patient: an unusual event. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(3): 440-4.

14. Hamroun A, Pekar JD, Lionet A, et al. Ionized calcium: analytical challenges and clinical relevance. *J Lab Precis Med* 2020; 5: 22.

15. Evenepoel P, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Meijers BK, Vanrenterghem Y. Measuring total blood calcium displays a low sensitivity for the diagnosis of hypercalcemia in incident renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 (11): 2085-92.

16. Cooper DJ, Walley KR, Dodek PM, et al. Plasma ionized calcium and blood lactate concentrations are inversely associated in human lactic acidosis. *Intensive Care Med* 1992; 18: 286-289.

17. Thanvi A, Naithani U, Betkekar SA, Verma D, Dindor BK. Bilateral carpal spasm under spinal anaesthesia during abdominal hysterectomy: A case report. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(1): UD03-4.

18. Kumar N, S Podder, T Sinha, GD Puri, Acute hyperventilation leading to hypocalcaemia during spinal anaesthesia. *South African J Anaesth Analg* 2004.

19. Bansal T, Hooda S. Hyperventilation causing symptomatic hypocalcaemia during labour in a parturient, *Egypt J Anaesth* 2013; 29(4): 333-335.

20. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.

Ερωτήσεις

1. Ασθενής 22 ετών προσήλθε στο ΤΕΠ αιτιώμενη παραισθησίες άνω άκρων και περιστοματικά. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε αιμοδυναμικά σταθερή, ταχυπνοϊκή, με έντονη συναισθηματική φόρτιση. Κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης διαπιστώθηκε καρπικός σπασμός, ενώ κατά τη λήψη του ατομικού αναμνηστικού δεν αναφέρθηκαν υποκείμενες νόσοι. Τί διαταραχή αναμένεται στη μελέτη του αρτηριακού αίματος και του ιονισμένου ασβεστίου;

- α) Μεταβολική οξέωση και αυξημένο iCa ;
- β) Μεταβολική οξέωση και μειωμένο iCa ;
- γ) Αναπνευστική αλκάλωση και αυξημένο iCa ;
- δ) Αναπνευστική αλκάλωση και μειωμένο iCa ;
- ε) Αναπνευστική οξέωση και μειωμένο iCa ;

2. Ασθενής με ΧΝΝ σταδίου IV-A2 προσήλθε στο τακτικό νεφρολογικό ιατρείο για την προγραμματισμένη του εκτίμηση. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν εξής: $Na^+=142$ mEq/L, $K^+=5,2$ mEq/L, $tCa=9,5$ mg/dl, $Cl^-=105$ mEq/L, $HCO_3^-=17$ mEq/L. Ο θεράπων καρδιολόγος σύστησε έναρξη σόδας, με βάση την παραπάνω εργαστηριακή εικόνα. Ποια είναι η γνώμη σας;

- α) Σωστό;
- β) Λάθος;

3. Ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού προ 4μήνου προσήλθε στο ΤΕΠ λόγω χαμηλής ΑΠ, διαπιστωμένης σε μέτρηση στο σπίτι. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ότι ήταν αφυδατωμένος, χωρίς σημεία λοίμωξης. Ο ίδιος ανέφερε διακοπή του ασβεστιομιμητικού προ μηνός, με προσωπική επιλογή, λόγω γαστρεντερικών διαταραχών (ναυτία άμεσα μετά τη λήψη του ασβεστιομιμητικού, που υποχωρούσαν μετά από 2-3 ώρες αυτόματα). Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής: κρεατινίνη=1,8 mg/dl, ουρία=78 mg/dl, pH=7,32, φωσφόρος=1,5 mg/dl, $tCa=10$, mg/dl, $iCa=1,52$ mmol/L (με κρεατινίνη=1,5 mg/dl προ μηνός). Από τί έπασχε ο ασθενής;

- α) Υπερασβεστιαμία σε έδαφος τριτογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού με συνοδό μεταβολική οξέωση;
- β) Ψευδοϋπερασβεστιαμία σε έδαφος αφυδάτωσης;

- γ) Μεταβολική οξέωση σε έδαφος ΧΝΝ χωρίς ηλεκτρολυτικές διαταραχές;
 δ) Αφυδάτωση λόγω γαστρεντερικών διαταραχών σε έδαφος τοξικότητας του ασβεστιομιμητικού;

4. Τί θα συστήνατε στον παραπάνω ασθενή;

- α) Επανάραξη του ασβεστιομιμητικού;
 β) Χορήγηση κρυσταλλοειδών ισότονων διαλυμάτων και μείωση των ασβεστούχων τροφών;
 γ) Χορήγηση κρυσταλλοειδών ισότονων διαλυμάτων και, μετά την αποκατάσταση του όγκου, χορήγηση φουροσεμίδης και έναρξη σόδας συστηματικά, εφόσον εμμένει η μεταβολική οξέωση μετά τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας;
 δ) Χορήγηση κρυσταλλοειδών ισότονων διαλυμάτων και επανάραξη του καλσιμιμητικού με τροποποίηση των συνθηκών λήψης (μετά από σίπηση) και έναρξη σόδας συστηματικά, εφόσον εμμένει η μεταβολική οξέωση μετά τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας;

5. Γυναίκα 45 ετών υποβλήθηκε σε θεραπευτική απόξεση μήτρας λόγω ινομυωματώδους νόσου, με ραχιαία αναισθησία. Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου εμφάνισε αγχώδη διαταραχή με ταχύπνοια και σταδιακή εγκατάσταση τετανίας. Τί θα συστήνατε στους συναδέλφους αναισθησιολόγους;

- α) Χρήση μάσκας κλειστού τύπου και χορήγηση αγχολυτικών;
 β) Χορήγηση αγχολυτικού και διακοπή της επέμβασης;
 γ) Χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου, αγχολυτικού, ψυχολογική υποστήριξη της ασθενούς, χρήση μάσκας κλειστού τύπου και συνέχιση της επέμβασης μετά τη βελτίωση της συμπτωματολογίας;
 δ) Χορήγηση αγχολυτικού, ψυχολογική υποστήριξη της ασθενούς, χρήση μάσκας κλειστού τύπου και συνέχιση της επέμβασης μετά τη βελτίωση της συμπτωματολογίας;

Απαντήσεις

1. δ
2. β
3. α
4. δ
5. γ

Ηλεκτρολύτες και οξεοβασική ισορροπία

Καλιεντζίδου Μαρία,
Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΜΤΝ ΓΝ Καβάλας

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ιστορική αναδρομή
3. Η αίρεση του Stewart-Φυσικοχημικό μοντέλο
4. Κλινικές επιπτώσεις
5. Κλινικά παραδείγματα
6. Ανασκόπηση της ιατρικής βιβλιογραφίας-Μελέτες
7. Επίκριση
8. Επίλογος

Κύρια σημεία

- Κατιόντα όπως το Na^+ , το K^+ και το Ca^{2+} θεωρούνται ως βάσεις και ανιόντα όπως το Cl^- και τα PO_4^{3-} ως οξέα

- Το οξεοβασικό καθεστώς των σωματικών υγρών καθορίζεται από την ηλεκτρολυτική τους σύνθεση ειδικά του Na^+ και του Cl^-

- Μία μεταβολή στους ηλεκτρολύτες ή μία μεταβολή των διπτανθρακικών είναι καθοριστική για το οξεοβασικό καθεστώς

- Η ουσιαστική συμβολή της προσέγγισης του Stewart είναι ότι ενσωματώνει την οξεοβασική ισορροπία μέσα στο καθεστώς ισορροπίας του ύδατος και των ηλεκτρολυτών

- Οι μεταβολικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα μεταβολών της SID ή A_{TOT}

- Ελαττωμένη SID υποδεικνύει ελαττωμένο επίπεδο διπτανθρακικών και την παρουσία οξέωσης. Αντίστροφα αυξημένη SID υποδεικνύει αυξημένο επίπεδο διπτανθρακικών και παρουσία αλκάλωσης

- Τα κυριότερα μετρούμενα ασθενή οξέα του πλάσματος είναι η αλβουμίνη και τα φωσφωρικά, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε περιπτώσεις βαριά πασχόντων ασθενών

- Η παραδοσιακή προσέγγιση δεν εξηγεί το πως και γιατί συμβαίνει η υπερχλωραιμική οξέωση από την έγχυση σημαντικής ποσότητας ισότονου διαλύματος NaCl

- Αν χρησιμοποιείται ο τύπος του διορθωμένου χάσματος ανιόντων, τότε η παραδοσιακή προσέγγιση είναι εξίσου καλή με την Stewart στην αποκάλυψη υποβοσκουσών μεταβολικών διαταραχών

- Μ' αυτό το σκεπτικό η μέθοδος Stewart δεν έχει δείξει υπεροχή έναντι της παραδοσιακής

- Η προσέγγιση του Stewart δεν είναι με κανένα τρόπο το «άγιο δισκοπότηρο» των οξεοβασικών διαταραχών και οι οπαδοί της δεν μπορούν να ισχυριστούν ότι υπερέρχει έναντι των άλλων, παρόλα αυτά σίγουρα προσφέρει μία ολοκληρωμένη άποψη βασισμένη σ' ένα απλό αλλά θεμελιώδες υπόβαθρο

1. Εισαγωγή

Ο φυσικός κόσμος και οι μηχανισμοί που τον διέπουν βρίσκεται πάντοτε στο επίκεντρο της προσοχής της προσωκρατικής φιλοσοφίας. Ανοίγει ένα νέο πεδίο έρευνας στην ανθρώπινη εμπειρία, όπου κυρίαρχη είναι η έννοια της φύσης και εξετάζει με ένα νέο ορθολογικό τρόπο τη φυσική πραγματικότητα, χωρίς να ενδιαφέρεται για την εσωτερική φύση του ανθρώπου. Ο άνθρωπος αποτελεί αντικείμενο παρατήρησης, αντιμετωπίζεται ως βιολογικό ον, ως μέρος της φύσης, το οποίο διέπεται από την ίδια νομοτέλεια με τα άλλα φυσικά όντα. Δεν υπάρχει θέση για τους θεούς, οι οποίοι δεν απορρίπτονται ευθέως, αλλά γίνονται πλέον περιττοί, αφού δεν τους αναγνωρίζεται καμία δικαιοδοσία στη φυσική πραγματικότητα. Αν υπάρχει λοιπόν κάτι το θεϊκό στον κόσμο αυτό, δεν βρίσκεται έξω από τη φύση, αλλά είναι εγκόσμιο και είναι στοιχείο της ίδιας της φυσικής νομοτέλειας.

Το σύνολο των φυσικών μεταβολών, ο αέναος κύκλος της γέννησης και της φθοράς των πραγμάτων είναι το αντικείμενο της φιλοσοφικής αναζήτησης. Η φυσική μεταβολή υπάρχει «Τα πάντα ρει, μηδέποτε κατά τ'αυτό μένειν», (Ηράκλειτος) δεν είναι τίποτα άλλο από ανάμιξη και διαχωρισμός υλικών που υπάρχουν στο «αιώνιο και αμετάβλητο Ον» (Παρμενίδης). Η γέννηση ενός όντος είναι στην πραγματικότητα η ανάμιξη στοιχείων σε κάποια δεδομένη αναλογία και θάνατος είναι ο διαχωρισμός τους. Τα βασικά υλικά που παρατηρούμε στο περιβάλλον υπήρχαν και θα υπάρχουν πάντοτε. Τα πάντα δημιουργούνται από αναμειξίσεις παλαιότερων υλικών, μεταβάλλονται από ανασυνθέσεις αυτών των και διαλύονται από το διαχωρισμό τους. Κάθε σώμα λοιπόν αποτελεί στην πραγματικότητα ένα μίγμα που αποτελείται από πολλά μικροσκοπικά υλικά ποικίλης μορφής (Αναξαγόρας).

Η κοσμογονία η τάση δηλαδή να αναχθεί η γέννηση του κόσμου σε μία πρωταρχική δύναμη, σ' ένα πρωταρχικό στοιχείο ή υλικό αποτελεί ουσιαστική πλευρά της πρώιμης φιλοσοφικής σκέψης. Η φιλοσοφία γεννιέται όταν στο μυαλό των ανθρώπων δημιουργείται η πεποίθηση ότι πίσω από το φαινομενικό χάος των γεγονότων υπάρχει μία *κρυφή τάξη*, μία τάξη που προέρχεται από *απρόσωπες δυνάμεις*. Το νερό του Θαλή είναι μία τέτοια απρόσωπη δύναμη: το νερό αποτελεί την προϋπόθεση της ζωής: από το νερό γεννιούνται τα πάντα. Το νερό λοιπόν είναι η αρχή των πάντων, είναι

αυτό που ενυπάρχει σ' όλα τα πράγματα και διατηρείται σταθερό, ενώ όλα τα άλλα μεταβάλλονται.

Το νερό που αποτελεί το 70% του γήινου πλανήτη και το 60% του ανθρώπινου σώματος είναι η πρώτη «φιλοσοφική», αλλά και «φυσική» έννοια. Η ικανότητα να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου τον καθιστούν «παγκόσμιο διαλύτη», γιατί περισσότερα στοιχεία διαλύονται στο νερό από οποιοδήποτε άλλο χημικό μέσο. Τα βιολογικά υγρά συμπεριφέρονται ως υδατικά διαλύματα με ισχυρά ελεγχόμενες συγκεντρώσεις διαλυμένων στοιχείων, *τους ηλεκτρολύτες*. Παράλληλα αποτελεί την πηγή *παροχής H⁺* και OH⁻ σύμφωνα με την αμφίδρομη αντίδραση διάστασης του:



Κατά συνέπεια το νερό θα μπορούσε να αποτελεί το συνεκτικό κρίκο μεταξύ ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας.

2. Ιστορική αναδρομή

Ο όρος οξείδωση χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στην ιατρική ορολογία το 1898 σε συσχέτιση με περιγραφή διαβητικής κετοξέωσης⁽¹⁾. Ο όρος αλκάλωση χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 1922 από τον Άγγλο φυσιολόγο JS Haldane⁽²⁾. Το 1870 οι Νορβηγοί CM Guldberg και P Waage διατύπωσαν τον «νόμο δράσης των μαζών», τον οποίο ο Αμερικανός LJ Henderson⁽³⁾ χρησιμοποίησε για να εκφράσει την ισορροπία μεταξύ ανθρακικού οξέος/διπτανθρακικών το 1907 με τον μαθηματικό τύπο:

$$c\text{H}^+ = k(c\text{H}_2\text{CO}_3 / c\text{NaHCO}_3)$$

(όπου k είναι η σταθερά διαστάσεως)

Καθώς η συγκέντρωση των ελευθέρων H⁺ είναι τόσο χαμηλή ως 40x10⁻⁹ mol/L ο Dane SP Sorensen πρότεινε το 1909 τη χρήση λογαρίθμων για τόσο μικρά νούμερα, χρησιμοποιώντας ακόμη και αρνητική αξία, έτσι ώστε το νούμερο να γίνεται θετικό. Αυτή η αξία ονομάστηκε pH. Η φυσιολογική τιμή pH του αίματος είναι 7,40, που αντιστοιχεί στη συγκέντρωση 40x10⁻⁹ mol/L ή 40 nanomol/L ελευθέρων ιόντων H⁺. Γιατί να μη χρησιμοποιήσουμε λογαρίθμους για τις χαμηλές σταθερές ισορροπίας; Πρότεινε ο Dane KA

Hasselbalch⁽⁴⁾ το 1917. Αυτό εφαρμόστηκε και έτσι έγινε η εξίσωση του Henderson μετατράπηκε ως:

$$pH = pK + \log \left(\frac{cHCO_3^-}{Sx pCO_2} \right)$$

(όπου pK είναι ο αρνητικός λογάριθμος της σταθεράς ισορροπίας και S είναι ο παράγοντας μετάβασης για H₂CO₃ από mol/L στη μερική πίεση του pCO₂. Ο Dane E Warburg⁽⁵⁾ ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο εξίσωση των Henderson-Hasselbalch το 1922)

Μέχρι το 1923 δεν υπήρχε σαφής ορισμός του τι είναι οξύ και τι βάση. Στα 1890 ο A Arrhenius⁽⁶⁾ όρισε ως οξέα τα στοιχεία που δωρίζουν κατιόντα υδρογόνου στο διάλυμα και ως βάσεις τα στοιχεία που δωρίζουν ανιόντα υδροξυλίου στο διάλυμα. Η μοντέρνα εποχή των οξέων/βάσεων ξεκίνησε το 1910 με την υπόδειξη του Larworth⁽⁷⁾ ότι το υδρογόνο είναι το «Παγκόσμιο οξύ». Στα 1923 ο Δανός χημικός JN Bronsted⁽⁸⁾ διατύπωσε τη νέα του θεωρία για τα οξέα και τις βάσεις, η οποία κυριάρχησε στο πεδίο των οξέων/βάσεων από τότε. Τόσο ο Bronsted όσο και ο Άγγλος χημικός T Lowry⁽⁹⁾ πρότειναν ανεξάρτητα, τροποποίηση των ορισμών, διατηρώντας τη σχέση της απελευθέρωσης πρωτονίων για τα οξέα, αλλά παρέχοντας έναν ευρύτερο ορισμό στις βάσεις ως κάθε στοιχείο ικανό να δεσμεύει πρωτόνια. Το οξύ είναι μία ουσία η οποία σχηματίζει ιόντα H⁺ σε διαλύματα ή μ' άλλα λόγια το οξύ είναι δωρητής δότης πρωτονίων. Η βάση είναι δέκτης πρωτονίων.



Συνεπώς οι συγκεντρώσεις των ιόντων υδρογόνου έγιναν το κλειδί καθορισμού του επιπέδου οξύτητας και οι βάσεις υποβιβάστηκαν ως οι «καθρέπτες-σύντροφοι» των οξέων ως απλοί υποδοχείς.

Παράλληλα στη δεύτερη 10ετία του 20^{ου} Αιώνα ερευνητές όπως ο D Van Slyke και ο Peters βοηθούν στην εδραίωση της εστιασμένης στα διπτανθρακικά (bicarbonate-based) προσέγγισης των οξεοβασικών διαταραχών. Καθώς το κυρίαρχο μέρος του ολικού CO₂ σχηματίζεται από τα διπτανθρακικά και αυτά τα ιόντα «αποσβένουν» (buffer) τα ιόντα υδρογόνου, όρισε αργότερα το ολικό CO₂ ως εφεδρεία αλκάλειος. Μαζί με τον John P Peters το 1932 έγραψαν το κλασικό δίτομο «Quantitative Clinical Chemistry»⁽¹⁰⁾.

Στα 1940 οι Singer και Hasting⁽¹¹⁾ προσπαθώντας να ταυτοποιήσουν οξεοβασικές διαταραχές ανεξάρτητες από το διοξείδιο του άνθρακα, εισάγουν το σκεπτικό της ρυθμιστικής βάσης (buffer base BB) ως τη διαφορά μεταξύ όλων των κατιόντων (το ορίζουν ως ολική βάση) και όλων των ανιόντων (το ορίζουν ως ολικό οξύ). Με βάση αυτή τη θεωρία *κατιόντα όπως το νάτριο το κάλιο και το ασβέστιο θεωρούνται ως βάσεις και ανιόντα όπως το χλώριο και τα φωσφορικά ως οξέα και οι ηλεκτρολύτες ξαναμπαίνουν στο προσκήνιο ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας.*

Διάφοροι ερευνητές συμπεριλαμβανομένων και των Peters, Van Slyke παρόλο που αποδέχονταν την εξίσωση Henderson-Hasselbalch πίστευαν ότι μία πιο ολοκληρωμένη περιγραφή της οξεοβασικής ισορροπίας πρέπει να περιλαμβάνει τις συγκεντρώσεις όλων των κατιόντων και ανιόντων. Ήδη από την αρχή του 20^{ου} αιώνα ερευνητές όπως οι Naunyn και συν. υιοθετώντας την περιγραφή των κατιόντων να σχηματίζουν βάσεις και των ανιόντων να σχηματίζουν οξέα υποθέτουν ότι *το οξεοβασικό καθεστώς των σωματικών υγρών καθορίζεται από την ηλεκτρολυτική τους σύσταση ειδικά του Na^+ και του Cl^-* ⁽¹²⁾.

Ο Van Slyke ορισμός οξέος ήταν κυρίαρχος μέχρι το 1955. Η μετατόπιση της σκέψης στα μέσα του 1950 φαίνεται να ακολούθησε την επιθυμία για την κλινική χημεία να αγκαλιάσει τον μοντέρνο ορισμό οξέος των Bronsted Lawry. Χρησιμοποιώντας αυτόν τον ορισμό πολλοί φυσιολόγοι περιόρισαν το σκεπτικό τους στον έλεγχο των ιόντων υδρογόνου στα ασθενή οξέα και των συζευγμένων τους ανιόντων ειδικά των διπτανθρακικών. Εγκατέλειψαν τους ορισμούς του Cl^- ως οξέος και του Na^+ ως βάση ως παλιομοδίτικους και συγχυτικούς. Αισθάνθηκαν ότι η παλαιότερη προσέγγιση δεν έδωσε προσοχή στην αναγνώριση του κεντρικού και άμεσου ρόλου των ιόντων υδρογόνου. Θεώρησαν ότι υπήρχε ένας *μη επαρκής σύνδεσμος μεταξύ των ηλεκτρολυτών (όπως το Na^+ και το Cl^-) και των επαγόμενων μεταβολών των ιόντων υδρογόνου.*

Παρόλα αυτά οι οπαδοί της νέας Bronsted-Lawry θεωρίας δεν μπορούσαν να αποδείξουν ότι η προηγούμενη προσέγγιση ήταν λάθος. Η επικέντρωση στη συγκέντρωση διπτανθρακικών του πλάσματος και την εξίσωση Henderson-Hasselbalch ανέπτυξε την αρχή του ακόμα κυρίαρχου σκεπτικού, ότι τα διπτανθρακικά του πλάσματος δεν είναι μόνο δείκτης του οξεοβασικού καθεστώτος, αλλά επίσης και κύριος καθοριστής. *Μία μεταβολή στους ηλεκτρολύτες ή μία μεταβολή των διπτανθρακικών είναι καθοριστική*

για το οξεοβασικό καθεστώς; Αποτελεί την καρδιά της αντιπαράθεσης και το κυρίαρχο θέμα στα 1950 αλλά και μισό αιώνα αργότερα, σήμερα.

Γύρω στα 1960 οι Δανοί Astrup και Siggaard-Andersen's δημιουργούν τη λεγόμενη σχολή της «Κοπεγχάγης» με την εισαγωγή μεταβολικών παραμέτρων, όπως περίσσεια βάσης⁽¹³⁾.

Ως περίσσεια βάσης (BE=Base excess) μπορεί να οριστεί το ποσό του ισχυρού οξέος σε mmol/L, το οποίο πρέπει να προστεθεί σε δείγμα αίματος για να επιστρέψει το δείγμα σε pH=7,40 και η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στα 40 mmHg. Εάν το αίμα έχει pH=7,40 και μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα 40 mmHg τότε η περίσσεια βάσης θα είναι 0 mmol/L. Οι Schartz and Relman⁽¹⁴⁾ από τη Βοστόνη διαφώνησαν υποστηρίζοντας ότι η περίσσεια βάσης πλάσματος που προκύπτει από το αίμα in vitro είναι ανακριβής και ειδικότερα η BE δεν ήταν ανεξάρτητη της pCO₂ ειδικά σε περιπτώσεις υπερκαπνίας. *Υποστήριξαν ότι η συγκέντρωση διττανθρακικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μεταβολική παράμετρος.* Οι Siggaard-Andersen^(15,16) διαχειρίστηκαν αυτή τη διαφωνία υποθέτοντας τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στα 50 gr/L, ελαττώνοντας έτσι την προφανή ρυθμιστική ικανότητα του αίματος in vitro. Η επακόλουθη περίσσεια βάσης που εκτιμήθηκε είναι γνωστή ως «standard base excess (SBE)».

Η διαφωνία μεταξύ Δανών και Αμερικανών σχετικά με τη χρησιμότητα της περισσειας βάσης οδήγησε στην μεγάλη διατλαντική αντιπαράθεση⁽¹⁷⁾. Αντί της περισσειας βάσης οι Αμερικανοί πρόσφεραν τους έξι κανόνες δακτύλου, για διόρθωση μεταβολών της μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα ή τη συγκέντρωση διττανθρακικών σε διάφορες οξεοβασικές διαταραχές, που περιγράφουν την φυσιολογική αντιρρόπηση σε οξεοβασικές μεταβολές για την επίτευξη της οξεοβασικής ομοιόστασης. *Οι μεταβολές στο διοξείδιο του άνθρακα ή στη συγκέντρωση διττανθρακικών, θεωρήθηκαν ως μηχανισμοί μεταβολών του οξεοβασικού καθεστώτος.*

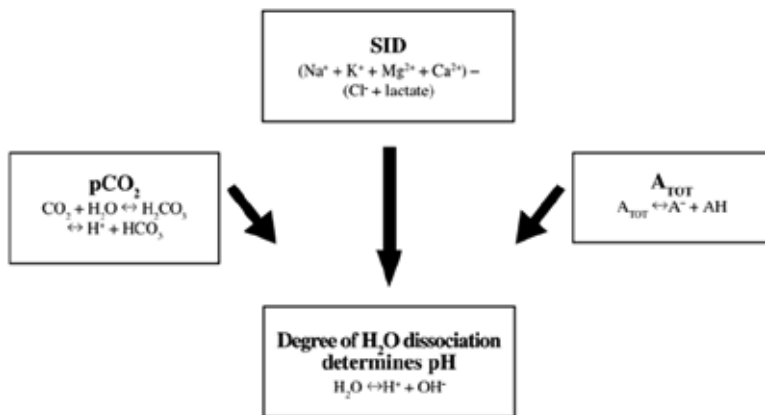
3. Η αίρεση του Stewart-Φυσικοχημικό μοντέλο

Καθηγητής ιατρικής, ο Καναδός Peter Stewart ήταν ένας αυθεντικός στοχαστής και ενθουσιώδης δάσκαλος, αλλά παράδοξα δημοσίευσε λίγα πάνω στο θέμα της οξεοβασικής ισορροπίας-ένα μικρό βιβλίο και δύο άρθρα σε περιοδικά⁽¹⁸⁾. Το σκεπτικό του άργησε αναγνώριση. Όταν πέθανε το 1993, δώδεκα έτη μετά την έκδοση του βιβλίου θα είχε μόλις αποκτήσει

μία μικρή υποψία της τελικής επίδρασης που έμελλε να ασκήσει το σκεπτικό του για την οξεοβασική ισορροπία.

Η ουσιαστική συμβολή της προσέγγισης του Stewart είναι ότι ενσωματώνει την οξεοβασική ισορροπία μέσα στο καθεστώς ισορροπίας του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Για τον Stewart ο τρόπος με τον οποίο αλληλεπιδρούν τα υγρά του οργανισμού για να αντισταθμίσουν τις οξεοβασικές διαταραχές γίνεται κύρια μέσω της ανταλλαγής ισχυρών ιόντων. Αναφέρει ότι σε κάθε δεδομένη στιγμή ακόμη και πολύ μικρές διαταραχές ισορροπίας φορτίων, αποκαθιστώνται στιγμιαία με την κατάλληλη μετατόπιση του σημείου ισορροπίας των αντιδράσεων διάστασης των ασθενών οξέων και του ύδατος και μία επαγόμενη μεταβολή του pH. Αυτές οι μεταβολές γίνονται με τέτοιο τρόπο που να ικανοποιούν τα βασικά αξιώματα (διατήρησης και δράσης των μαζών και της ηλεκτρικής ουδετερότητας). Προτείνει μία εντελώς διαφορετική συσχέτιση του pH, PCO_2 και HCO_3^- από εκείνη που εκφράζεται από την εξίσωση Henderson-Hasselbach. Παρόλο που βασίζεται σε παρόμοια αξιώματα με την παραδοσιακή προσέγγιση, η φυσικοχημική προσέγγιση είναι τελείως διαφορετική. Υπενθύμισε ότι το pH οποιοδήποτε σωματικού υγρού είναι αποτέλεσμα της διάστασης του ύδατος που τροποποιείται από την PCO_2 , άλλα ασθενή οξέα και συγκεκριμένους ηλεκτρολύτες.

Το θεμελιώδες σκεπτικό της προσέγγισης του Stewart είναι η ύπαρξη ανεξάρτητων και εξαρτημένων μεταβλητών στην οξεοβασική ομοίωση. Σ' αυτή τη θεωρία υπάρχουν τρεις υπεύθυνες μεταβλητές που καθορίζουν ανεξάρτητα τη διάσταση του ύδατος και κατά συνέπεια τη συγκέντρωση ιόντων H^+ , με σκοπό τη διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας: 1) η PCO_2 , 2) η SID (Strong Ion Difference-διαφορά ισχυρών ιόντων) και 3) η A_{TOT} (total weak acid concentration-ολική συγκέντρωση ασθενών οξέων) του διαλύματος και οι μεταβολικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα μεταβολών της SID ή A_{TOT} . (Εικ. 1).



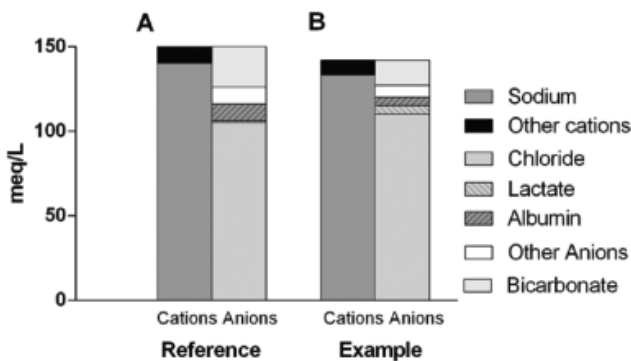
Εικόνα 1: Οι τρεις ανεξάρτητες μεταβλητές που καθορίζουν τη διάσταση του ύδατος, $[H^+]$ και το pH του πλάσματος είναι: 1) PCO_2 , 2) SID και 3) A_{TOT} . Ο βαθμός διάστασης του ύδατος με την απελευθέρωση H^+ είναι καθαρoστικοί για τη ρύθμιση του pH του οργανισμού. Η PCO_2 αντανakλά αναπνευστικές διαταραχές στο pH. SID και A_{TOT} αντανakλούν μεταβολικές διαταραχές του pH (συντομεύσεις: $ATOT$ =total weak acid concentration, A^- = dissociated weak acids, AH =associated weak acids, SID =strong ion difference)

Ισχυρά ιόντα είναι αυτά που δίστανται πλήρως στο διάλυμα, στη συγκεκριμένη περίπτωση στο πλάσμα. Η εκτιμώμενη SID είναι το άθροισμα των κατιόντων του πλάσματος, τα οποία μετρώνται στη ρουτίνα της κλινικής χημείας και δίστανται πλήρως (νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, μαγνήσιο), μείον τα ανιόντα που επίσης μετρώνται στη ρουτίνα της κλινικής χημείας και δίστανται πλήρως (χλώριο και γαλακτικό).

$$SID=[Na^+]+[K^+]+[Ca^{2+}]+[Mg^{2+}]-(Cl^-+Γαλακτικά+Άλλα ισχυρά ιόντα)$$

Στο πλάσμα η φυσιολογική τιμή του SID είναι 42 mEq/L.

Ένας τρόπος απεικόνισης της SID είναι το Gablegram που δημιουργήθηκε από τον Αμερικανό φυσιολόγο James Gable⁽¹⁹⁾ (Εικ. 2).



Εικόνα 2: Gablegrams των ιόντων πλάσματος με ζεύγος στηλών κατιόντων και ανιόντων. A. Reference: τιμές αναφοράς σύμφωνα με την Stewart προσέγγιση. B. Example: Παράδειγμα ιόντων πλάσματος ασθενή με κίρρωση, σήψη και χορήγηση ισότονου διαλύματος

Σύμφωνα με το αξίωμα της ηλεκτρικής ουδετερότητας το Gablegram υποδεικνύει ότι ιόντα που γεμίζουν τη SID μεταξύ των ισχυρών κατιόντων και ανιόντων είναι κυρίαρχα τα διττανθρακικά (παράγοντας που εξαρτάται από τη SID) και η ολική συγκέντρωση ασθενών οξέων A_{TOT} , που περιλαμβάνει την αλβουμίνη που είναι το πιο σημαντικό ασθενές οξύ. Ελαττωμένη SID υποδεικνύει ελαττωμένο επίπεδο διττανθρακικών και την παρουσία οξέωσης. Αντίστροφα αυξημένη SID υποδεικνύει αυξημένο επίπεδο διττανθρακικών και παρουσία αλκάλωσης. Η διαφορά μεταξύ νατρίου και χλωρίου πλάσματος είναι καθοριστικής σημασίας για τη SID. Ασθενείς με υπονατριαιμία, αλλά φυσιολογική συγκέντρωση χλωρίου έχουν ελαττωμένη SID και κατά συνέπεια μεταβολική οξέωση. Αντίστροφα ασθενείς με υπερνατριαιμία και φυσιολογικά επίπεδα χλωρίου εμφανίζουν αύξηση της SID και μεταβολική αλκάλωση.

Τα ασθενή οξέα είναι μερικώς διιστάμενα οξέα και κατά συνέπεια μη ισχυρά ιόντα.

$$[A_{TOT}] = [HA] + [A^-]$$

Τα κυριότερα μετρούμενα ασθενή οξέα του πλάσματος είναι η αλβουμίνη και τα φωσφωρικά, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε περιπτώσεις βαριά πασχόντων ασθενών, όπου παρατηρείται υποαλβουμιναιμία και νεφρική νόσος με υπερφωσφαταιμία. Σύμφωνα με την προσέγγιση

του Stewart η ολική συγκέντρωση ασθενών οξέων A_{TOT} είναι ανεξάρτητη μεταβλητή καθορισμού του οξεοβασικού καθεστώτος και έχει σχέσεις αμοιβαιότητας με τη συγκέντρωση διττανθρακικών. Η συγκέντρωση των διττανθρακικών θα ελαττωθεί επί αυξήσεως της A_{TOT} και το αντίστροφο. Τα ασθενή οξέα παίζουν ένα αντίθετο ρόλο από τη SID στον καθορισμό των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Οξέωση οφείλεται σε ελάττωση SID και αύξηση A_{TOT} , ενώ το αντίθετο συμβαίνει σε περίπτωση αλκάλωσης.

Όπως μπορούμε να δούμε από το Gablegram αν η A_{TOT} αυξηθεί και η SID παραμείνει αμετάβλητη, τα διττανθρακικά συμπιέζονται οδηγώντας σε οξέωση. Σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς με υποαλβουμιναιμία μπορεί συχνά να συμβαίνει ελάττωση της SID που προκαλεί μεταβολική οξέωση και ελαττωμένη A_{TOT} που προκαλεί μικρότερου βαθμού μεταβολική αλκάλωση, όπως φαίνεται στο παράδειγμα της εικόνας 2.

Σ' αυτή την προσέγγιση παρόμοια με την παραδοσιακή οι αναπνευστικές διαταραχές είναι αυτές που οφείλονται σε μεταβολές της P_{CO_2} . Οι μεταβολικές διαταραχές οφείλονται κύρια σε μεταβολές της SID ή της A_{TOT} και όχι από τα διττανθρακικά. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση η ταξινόμηση των οξεοβασικών διαταραχών διαμορφώνεται ως εξής (Πίν. 1):

| Parameter | Acidosis | Alkalosis |
|----------------------------|---------------|---------------|
| Respiratory | ↑ P_{CO_2} | ↓ P_{CO_2} |
| Nonrespiratory (metabolic) | | |
| abnormal SID | | |
| water excess/deficit | ↓ SID, ↓ [Na] | ↑ SID, ↑ [Na] |
| imbalance of strong anions | | |
| chloride excess/deficit | ↓ SID, ↑ [Cl] | ↑ SID, ↓ [Cl] |
| unidentified anion excess | ↓ SID, ↑ [XA] | |
| nonvolatile weak acids | | |
| serum albumin | ↑ [Alb] | ↓ [Alb] |
| inorganic phosphate | ↑ [Pi] | ↓ [Pi] |

Πίνακας 1: Ταξινόμηση οξεοβασικών διαταραχών σύμφωνα με τη φυσικοχημική προσέγγιση

4. Κλινικές επιπτώσεις

Το θέμα της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών στον ανθρώπινο οργανισμό ήταν και είναι ένα «δύσκολο» αντικείμενο κατανόησης για τους περισσότερους γιατρούς. Μερικώς οφείλεται στη σύγχυση γύρω από πολύπλοκους χημικούς όρους και τις μεταβολές διαφόρων ηλεκτρολυτών που συμβαίνουν, καθώς μεταβάλλονται οι συγκεντρώσεις ιόντων

υδρογόνου στα αέρια αίματος για τον ένα ή άλλο λόγο. Η αιτία και το αποτέλεσμα δεν προσεγγίζονται πάντοτε από την κατάλληλη προοπτική.

Η προσέγγιση του Stewart φαίνεται να παρέχει πιο άμεσες εξηγήσεις απ' ό,τι οι εστιασμένες στα διττανθρακικά προσεγγίσεις για πολλά οξεοβασικά φαινόμενα που συναντιούνται σε συνθήκες μονάδας εντατικής θεραπείας. Συνδέει στενά την οξεοβασική φυσιολογία και την κλινική χημεία, παρέχοντας λεπτομερείς κλινικές στρατηγικές διαχείρισης οξεοβασικών διαταραχών. Το παραδοσιακό μοντέλο προσέγγισης ενσωματώνει σε μικρότερο βαθμό τη γενική χημεία του πλάσματος και φαίνεται λιγότερο ικανό να υποδείξει ειδικά στοιχεία των οξεοβασικών διαταραχών. Η προσέγγιση Stewart μπορεί να είναι ακριβέστερη στον καθορισμό των οξεοβασικών διαταραχών^(20,21,22).

Η προσέγγιση Stewart βελτιστοποίησε την ανίχνευση των μη μετρούμενων ανιόντων⁽²³⁾. Οι Figge και συν. έδειξαν ότι ο παραδοσιακός υπολογισμός του χάσματος των ανιόντων δεν είναι ακριβής για μεγάλες μεταβολές στη συγκέντρωση της αλβουμίνης του πλάσματος, που συχνά ισχύει σε βαριά πάσχοντες ασθενείς⁽²⁴⁾. Κατά συνέπεια εκτός αν χρησιμοποιηθεί παράγοντας διόρθωσης, η αληθινή συχνότητα του αυξημένου χάσματος ανιόντων μπορεί να μην αναγνωριστεί. Το χάσμα ισχυρών ιόντων που χρησιμοποιεί η προσέγγιση του Stewart αναπτύσσει μία πιο πλήρη εικόνα του χάσματος ανιόντων.

Η παραδοσιακή SBE προσέγγιση δεν λαμβάνει υπόψη τα ασθενή οξέα, όπως η αλβουμίνη και άλλα μη μετρούμενα ανιόντα. Οι περισσότεροι ασθενείς των εντατικών μονάδων έχουν ελαττωμένη συγκέντρωση αλβουμίνης και αυξημένα μεταβολικά ανιόντα. Η προσέγγιση του Stewart περιλαμβάνει τα μη πτητικά ασθενή οξέα ως A_{TOT} ως σημαντικό στοιχείο (ανεξάρτητη μεταβλητή) των οξεοβασικών διαταραχών. Η αλβουμίνη δρα ως ασθενές οξύ στο πλάσμα και η αύξησή της (αύξηση της A_{TOT} , μείωση της SID) μπορεί να προκαλέσει οξέωση. Σε υποαλβουμιναιμικούς ασθενείς (μείωση της A_{TOT} , αύξηση της SID) προκαλεί υποκειμένη μεταβολική αλκάλωση και μπορεί να υπάρχει φυσιολογικό pH και χάσμα, παρά τη σοβαρή οξέωση. Μ' άλλα λόγια η υπολευκωματιναιμία μπορεί να καλύψει σοβαρή μεταβολική οξέωση⁽²⁵⁾.

Η παραδοσιακή προσέγγιση δεν εξηγεί το πως και γιατί συμβαίνει η υπερχλωραιμική οξέωση από την έγχυση σημαντικής ποσότητας ισότονου διαλύματος NaCl. Η φυσικοχημική προσέγγιση εξηγεί τον μηχανισμό

της υπερχλωραιμικής οξέωσης και τη λογική της αντιμετώπισής της. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, μια που τα ισότονα περιέχοντα NaCl υγρά χορηγούνται ευρύτατα ως πρώτης γραμμής ενδοφλέβια υγρά στα περισσότερα νοσοκομεία και μπορεί να επιδεινώσουν την υποκείμενη οξέωση, εάν περάσει απαρατήρητη^(26,27).

Πολλές προτεινόμενες θεραπείες οξεοβασικών διαταραχών έχουν προκύψει κατά τη διάρκεια των ετών. Η προσέγγιση του Stewart μπορεί να παρέχει όχι μόνο καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών των οξεοβασικών διαταραχών, αλλά και να προτείνει κατάλληλες στρατηγικές αντιμετώπισης (διαχείριση υγρών, ρυθμιστική θεραπεία και θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης), οδηγώντας στη θεραπεία^(28,29).

5. Κλινικά παραδείγματα⁽³⁰⁾

Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (οξέωση αραιώσεως) σε ασθενή που έχει λάβει μεγάλες ποσότητες ισότονου διαλύματος (NaCl 0,9%).

Φυσιολογικά το ανθρώπινο πλάσμα τείνει προς την αλκαλωτική πλευρά, με θετικό SID (42 mEq/L). Οι συγκεντρώσεις Na⁺ και Cl⁻ πλάσματος είναι σε επίπεδα 135-155 και 95-105 mEq/L, αντίστοιχα. Το ισότονο υγρό χωρίς άλλα ισχυρά ιόντα έχει SID=0 γιατί Na⁺=Cl⁻=154 mEq/L. Όταν αυτό χορηγείται ενδοφλέβια, μία καθαρή αύξηση των ανιόντων Cl⁻ συμβαίνει σε σχέση με τα κατιόντα Na⁺ που καταλήγει σε μείωση του SID, που προκαλεί με τη σειρά της διάσταση H⁺ από το H₂O, αύξηση των H⁺ του πλάσματος και μείωση του pH. Εδώ η υπερχλωραιμία αποτελεί την αιτία της μεταβολικής οξέωσης. Όσο περισσότερα ιόντα Cl⁻ χορηγούνται, τόσο πιο οξεωτικό θα γίνεται το πλάσμα. Ο ρυθμός και η ποσότητα του ισότονου χορηγούμενου διαλύματος είναι ο κύριος καθοριστής της υπερχλωραιμικής οξέωσης. Η φυσικοχημική προσέγγιση μπορεί να αποκαλύψει μία κρυμμένη μεταβολική υπερχλωραιμική οξέωση.

Η ειδική αντιμετώπιση της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης είναι η αύξηση του SID, προσθέτοντας ισχυρά κατιόντα, για να αντισταθμιστεί η διάσταση του ύδατος και η απελευθέρωση των ιόντων υδρογόνου. Ένα διάλυμα με συγκέντρωση ισχυρού κατιόντος που υπερβαίνει των ισχυρών ανιόντων, όπως 7,5% NaHCO₃ (Na⁺ χωρίς χλώριο) ή χορήγηση THAM (trometamol, tris-hydroxymethyl, aminomethane) που έχει υψηλό SID, μπορεί να διορθώσει την οξέωση αυτού του τύπου. Η θεωρία των ισχυρών

ιόντων εξηγεί πως, αλλά και γιατί η χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου ή THAM χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπερχλωραιμικής οξέωσης και γιατί η χορήγηση υγρών ακόμη και χαμηλής περιεκτικότητας σε χλώριο θα επιτείνει την οξέωση^(31,32). Σε περίπτωση αφυδάτωσης η φυσιολογική προσέγγιση μέσω της αύξησης της συγκέντρωσης ιόντων Na^+ και επακόλουθης αύξησης της SID, εξηγεί την εμφάνιση της μεταβολικής αλκάλωσης (αλκάλωση αφυδάτωσης).

Σοβαρά ασθενής εντατικής μονάδας με υπολευκωματιναιμία Σύμφωνα με την προσέγγιση του Stewart η ολική συγκέντρωση ασθενών οξέων (μεταξύ αυτών και η αλβουμίνη) είναι αποφασιστικής σημασίας για τον καθορισμό του pH. Σε ασθενείς με υπολευκωματιναιμία η μείωση της A_{TOT} οδηγεί σε αύξηση της SID με επακόλουθη μεταβολική αλκάλωση. Σε περίπτωση φυσιολογικής συγκέντρωσης ιόντων Na^+ η υπερχλωραιμία γίνεται το προαπαιτούμενο για να οδηγήσει σε μείωση της SID και να αντισταθμίσει τη συνεπεία χαμηλής A_{TOT} μεταβολική αλκάλωση. Αντίθετα σε μεταβολική αλκάλωση, η υποχλωραιμία αποτελεί προϋπόθεση. Παρόλα αυτά σε περιπτώσεις υπολευκωματιναιμίας η συγκέντρωση ιόντων Cl^- μπορεί να είναι φυσιολογική ή και αυξημένη, ειδικά αν συνοδεύεται από υπερνατριαιμία.

Ασθενής με νεφρική ανεπάρκεια Είναι γενικά γνωστό ότι η χρόνια νεφρική νόσος συνοδεύεται από προοδευτική μεταβολική οξέωση. Σ' αυτή την περίπτωση η προσέγγιση Stewart δίνει μία άλλη προοπτική. Περίπου 60 mEq/L θεικό, ιππουρικό και άλλα ισχυρά ιόντα παράγονται καθημερινά ως τελικά μεταβολικά προϊόντα. Η κατακράτησή τους στη νεφρική νόσο οδηγεί σε μείωση της SID. Η συσσώρευση ελεύθερου ύδατος ελαττώνει τη συγκέντρωση των ιόντων Na^+ που μειώνει επιπρόσθετα τη SID, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μεταβολικής οξέωσης. Η υπερφωσφαταιμία αυξάνει την A_{TOT} και συμβάλλει στην οξέωση, αν και στην οξεία νεφρική νόσο αυτή αντισταθμίζεται από την συνυπάρχουσα υπολευκωματιναιμία που προκαλεί μείωση της A_{TOT} . Η μεταβολική οξέωση της νεφρικής νόσου οφείλεται στην ελάττωση της SID, ικανή να υπερκεράσει τη χαμηλής A_{TOT} μεταβολική αλκάλωση, που συχνά συνοδεύει ειδικότερα την οξεία νεφρική νόσο.

6. Ανασκόπηση της ιατρικής βιβλιογραφίας - Μελέτες

Μελέτες στη Διεθνή βιβλιογραφία προσπάθησαν να αποδείξουν την υπεροχή της μιας ή της άλλης προσέγγισης και συγκεκριμένα να απαντή-

σουν στο ερώτημα *η προσέγγιση Stewart μπορεί να αποκαλύψει οξεοβασικές διαταραχές που δεν μπορεί να ανιχνευτούν με την παραδοσιακή μέθοδο*. Σε μία μελέτη 152 ασθενών της ΜΕΘ, 96% των οποίων είχε σοβαρή υπολευκωματιναιμία, η μέθοδος Stewart αποκάλυψε βαριά μεταβολική οξέωση σε 20 ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ΒΕ και σε 22 ασθενείς με φυσιολογικές τιμές διπτανθρακικών. Οι ερευνητές θεωρήσαν ότι η φυσιολογική ΒΕ ή τα φυσιολογικά διπτανθρακικά οφειλόταν στην παρουσία αντισταθμιστικής υπολευκωματιναιμικής αλκάλωσης⁽²⁰⁾.

Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η προσέγγιση Stewart μόνη ή σε συνδυασμό με την ΒΕ προσέγγιση είναι καλύτερη στη διάγνωση «κρυμμένων» διαταραχών, καθώς επίσης και στην αποκάλυψη σύνθετων οξεοβασικών διαταραχών^(33,34,20,35). Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης 935 ασθενών της ΜΕΘ, η Stewart προσέγγιση ανίχνευσε μεταβολικές διαταραχές σε 131 (14%) ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ΒΕ και διπτανθρακικών, ενώ η παραδοσιακή προσέγγιση έκανε την ίδια διάγνωση σε 108 (13%). Η προσέγγιση Stewart απέτυχε να κάνει σημαντική διάγνωση οξεοβασικής διαταραχής σε 27 (3%) ασθενείς, συγκρινόμενη με την παραδοσιακή μέθοδο που χρησιμοποίησε διορθωμένο χάσμα ανιόντων⁽³⁶⁾.

Παρόλο που η παραδοσιακή και η φυσικοχημική προσέγγιση προέρχονται από διαφορετικά σκεπτικά, η μαθηματική τους σύγκριση δείχνει πολύ μικρές διαφορές όταν χρησιμοποιούνται συστηματικά τα μοντέλα διόρθωσης παραγόντων. Σε μελέτη 2.152 πλήρη σετ εργαστηριακών εξετάσεων, σε 427 βαριά τραυματίες ασθενείς, αναλύθηκαν και με τις δύο μεθόδους. Υπήρχε 28% ασυμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων, όταν δεν χρησιμοποιήθηκε το διορθωμένο χάσμα ανιόντων⁽³⁷⁾. *Συμπερασματικά αν χρησιμοποιείται ο τύπος του διορθωμένου χάσματος ανιόντων, τότε η παραδοσιακή προσέγγιση είναι εξίσου καλή με την Stewart στην αποκάλυψη υποβοσκουσών μεταβολικών διαταραχών.*

Κύριος στόχος κάθε προτεινόμενης οξεοβασικής προσέγγισης είναι να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς να λάβουν ακριβείς διαγνωστικές και θεραπευτικές αποφάσεις. *Μ' αυτό το σκεπτικό η μέθοδος Stewart δεν έχει δείξει υπεροχή έναντι της παραδοσιακής*. Πολλές μελέτες παρόλα αυτά προσπάθησαν να εκτιμήσουν την ικανότητα ειδικών στοιχείων των εξισώσεων που χρησιμοποιούνται στη μία ή την άλλη προσέγγιση στην πρόγνωση σημαντικών κλινικών εκβάσεων, όπως είναι η θνησιμότητα^(37,38,39,40,41).

Σε γενικές γραμμές αυτό το είδος των μελετών που χρησιμοποιεί, είτε

την Stewart, είτε την παραδοσιακή προσέγγιση, παρόλο το ενδιαφέρον που παρουσιάζουν είναι αμφισβητούμενης κλινικής χρησιμότητας στην αντιμετώπιση βαριά πασχόντων ασθενών και με πολύπλοκα προβλήματα. Η έκβασή τους θα εξαρτηθεί από πολλαπλούς ανεξάρτητους κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες, που μπορεί να ή να μην περιλαμβάνουν οξεοβασικές παραμέτρους. Ορισμένα συμπεράσματα μπορεί να διεξαχθούν, όπως:

- η διόρθωση του χάσματος των ανιόντων αυξάνει σημαντικά τη προγνωστική ικανότητα,
- η διόρθωση χάσματος ανιόντων για την αλβουμίνη προβλέπει εξίσου καλά την θνησιμότητα και
- δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την Stewart με τη παραδοσιακή μέθοδο στη διάγνωση/αντιμετώπιση των αναπνευστικών διαταραχών.

Συμπερασματικά από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ασυνέχεια των αποτελεσμάτων, σχετικά με τη σύγκριση παραδοσιακής και φυσικοχημικής μεθόδου για τις διαγνωστικές και προγνωστικές τους ικανότητες. Κλινικοί ερευνητές αναρωτιούνται ακόμη και σήμερα ποια μέθοδος είναι η πιο χρήσιμη και με περισσότερες πληροφορίες στην κλινική πράξη, αλλά από τις μέχρι τώρα μελέτες δεν υπάρχει συνεχές συμπέρασμα.

7. Επίκριση

Η κλινική μαρτυρία μπορεί να ερμηνευτεί με τη χρήση, τόσο της θεωρίας ισχυρών ιόντων, όσο και της παραδοσιακής εστιασμένης στα διπτανθρακικά προσέγγισης και να οδηγήσει στην κατανόηση των οξεοβασικών διαταραχών. Καμία από τις προσεγγίσεις ερμηνείας της οξεοβασικής ομοιόστασης δεν είναι χωρίς ελαττώματα. Κάθε μία από αυτές απέκτησε φανατικούς οπαδούς και πολέμιους και έχει δεχτεί επικρίσεις.

Η παραδοσιακή μέθοδος προσέγγισης δημιουργήθηκε ουσιαστικά για καλύτερη κατανόηση της οξεοβασικής ομοιόστασης στην υγεία και τη νόσο. Δίδαξε και διδάσκει γενιές γιατρών και εφαρμόζεται καθημερινά δίπλα στο κρεβάτι του ασθενή για την παροχή της δόκιμης θεραπείας σε μυριάδες κλινικές περιπτώσεις. Πολέμιοί της όμως υποστηρίζουν ότι γίνεται λιγότερο αξιόπιστη σε σύνθετες κλινικές καταστάσεις, ειδικά σε ακραία pH, για παράδειγμα σε βαριά πάσχοντες ασθενείς. Θεωρούν ότι η συγκέντρωση δι-

τανθρακικών και η BE δίνουν μόνο μία αδρή, αλλά όχι σε βάθος πληροφορία για τους υποκείμενους μηχανισμούς και ότι συγκεκριμένες καταστάσεις (λ.χ. υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση) εξηγούνται ανεπαρκώς από την παραδοσιακή μέθοδο, που στερείται ευαισθησίας στο να ξεσκεπάσει πιο πολύπλοκες οξεοβασικές διαταραχές και αποτυγχάνει στην εκτίμηση των σύνθετων και πολύπλοκων αλληλεπιδρώντων χημικών συστημάτων. Η εξίσωση Henderson-Hasselbach και τα διττανθρακικά έχουν σημασία για την φυσικοχημική προσέγγιση, και τα διττανθρακικά έχουν το ρόλο τους στη διαμόρφωση της οξεοβασικής ισορροπίας. Αλλά ο Stewart αμφισβήτησε ότι η συγκέντρωση των διττανθρακικών προκαλεί οξεοβασικές διαταραχές. Δυστυχώς, κανείς μέχρι σήμερα δεν έχει πραγματοποιήσει ένα πείραμα που να αποδεικνύει ξεκάθαρα το ρόλο των διττανθρακικών, είτε ως εξαρτημένη (Stewart προσέγγιση), είτε ως ανεξάρτητη μεταβλητή (εστιασμένη στα διττανθρακικά προσέγγιση) στο οξεοβασικό καθεστώς του πλάσματος. Οι υποστηρικτές καθεμίας προσέγγισης τυπικά ξεκινούν από διαφορετικά θεμελιώδεις τοποθετήσεις σχετικά με τα διττανθρακικά.

Η προσέγγιση του Stewart δεν είναι με κανένα τρόπο το «άγιο δισκοπότηρο» των οξεοβασικών διαταραχών και οι οπαδοί της δεν μπορούν να ισχυριστούν ότι υπερέχει έναντι των άλλων, παρόλα αυτά σίγουρα προσφέρει μία ολοκληρωμένη άποψη βασιζόμενη σ' ένα απλό αλλά θεμελιώδες υπόβαθρο. Ο Stewart δημιουργώντας μία εναλλακτική άποψη για την οξεοβασική ισορροπία και φτιάχνοντας δικές του ορολογίες και φόρμουλες «πέταξε το γάντι» στην παραδοσιακή προσέγγιση, ενσωματώνοντας τους ηλεκτρολύτες και διαφορές ιοντικών φορτίων για να αναλύσει τις οξεοβασικές διαταραχές. Συνδέει στενά την οξεοβασική φυσιολογία με την κλινική χημεία, παρέχοντας λεπτομερείς κλινικές στρατηγικές αντιμετώπισης οξεοβασικών διαταραχών⁽⁴²⁾. Δεν ακυρώνει, ούτε παραγκωνίζει τα παραδοσιακά συστήματα, αλλά παρέχει πληροφορίες για τη φυσιολογική βάση τους και επεκτείνει τη χρησιμότητά τους, δίνοντας άμεσες πληροφορίες για το πως η χημεία του πλάσματος σχετίζεται με νοσήματα όπως η νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και πως θεραπείες όπως αυτή με χορήγηση ισότονων υγρών προκαλούν αλλαγές στο οξεοβασικό καθεστώς και επιτρέπει στους κλινικούς γιατρούς να προβλέψουν τις επιδράσεις των υγρών που επιλέγουν για χορήγηση.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η άποψη του Stewart δέχτηκε αυστηρή κριτική ότι ενώ είναι φυσικοχημικά σωστή, αγνοεί παρόλα αυτά τη φυσιολογία⁽⁴³⁾.

Πράγματι η προσέγγιση αυτή μοιάζει περισσότερο μηχανιστική στη φύση της, ερμηνεύοντας τις οξεοβασικές διαταραχές με όρους φυσικοχημικών δυνάμεων, ενώ δεν δίνει ιδιαίτερη προσοχή σε στοιχεία των φυσιολογικών λειτουργιών. Υποστηρικτές της παραδοσιακής προσέγγισης όπως ο Siggaard-Andersen κριτίκαραν ανοικτά τη φυσικοχημική προσέγγιση, καταδικάζοντάς την ως παράλογη και αναχρονιστική. Πολλοί κλινικοί αισθάνονται άβολα με την μέθοδο Stewart και την άποψη ότι τα HCO_3^- και H^+ είναι εξαρτημένες μεταβλητές τους κάνει σκεπτικούς. Η προσέγγιση του Stewart μπορεί να είναι μαθηματικά σωστή, αλλά πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι προσθέτει λίγα στην κλινική ερμηνεία των οξεοβασικών διαταραχών, με ιδιαίτερα πολύπλοκο τρόπο. Μπορεί να είναι μαθηματικά σωστή, αλλά είναι καταδικασμένη να παράγει περισσότερη σύγχυση σε μία ήδη «συγχυτική» περιοχή της ιατρικής. Πολλοί θεωρούν εξοντωτική τη μαθηματική της πολυπλοκότητα, ακόμη και στις πιο απλουστευμένες εκδοχές της που εξακολουθούν να είναι τόσο πολύπλοκες για γρήγορη και εύκολη χρήση από τον κλινικό γιατρό.

8. Επίλογος

Στο κλασικό τους άρθρο οι Van Slyke και Peters περιγράφουν ήδη από το 1920 ως οξεοβασική ισορροπία στο αίμα το χημικό καθεστώς που είναι αποτέλεσμα ισορροπίας μεταξύ κατιόντων και ανιόντων. Πηγαίνοντας την ιδέα αυτή προς τα άκρα οι μεταβολικές οξεοβασικές διαταραχές μπορούν να θεωρηθούν ως οι προβλεπόμενες συνέπειες της πρωτοπαθούς διαταραχής ύδατος και ηλεκτρολυτών, μια που οι ίδιοι κυτταρικοί μηχανισμοί κανονίζουν την οξεοβασική και την ηλεκτρολυτική ομοιόσταση.

Η μαρτυρία που συνδέει την οξεοβασική ισορροπία με την ηλεκτρολυτική ισορροπία είναι εμφανής σε κυτταρικό επίπεδο (λ.χ. μεταφορείς ιόντων, η στοιχειομετρική τους ισορροπία, ορμόνες ρύθμισης κ.ά) και στην κλινική πράξη. Το γεγονός ότι οι μεταφορείς συνδυάζουν συχνά ένα ισχυρό ιόν όπως το νάτριο ή κάλιο με το υδρογόνο ή το χλώριο με τα διπτανθρακικά υποδεικνύει μία απόλυτη συνοχή μεταξύ των δύο προσεγγίσεων. Η συνοχή αυτή θα γίνει περισσότερο εμφανής με όσα περισσότερα γνωρίσουμε στο μέλλον για τη μοριακή φύση των μεταφορών από τα επιθηλιακά κύτταρα, καθώς και για τη ρύθμιση του ενδοκυττάριου pH και θα γίνουν πιο κατανοητές οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του διοξειδίου και των διπτανθρακικών με

τα ισχυρά ιόντα στον ανθρώπινο οργανισμό.

Τα επιστημονικά διλήμματα ασκούν πάντοτε ακατανίκητη έλξη για τους ερευνητές. Οι δύο προσεγγίσεις ξεκίνησαν από την ίδια αφετηρία, ακολούθησαν όμως διαφορετικές διαδρομές. Ίσως είναι λάθος η τάση να ερμηνεύονται μονοσήμαντα οι καταστάσεις. Πάντοτε υπάρχει και μία δεύτερη δυνατή ερμηνεία. Η πραγματική σοφία συνίσταται στην υπέρβαση των «πλασματικών» διλημάτων και στη σύλληψη της ενότητας των φαινομενικά αντιθέτων.

Βιβλιογραφία

1. Dreschfeld J. The bradshawe lecture on diabetic coma. *Br Med J* 1886; 2(1338): 358-63.
2. Haldane JS. *Respiration*. Yale University Press, 1922.
3. Lawrence J. Henderson. The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 1908; 373-399.
4. Hasselbalch KA. The calculation of blood pH from free and bound CO₂ as a function of pH. *Biochem J* 1916; 78: 112 & 1917; 78: 251
5. Warburg EJ. Studies on carbonic acid compounds and hydrogen ion activities in blood and salt solutions. *Biochem J* 1922; 16: 153.
6. Arrhenius S. *Theories of solutions* New Haven, CT, Yale University Press 1913.
7. Arthur Lapworth. An examination of the conception of hydrogen ions in catalysis, salt formation, and electrolytic conduction. *J Chem Soc Transact* 1908; 93.
8. Bronsted JN. The acid-basic function of molecules and its dependency on the electric charge type. *J Phys Chem* 1926.
9. Lowry TM. The uniqueness of hydrogen. *J Soc Chem Ind* 1923; 19 January.
10. Peters JP, Van Slyke DD. *Quantitative clinical chemistry*. Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1931-32.
11. Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine (Baltimore)* 1948; 27(2): 223-242.
12. Kassirer J. *Historical perspective in acid-base*. Edited by Boston, Little Brown 1982; 449-464.

13. Astrup P, Jorgensen K, Andersen OS, Engel K. The acid-base metabolism. A new approach. *Lancet* 1960; 1(7133): 1035-9.
14. Schwartz WB, Relman AS. A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders. "Whole-blood buffer base" and "standard bicarbonate" compared with blood pH and plasma bicarbonate concentration. *N Engl J Med* 1963; 268: 1382-8.
15. Andersen OS, Engel K, Jorgensen K, Astrup P. A Micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12: 172-6.
16. Siggaard-Andersen O. The acid-base status of the blood (Scandinavian University Books). Hardcover-Import, 1974.
17. Severinghaus JW. Siggaard-Andersen and the 'Great Trans Atlantic acid-base debate'. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 214 (Suppl): 99-104.
18. Stewart PA. How to understand acid-base. A quantitative acid-base primer for biology and medicine. Elsevier, New York, 1981.
19. Gamble JL. Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid. Cambridge, MA: Harvard University Press 1947.
20. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6): 2246-51.
21. Lloyd P, Freebairn R. Using quantitative acid-base analysis in the ICU. *Crit Care Resusc* 2006; 8(1): 19-30.
22. Cai-Mei Zheng, Kuo-Cheng Lu, Jing-Quan Zheng, Jung-Mou Yang. Evaluation of Acid-Base Disorders in Two Patients Using Stewart's Approach. *J Emerg Crit Care Med* 2010; 21(1).
23. Story DA, Poustie S, Bellomo R, Story DA, Poustie S, Bellomo R. Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion-gap, base-deficit, and strong-ion-gap. *Anesthesia* 2002; 57: 1109-1114.
24. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26(11): 1807-10.
25. Morgan TJ. The Stewart approach--one clinician's perspective. *Clin Biochem Rev* 2009; 30(2): 41-54.
26. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiol* 1999; 90: 1265-1270.
27. Rehm M, Finsterer U. Treating intraoperative hyperchloremic aci-

dosis with sodium bicarbonate or tris-hydroxymethyl aminomethane: a randomized prospective study. *Anesth Analg* 2003; 96: 1201-1208.

28. Kaplan LJ, Cheung NH, Maerz L, Lui F, Schuster K, Luckianow G, Davis K. A physicochemical approach to acid-base balance in critically ill trauma patients minimizes errors and reduces inappropriate plasma volume expansion. *J Trauma* 2009; 66(4): 1045-51.

29. Hucker TR, Mitchell GP, Blake LD, et al. Identifying the sick: can biochemical measurements be used to aid decision making on presentation to the accident and emergency department. *Br J Anaesth* 2005.

30. Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med* 2014; 371(19): 1821-31.

31. Hoste EA, Colpaert K, Vanholder RC, et al. Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis. *J Nephrol* 2005; 18(3): 303-7.

32. Holmdahl MH, Wiklund L, Wetterberg T, et al. The place of THAM in the management of acidemia in clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(5): 524-7.

33. Lautrette A, Fejjal M, Aithssain A, et al. Comparison of three methods of diagnosis of plasma unmeasured anions in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79(10): 1164-1172.

34. Boyle M, Lawrence J. An easy method of mentally estimating the metabolic component of acid/base balance using the Fencl-Stewart approach. *Anaesth Intens Care* 2003; 31(5): 538-547.

35. Guérin C, Nesme P, Leray V, et al. Quantitative analysis of acid-base disorders in patients with chronic respiratory failure in stable or unstable respiratory condition. *Respir Care* 2010; 55(11): 1454-1463.

36. Dubin A, Menises MM, Masevicius FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007; 35(5): 1264-70.

37. Martin M, Murray J, Berne T, Demetriades D, Belzberg H. Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physicochemical approach. *J Trauma* 2005; 58(2): 238-43.

38. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive

care unit. Crit Care Med 1999; 27(8): 1577-81.

39. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? Crit Care Med 2003; 31(8): 2131-6.

40. Kaplan LJ, Kellum JA. Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. Shock 2008; 29(6): 662-6.

41. Kimura S, Shabsigh M, Morimatsu H. Traditional approach versus Stewart approach for acid-base disorders: Inconsistent evidence. SAGE Open Med 2018; 6: 2050312118801255.

42. Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. N Engl J Med 2015; 372(4): 391-2.

43. Figge JJ. Integration of acid-base and electrolyte disorders. N Engl J Med 2015; 372(4): 390.

Ερωτήσεις

1. Στην προσέγγιση Stewart ανεξάρτητες μεταβλητές για τη ρύθμιση του pH είναι:

α) H PCO_2 , A_{TOT} , HCO_3^- ;

β) H PCO_2 , A_{TOT} , H^+ ;

γ) H PCO_2 , A_{TOT} , και η SID ;

2. Αύξηση των φωσφορικών κατά τη χρόνια νεφρική νόσο σημαίνει:

α) Αύξηση της A_{TOT} , μείωση της SID μεταβολική οξέωση;

β) Αύξηση της A_{TOT} , αύξηση της SID μεταβολική αλκάλωση;

γ) Καμία μεταβολική διαταραχή του οξεοβασικού καθεστώτος;

3. Σε ασθενή μετά από τροχαίο ατύχημα χορηγούνται 6 λίτρα ισότονου υγρού. Τα αέρια μετά είναι:

pH 7,28

PCO_2 39 mmHg

HCO_3^- 18 mEq/L

Και οι ηλεκτρολύτες ορού:

Na^+ 135 mEq/L

K^+ 2,5 mEq/L

Cl^- 111 mEq/L

Ποιο υγρό αναπλήρωσης θα χορηγηθεί ενδοφλέβια;

- α) Ισότονο υγρό N/S 0.9 ή Ringers Lactate;
- β) Διάλυμα NaHCO_3 ή THAM;
- γ) Διάλυμα αλβουμίνης;

4. Σύμφωνα με τη φυσικοχημική προσέγγιση η αύξηση της SID σημαίνει:

- α) Μεταβολική οξέωση;
- β) Μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Αύξηση της A_{TOT} ;

5. Σύμφωνα με την φυσικοχημική μέθοδο στη ΧΝΝ παρατηρείται μεταβολική οξέωση συνεπεία:

- α) Μείωσης SID λόγω κατακράτησης ισχυρών ανιόντων;
- β) Αύξησης της A_{TOT} συνεπεία κατακράτησης ασθενών οξέων όπως τα φωσφορικά;
- γ) Ελάττωσης της συγκέντρωσης ισχυρών κατιόντων όπως το Na^+ , από την αραίωση που προκύπτει από την κατακράτηση ύδατος (οξέωση αραίωσης);
- δ) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. α
- 3. β
- 4. β
- 5. δ

Καρδιά και οξεοβασικές διαταραχές

Μπαλάφα Όλγα,
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογική Κλινική
Παν. Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Καρδιολογικά νοσήματα και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
 - 2.1. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
 - 2.2. Έμφραγμα μυοκαρδίου
3. Σχέση των οξεοβασικών διαταραχών με την καρδιακή λειτουργία

Κύρια σημεία

- Στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) η συχνότερη οξεοβασική διαταραχή είναι η μεταβολική αλκάλωση μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με αναπνευστική αλκάλωση

- Η μεταβολική αλκάλωση στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται κύρια στη μείωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου και στη χρήση διουρητικών

- Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου η κυριότερη διαταραχή είναι η μεταβολική οξέωση-κύρια λόγω ιστικής ισχαιμίας

- Η σοβαρή μεταβολική οξέωση ($pH < 7,25$) σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

- Σοβαρή οξέωση οποιαδήποτε αιτιολογίας προκαλεί μειωμένη συσταλτικότητα των καρδιακών μυοκυττάρων και κλινικά μειωμένο όγκο παλμού και κλάσμα εξώθησης

1. Εισαγωγή

Η καρδιά δεν αποτελεί-ως γνωστό-όργανο άμεσης ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας. Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας που εμφανίζονται στα καρδιακά νοσήματα οφείλονται, είτε σε μείωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου και ιστική ισχαιμία, είτε στα φάρμακα που χορηγούνται. Από την άλλη πλευρά, η οξέωση ανεξαρτήτως αιτιολογίας μπορεί να προκαλέσει σημαντικές καρδιολογικές επιπλοκές, όπως μειωμένη συσταλτικότητα του καρδιακού μυός.

2. Καρδιολογικά νοσήματα και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

2.1. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Στη ΣΚΑ διάφορες οξεοβασικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν όπως μεταβολική αλκάλωση, μεταβολική οξέωση, αναπνευστική αλκάλωση και αναπνευστική οξέωση ή και μικτές διαταραχές.^[1] Το 37% των ασθενών με ΣΚΑ εμφανίζει τουλάχιστον μία οξεοβασική διαταραχή, πιο συχνά μεταβολική αλκάλωση μεμονωμένα (26,7% στη μελέτη των Millionis και συν.^[2]) ή σε συνδυασμό με αναπνευστική αλκάλωση (58% των αλκαλώσεων σε μελέτη των Park και συν.^[3]). Η μεταβολική αλκάλωση είναι συχνότερη σε άτομα με σοβαρή ΣΚΑ (36% σε ασθενείς με ΣΚΑ τάξης ΝΥΗΑ IV vs 11% σε ασθενείς με ΣΚΑ τάξης ΝΥΗΑ III). Σε άλλη μελέτη το ποσοστό ασθενών με αλκαλαιμία ήταν 59% και με οξέωση 20,6%.^[4]

Στο αρχείο καταγραφής ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στην Κορέα^[3] οι ασθενείς που εισήχθησαν με επεισόδιο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) και οξέωσης, παρουσίαζαν 19% θνητότητα, ενώ οι ασθενείς με αλκαλαιμία 14,9% (ο κίνδυνος θανάτου σε οξέωση ήταν 1,93 φορές μεγαλύτερος συγκρινόμενος με την αλκάλωση). Αντίθετα σε μελέτη των Shirakabe και συν.^[5] οι αλκαλωτικοί ασθενείς είχαν τη χειρότερη πρόγνωση. Σε μελέτη των Minana και συν.^[6], το pH δε σχετιζόταν με θνησιμότητα σε άτομα που εισήχθησαν με μη αντιρροπούμενη οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον στη μελέτη των Nakano και συν.^[4], ενώ το pH αρτηριακού αίματος δεν αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα, οι ασθενείς με περίσσεια βάσης (>2 mEq/L) είχαν την υψηλότερη θνησιμότητα. Στην ίδια μελέτη οι ασθενείς με αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση είχαν τη χειρότερη πρόγνωση και η υπερκαπνία αποτελούσε τον κυριότερο προγνωστικό παράγοντα διασωλήνωσης.

Οι διαφορές αυτές που παρουσιάζονται στην επίπτωση των διαταραχών και στη σχέση τους με την πρόγνωση των ασθενών οφείλονται κύρια:

- στον ορισμό των διαταραχών-αν δηλαδή βασίζονται μόνο στο pH αρτηριακού αίματος και δε λαμβάνονται υπόψη και οι μικτές διαταραχές,
- στον ορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας και της εμφάνισης οξείας επιδείνωσής της,

- στους διαφορετικούς πληθυσμούς των μελετών [τάξη NYHA, προηγούμενες νοσηλίες, συνυπάρχοντα νοσήματα όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)/χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ)] και
- στις διαφορετικές συνθήκες λήψης αρτηριακού αίματος (με/χωρίς οξυγόνο).

Ο ορισμός του οξέος επεισοδίου καρδιακής ανεπάρκειας (AHF-acute heart failure) προκαλεί σύγχυση στη βιβλιογραφία και στην κλινική πράξη, επειδή συνήθως το οξύ συγχέεται με το σοβαρό (απειλητικό για τη ζωή) πνευμονικό οίδημα, με το μη αντιρροπούμενο πνευμονικό οίδημα ή το νεοεμφανιζόμενο επεισόδιο καρδιακής ανεπάρκειας. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες του ESC (European Society of Cardiology) κατηγοροποιούν σαφώς τις διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις του AHF (από περιφερικά οιδήματα ως καρδιογενές shock). Οι ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα ή υπερτασική καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν δύσπνοια λόγω κυψελιδικής συμφόρησης, που οδηγεί σε αναπνευστική οξέωση. Από την άλλη πλευρά οι ασθενείς με πλευριτικές συλλογές παρουσιάζουν κύρια διαταραχές αερισμού, με μείωση του CO₂ και αναπνευστική αλκάλωση. Οι ασθενείς με σταδιακή επιδείνωση της ΚΑ (περιφερικά οιδήματα, συλλογές πλευριτικές ή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) εμφανίζουν κύρια αλκάλωση. Έτσι οι ασθενείς που στα επείγοντα εμφανίζουν οξέωση είναι μάλλον οξέα περιστατικά, ενώ οι ασθενείς με αλκάλωση είναι με χρονιότητα και σταδιακή επιδείνωση^[3]

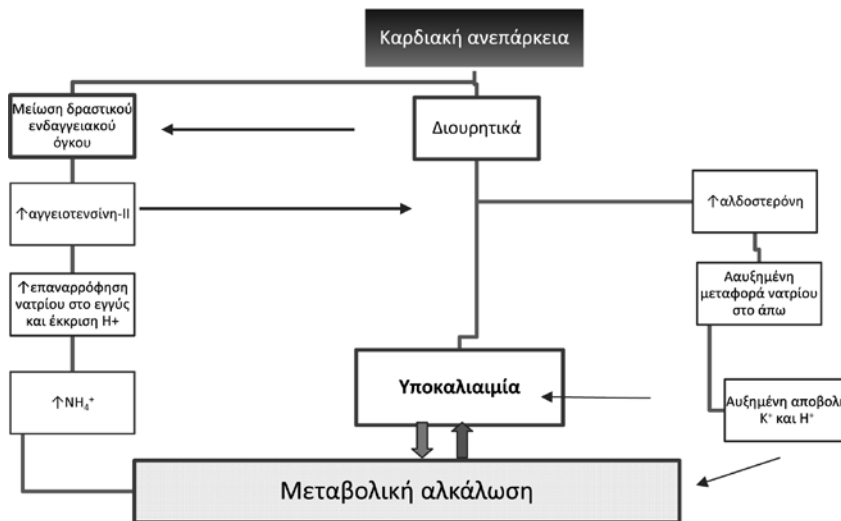
Σε φυσιολογικές συνθήκες, η επαναρρόφηση των διττανθρακικών στο εγγύς σωληνάριο καθορίζεται από τον δραστικό ενδαγγειακό όγκο, το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και τα επίπεδα καλίου του ορού, ενώ η παραγωγή διττανθρακικών επηρεάζεται από την προσφορά νατρίου στο άπω σωληνάριο και την επαναρρόφηση του, την αλδοστερόνη, το αρτηριακό pH και pCO₂. Σε κατάσταση μείωσης του ενδαγγειακού όγκου αίματος, η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου οδηγεί σε κινητοποίηση των μηχανισμών ανταλλαγής νατρίου-καλίου, αρνητικό ισοζύγιο καλίου και διατήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης. Αυτό έχει ως συνέπεια τη μειωμένη μετακίνηση των διττανθρακικών από το διάμεσο νεφρικό χώρο στον αυλό του σωληναρίου και αυξημένη επαναρρόφηση τους.^[7]

Η νεφρική αποβολή ιόντων υδρογόνου στη ΣΚΑ σχετίζεται επίσης με τα αυξημένα επίπεδα αλατοκορτικοειδών και αγγειοτενσίνης-II. Τα αλατοκορτικοειδή ενεργοποιούν τα κανάλια νατρίου και την Na⁺-K⁺-ATPάση και αυξάνουν την επαναρρόφηση νατρίου και την αποβολή καλίου διαμέσου των

καναλιών καλίου. Περίπου τα 2/3 του διηθημένου νατρίου επανααρροφώνται μαζί με χλώριο ή σε ανταλλαγή με H^+ στο εγγύς σωληνάριο. Η επαναρρόφηση αυξάνεται επίσης λόγω αυξημένων επιπέδων αγγειοτενσίνης-II, λόγω σύσπασης του απαγωγού αρτηριδίου και αύξησης του κλάσματος διήθησης. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η κατακράτηση νατρίου, η απώλεια καλίου και η μεταβολική αλκάλωση. Η υποκαλιαιμία αυξάνει περαιτέρω τα επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης.^[8]

Τα διουρητικά-τα οποία χρησιμοποιούνται κατά κόρον στη ΣΚΑ-είναι υπεύθυνα επίσης για τη μεταβολική αλκάλωση μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Αυτά αυξάνουν την προσφορά νατρίου στο άπω σωληνάριο, όπως και την αποβολή καλίου και υδρογονοκατιόντων. Επιπλέον η μείωση του ενδαγγειακού όγκου προκαλεί αύξηση της ρενίνης, της αγγειοτενσίνης και της αλδοστερόνης. Η υποκαλιαιμία με την αυξημένη συγκέντρωση αλδοστερόνης συντηρούν πάντοτε τη μεταβολική αλκάλωση:

- ιόντα υδρογόνου μετακινούνται από τον εξωκυττάριο χώρο στον ενδοκυττάριο προς ανταλλαγή με κάλιο και
- η υποκαλιαιμία προκαλεί επαναρρόφηση διττανθρακικών στο εγγύς σωληνάριο και έκκριση H^+ ^[9] (Εικ. 1.)



Η μεταβολική οξέωση (ή μικτού τύπου οξέωση) είναι αποτέλεσμα ιστικής υποξίας. Στη σοβαρή ΣΚΑ τελικού σταδίου, η προοδευτική και μη αντιρροπούμενη μείωση της νεφρικής ροής πλάσματος και της σπειρα-

ματικής διήθησης, οδηγεί επίσης σε μεταβολική οξέωση^[8]. Οι Light και George^[10] μελέτησαν τις μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας σε 28 νοσηλευόμενους ασθενείς με ΣΚΑ και έδειξαν ότι αρχικά οι ασθενείς εμφάνιζαν αποφρακτική και περιοριστική αναπνευστική δυσλειτουργία. Σε άλλη μελέτη οι Niset και συν. σε 47 ασθενείς με σοβαρή ΣΚΑ πριν και 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση καρδιάς, απέδειξαν ότι το περιοριστικό πρότυπο ήταν πλήρως αναστρέψιμο, ενώ παρέμεινε η μειωμένη ικανότητα διάχυσης CO₂ (πιθανά λόγω μη αναστρέψιμων μεταβολών των πνευμονικών αγγείων).^[11] Ασθενείς με ΣΚΑ και οξύ πνευμονικό οίδημα μπορεί να εμφανίσουν αναπνευστική αλκάλωση λόγω υπεραερισμού-υποκαπνίας.

Στη ΣΚΑ, η προσπάθεια αποκατάστασης του ενδαγγειακού όγκου και η χρήση ανταγωνιστών της αλδοστερόνης είναι βασικοί άξονες αντιμετώπισης της αλκάλωσης. Σε σοβαρό πνευμονικό οίδημα η χορήγηση οξυγόνου με θετική πίεση (Positive airway pressure-PAP) αυξάνοντας τις ενδοθωρακικές πιέσεις και μειώνοντας τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, μειώνει τη συστηματική φλεβική πίεση και το φορτίο της δεξιάς κοιλιάς.^[12] Επίσης αυξάνει την οξυγόνωση μετακινώντας υγρά από τις κυψελίδες στο διάμεσο χώρο και στην πνευμονική κυκλοφορία, και μειώνει το μυϊκό αναπνευστικό φορτίο σταθεροποιώντας αιμοδυναμικά τον ασθενή.

Η σημασία της γνώσης του αρτηριακού pH για την αντιμετώπιση ασθενούς με ΣΚΑ αναγνωρίζεται στις Κατευθυντήριες Οδηγίες του ESC για την ΚΑ.^[13]

2.2. Έμφραγμα μυοκαρδίου

Το 4,2-22% ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) εμφανίζει μεταβολική οξέωση (MO). Το OEM οδηγεί σε ισχαιμία, τραυματισμό και νέκρωση των καρδιακών μυϊκών κυττάρων που προκαλεί ιστική υποξία, αλλαγή συγκεντρώσεων των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων ιόντων και απόπτωση των καρδιακών μυοκυττάρων. Αυτό δημιουργεί ένα φαύλο κύκλο οξέωσης-ισχαιμίας. Σε OEM με καρδιογενές shock^[14] η μεταβολική οξέωση είναι αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής γαλακτικού, εξαιτίας ιστικής ισχαιμίας και αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης. Σε ασθενείς με OEM με αγγειοπλαστική χωρίς μείζονες επιπλοκές εμφανίζεται ήπια οξέωση σε ποσοστό 4,2%. Επίσης στους ίδιους ασθενείς παρατηρήθηκαν HCO₃⁻<22 mEq/L στο 24,1% και Cl⁻/Na⁺<0,79 σε ποσοστό 38,5%. Σ' αυτή τη μελέτη μόνο ο λόγος Cl⁻/Na⁺<0,79 σχετιζόταν με σοβαρότερη δυ-

σλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλεία.^[15]

Σε μελέτη των Zhang και συν σε 972 ασθενείς με OEM σε μονάδα εντατικής φροντίδας, 345 ασθενείς με MO συγκρίθηκαν με 345 ασθενείς χωρίς μεταβολική οξέωση. Οι ασθενείς χωρίς MO είχαν μικρότερη 30-ημερών θνησιμότητα, συγκρινόμενοι με του ασθενείς χωρίς (20,0% vs. 28,7%) και 90-ημερών θνησιμότητα (24,9% vs. 31,9%). Οι ασθενείς με σοβαρή οξέωση (pH<7,25) είχαν την υψηλότερη θνησιμότητα (30-ημερών θνησιμότητα 52,6% συγκρινόμενοι με ασθενείς χωρίς ή με ήπια οξέωση). Η ήπια οξέωση δεν είχε επίδραση στη θνησιμότητα 30 και 90 ημερών. Το γεγονός πιθανά εξηγείται επειδή:

- η ήπια οξέωση διορθώνεται πιο εύκολα από τη σοβαρή και
- η σοβαρή οξέωση οδηγεί σε σοβαρότερη και μεγαλύτερη καρδιομυοκυτταρική απόπτωση (άρα και καρδιακή δυσλειτουργία).^[16]

3. Σχέση των οξεοβασικών διαταραχών με την καρδιακή λειτουργία

Είναι γνωστό πάνω από 100 έτη τώρα ότι η οξέωση μειώνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την αντίδραση των αγγείων στη δράση συσταλτικών αγωνιστών. Τα σχετικά επιστημονικά δεδομένα προέρχονται μόνο από μελέτες σε πειραματόζωα. Οι εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι, καθώς στα πειραματικά μοντέλα η οξέωση συνυπάρχει με υποξία και επηρεάζει κάθε βήμα στο μονοπάτι αντιδράσεων σύσπασης και απόπτωσης των μυικών ινών.^[17] Η οξέωση αναστέλλει την μυο-ινιδική απαντητικότητα στο ασβέστιο, μειώνοντας την ευαισθησία των συσταλτικών πρωτεϊνών στα ιόντα ασβεστίου, πιθανότατα μειώνοντας τη σύνδεση των ιόντων ασβεστίου στην τροπονίνη-C.^[18] Η απόπτωση των μυικών κυττάρων που προκαλείται από ισχαιμία και οξέωση ρυθμίζεται από την έκφραση της αποπτωτικής πρωτεΐνης BNIP3 (ανήκει στην οικογένεια Bcl-2 αποπτωτικών πρωτεϊνών). Η υποξία προκαλεί την έκφραση και παραγωγή BNIP3 mRNA στα μυοκαρδιακά κύτταρα, ενώ η οξέωση σταθεροποιεί την πρωτεΐνη και τη συσχέτισή της με τα μιτοχόνδρια.^[19]

Σε πειραματικά μοντέλα η οξέωση προάγει την εμφάνιση αρρυθμιών και ο πιθανότερος μηχανισμός εμπλέκει την επίπτωση του ιονισμένου ασβεστίου στην εκπόλωση των κυττάρων. Σε καρδιές επίμυων, η οξέωση (μαζί με την υποξία) προκάλεσε αυξημένες συγκεντρώσεις ιονισμένου ασβεστίου

ου στα μυοκύτταρα κατά τη διαστολή και παράταση της διάρκειας του κυτταρικού transient (CaT) alternans (παράγοντα εμφάνισης αρρυθμιών).^[20]

Μόνο μία μελέτη σε ανθρώπους είναι δημοσιευμένη. Σ' αυτή οι ασθενείς σε μονάδα εντατικής θεραπείας με αρτηριακό pH<7,28 (συγκρινόμενοι με pH>7,28) παρουσίαζαν μειωμένο δείκτη όγκου παλμού (difference in means 32,7, 95% CI: 21-45 ml/m², p <0,001), μειωμένο σφαιρικό κλάσμα εξώθησης (18, 95% CI: 11-26%, p<0,001), dPmax (331, 95% CI: 510-153 mmHg/s, p=0,001) και cardiac power index (0,09, 95% CI: 0,03-0,15 W/m², p<0,001).^[21]

Βιβλιογραφία

1. Frangiosa A, De Santo LS, Anastasio P, De Santo NG. Acid-base balance in heart failure. *J Nephrol* 2006; 19(Suppl 9): S115-120.
2. Milionis HJ, Alexandrides GE, Liberopoulos EN, Bairaktari ET, Goudevenos J, Elisaf MS. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (2): 167-173.
3. Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, et al. The prognostic value of arterial blood gas analysis in high-risk acute heart failure patients: an analysis of the Korean Heart Failure (KorHF) registry. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(6): 601-611.
4. Nakano H, Nagai T, Honda Y, et al. Prognostic value of base excess as indicator of acid-base balance in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9(5): 399-405.
5. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, et al. Clinical significance of acid-base balance in an emergency setting in patients with acute heart failure. *J Cardiol* 2012; 60(4): 288-294.
6. Minana G, Nunez J, Banuls P, et al. Prognostic implications of arterial blood gases in acute decompensated heart failure. *Eur J Intern Med* 2011; 22(5): 489-494.
7. Palmer BF, Alpern RJ. Metabolic alkalosis. *JASN* 1997; 8(9): 1462-1469.
8. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev* 2015; 20(4): 493-503.
9. Galla JH. Metabolic alkalosis. *JASN* 2000; 11 (2): 369-375.

10. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med* 1983; 143(3): 429-433.
11. Niset G, Ninane V, Antoine M, Yernault JC. Respiratory dysfunction in congestive heart failure: correction after heart transplantation. *Eur Respir J* 1993; 6(8): 1197-1201.
12. Kato T, Suda S, Kasai T. Positive airway pressure therapy for heart failure. *World J Cardiol* 2014; 6(11): 1175-1191.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
14. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005; 33(10): 2235-2240.
15. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Acid-base imbalance in uncomplicated ST-elevation myocardial infarction: the clinical role of tissue acidosis. *Int Emerg Med* 2010; 5(1): 61-66.
16. Zhang T, Guan YZ, Liu H. Association of acidemia with short-term mortality of acute myocardial infarction: A retrospective study base on MIM-IC-III database. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2020; 26: 1076029620950837.
17. Frasch MG, Giussani DA. Heart during acidosis: Etiology and early detection of cardiac dysfunction. *EClinicalMedicine* 2021; 37: 100994.
18. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1990; 258(6 Pt 1): C967-981.
19. Kubasiak LA, Hernandez OM, Bishopric NH, Webster KA. Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl-2 family protein BNIP3. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99(20): 12825-12830.
20. Kapur S, Wasserstrom JA, Kelly JE, Kadish AH, Aistrup GL. Acidosis and ischemia increase cellular Ca^{2+} transient alternans and repolarization alternans susceptibility in the intact rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296(5): H1491-1512.
21. Rodriguez-Villar S, Kraut JA, Arevalo-Serrano J, et al. Systemic acidemia impairs cardiac function in critically ill patients. *EClinicalMedicine* 2021; 37:100956.

Ερωτήσεις

1. Ποια είναι η πιο συχνή οξεοβασική διαταραχή σε ασθενή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια;

- α) Μεταβολική αλκάλωση;
- β) Αναπνευστική αλκάλωση;
- γ) Αναπνευστική οξέωση;
- δ) μεταβολική οξέωση;

2. Η παρουσία μεταβολικής αλκάλωσης σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε:

- α) Μείωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου;
- β) Χρήση διουρητικών;
- γ) Αύξηση αγγιοτενσίνης-II;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

3. Η παρουσία οξέωσης σε ασθενή με δύσπνοια σε έδαφος καρδιακής ανεπάρκειας σημαίνει πιθανότατα:

- α) Χρόνια μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια;
- β) Παρουσία πλευριτικών συλλογών;
- γ) Οξύ επεισόδιο (αναπνευστική οξέωση);
- δ) Μεταβολική οξέωση;

4. Σε ασθενή με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου:

- α) Αρτηριακό $pH < 7,25$ σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα;
- β) Σοβαρή και μέτρια οξέωση σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα;
- γ) Η πιο συχνή διαταραχή οξεοβασικής ισορροπίας είναι η μεταβολική αλκάλωση;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

5. Η οξέωση προκαλεί:

- α) Αυξημένη εκπόλωση των κυτταρικών μεμβρανών
- β) Μειωμένη συσπαστικότητα του καρδιακού μυός;
- γ) Παράταση του QT;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

1. α
2. δ
3. γ
4. α
5. β

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην ηπατική ανεπάρκεια

Διβάνη Μαρία,

Επιμελήτρια Β', Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Νάτριο (υπονατριαιμία)
 - 2.1. Παθοφυσιολογία υπονατριαιμίας στην ηπατική ανεπάρκεια
 - 2.2. Καταστάσεις ψευδοϋπονατριαιμίας
 - 2.3. Κλινικά συμπτώματα
 - 2.4. Θεραπεία
3. Κάλιο
 - 3.1 Υποκαλιαιμία
 - 3.2 Υπερκαλιαιμία
4. Μαγνήσιο
5. Ασβέστιο
6. Φωσφόρος

Κύρια σημεία

- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές εμφανίζονται συχνά στην ηπατική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα στην προχωρημένη νόσο και στη μη αντιρροπούμενη κίρρωση
- Η κυριότερη διαταραχή στην κίρρωση είναι η υπερρογκαιμική υπονατριαιμία
- Υπογκαιμία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς με κίρρωση και οφείλεται σε νεφρικές ή εξωνεφρικές απώλειες νατρίου και ύδατος
- Η διαταραχή του καλίου που εμφανίζεται συχνότερα, ιδίως στην προχωρημένη νόσο και στην κίρρωση του ήπατος, είναι η υποκαλιαιμία
- Η υποκαλιαιμία αποτελεί εκλυτικό παράγοντα για ηπατική εγκεφαλοπάθεια, διότι προκαλεί μείωση του pH στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, που οδηγεί σε ενεργοποίηση του μεταβολισμού της γλουταμίνης και αμμωνιογένεση
- Υπομαγνησισαιμία εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με αλκοολικής αιτιολογίας ηπατική ανεπάρκεια και κίρρωση ήπατος, εξαιτίας κυρίως της άμεσης τοξικής δράσης του αλκοόλ στα κύτταρα των σωληναρίων αλλά και λόγω της διουρητικής αγωγής για πού εφαρμόζεται για τον ασκίτη
- Υποφωσφαταιμία μπορεί να εμφανιστεί λόγω απώλειας φωσφόρου στα νεφρικά σωληνάρια ή/και λόγω μειωμένης πρόσληψης με τη διατροφή ή/και στα πλαίσια του συνδρόμου επανασίτισης ή/και λόγω ενδοκυττάριας μετακίνησης εξαιτίας της αλκάλωσης

1. Εισαγωγή

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι συχνές στην ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESLD) και έχουν συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα⁽¹⁾. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι συχνά πολύπλοκοι και αποτελούν διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση. Συνήθως οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές εμφανίζονται στο τελικό στάδιο της ηπατικής ανεπάρκειας, δηλαδή στην κίρρωση του ήπατος (ιδίως στη μη αντιρροπούμενη) και βασικά όταν συνυπάρχουν επιπλοκές της κίρρωσης όπως ασκίτης, νεφρική ανεπάρκεια, αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα, κίρσοι οισοφάγου κ.ά.

Η υπονατριαιμία ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$) είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλεύομενους ασθενείς και στην κοινότητα^(2,3). Η υπερογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία είναι η κύρια ηλεκτρολυτική διαταραχή που παρατηρείται στη προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια, κυρίως ως αποτέλεσμα αιμοδυναμικών επιπλοκών στα σπλαχνικά αγγεία και (όπως και η υποκαλιαιμία) θεωρείται ότι αποτελούν εκλυτικούς παράγοντες για την εγκατάσταση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας^(4,5). Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στον συγκεκριμένο πληθυσμό αποτελεί πρόκληση εξαιτίας της υψηλής ευαισθησίας των κίρρωτικών ασθενών στην εμφάνιση οσμωτικής απομυελίνωσης^(6,7).

Ως υπονατριαιμία τυπικά ορίζεται η συγκέντρωση Na^+ ορού μικρότερη από 135 mEq/L ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$). Στους ασθενείς με κίρρωση είναι αποδεκτή ως υπονατριαιμία συγκέντρωση Na^+ ορού μικρότερη από 130 mEq/L ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$). Σε μία μελέτη από την Ευρώπη, στην οποία συμπεριλήφθηκαν, τόσο ενδοноσοκομειακοί, όσο και εξωνοσοκομειακοί ασθενείς με κίρρωση ήπατος, διαπιστώθηκε ότι το 21,6% παρουσίαζε τιμές $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$, 5% παρουσίαζε τιμές $\text{Na}^+ < 125 \text{ mEq/L}$ και 1,2% παρουσίαζε τιμές $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/L}$ ⁽⁸⁾.

Ταυτόχρονα μπορεί να εμφανιστούν και άλλες διαταραχές των ηλεκτρολυτών, όπως υπερκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία, υπομαγνησιαιμία πυροδοτούμενες από ποικίλους παθογενετικούς μηχανισμούς και διαταραχές στην οξεοβασική ισορροπία.

2. Νάτριο (υπονατριαιμία)

2.1. Παθοφυσιολογία υπονατριαιμίας στην ηπατική ανεπάρκεια

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε υπονατριαιμία στην κίρρωση είναι πολλαπλοί και περίπλοκοι. Αυτοί έχουν μελετηθεί κυρίως στο πλαίσιο της κίρρωσης.

Στην ηπατική ανεπάρκεια και στη μη αντιρροπούμενη κίρρωση ο οργανισμός έχει την ικανότητα διατήρησης της ηλεκτρολυτικής (και οξεοβασικής) ισορροπίας, όμως αυτή διαταράσσεται κατά την εξέλιξη της νόσου ή σε οξείες καταστάσεις, όπως σε λοιμώξεις, σε διατροφική στέρηση ή σε φαρμακευτικές παρεμβάσεις⁽¹⁾. Στα πρώιμα στάδια της ηπατικής ανεπάρκειας η υπονατριαιμία συνήθως οφείλεται σε άλλα αίτια, ανεξάρτητα από την ηπατική νόσο, όπως συνύπαρξη καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας ή ενδοκρινικών διαταραχών, χρήση φαρμάκων και παρουσία λοιμώξεων (κυρίως του γαστρεντερικού).

Καθώς η κίρρωση εξελίσσεται οδηγεί σε ενεργοποίηση του μονοπατιού της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου (eNOS) και σε αυξημένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO), τα οποία προάγουν τη σπλαχνική αγγειοδιαστολή και οδηγούν σε νεφρική δυσλειτουργία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Η σπλαχνική αγγειοδιαστολή οδηγεί σε ελάττωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου και κλινικά σε μείωση της αρτηριακής πίεσης, που εκλαμβάνεται από τους νεφρικούς τασεοϋποδοχείς και τους τασεοϋποδοχείς των μεγάλων αγγείων ως μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου και εξαιτίας αυτού ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και η μη ωσμωτική απελευθέρωση της αργινίνης-βαζοπρεσσίνης (AVP) [ή αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)]^(9,10,11,12). Αυτό έχει ως επακόλουθο την κατακράτηση νατρίου και ύδατος. Έτσι, ο συνολικός όγκος ύδατος του οργανισμού αυξάνεται και σε συνδυασμό με την αύξηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα (πυλαία υπέρταση) και τη σπλαχνική αγγειοδιαστολή οδηγούν σε αύξηση της αγγειακής υδροστατικής πίεσης. Ταυτόχρονα, εγκαθίσταται υπολευκωματιναιμία, εξαιτίας της ελαττωμένης συνθετικής ικανότητας του ήπατος και επακόλουθη μείωση της ενδαγγειακής ογκωτικής πίεσης. Όλα τα παραπάνω επιδρούν δυναμικά στη διήθηση των τριχοειδών αγγείων του εντέρου και συντελούν στην ανάπτυξη ασκίτη⁽¹³⁾. Επομένως, ο ασκίτης

είναι το αποτέλεσμα ενός φαύλου κύκλου μεταξύ αισθητής «υποπλήρωσης» και κλινικής «υπερπλήρωσης» του οργανισμού, με αποτέλεσμα τη συνεχή απελευθέρωση ADH, με τελικό αποτέλεσμα την εγκατάσταση υπονατριαιμίας από αραίωση⁽¹⁾.

Η υπογκαιμική υπονατριαιμία μπορεί να εμφανιστεί λιγότερο συχνά (σε μόλις 10% των ασθενών) και οφείλεται σε νεφρικές ή εξωνεφρικές απώλειες νατρίου ή υπονατριαιμία σχετιζόμενη με μειωμένη πρόσληψη άλατος και πρωτεϊνών, που οδηγεί σε μείωση της ικανότητας κάθαρσης ελευθέρου ύδατος από τους νεφρούς^(14,15).

Η υπονατριαιμία σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με οξείες ηπατικές νόσους, χρόνιες ηπατοπάθειες (λ.χ. κίρρωση) και σε ασθενείς που αναμένουν μεταμόσχευση ήπατος^(16,17). Προγνωστικά score της ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως το μοντέλο για ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD-score) ή η βαθμολογία αναλογίας MELD προς νάτριο (MESO-score) ενσωματώνουν τα επίπεδα νατρίου του ορού και έχει αποδειχτεί ότι έχουν προγνωστική αξία σε πληθυσμούς ασθενών με κίρρωση, χρόνια HCV/HBV λοίμωξη, αλκοολική ηπατική νόσο και ειδικά ασθενείς που αναμένουν μεταμόσχευση ήπατος^(18,19).

Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι σε ασθενείς με ηπατική νόσο διάφοροι παράγοντες (όπως η χρήση διουρητικών), μπορεί επίσης να συμβάλουν στα χαμηλά επίπεδα νατρίου ορού και πρέπει αυτό να λαμβάνεται υπόψη.

2.2 Ψευδοϋπονατριαιμία⁽²⁰⁾

Χαμηλές τιμές νατρίου ορού μπορεί να εμφανιστούν ψευδώς σε καταστάσεις υπερλιπιδαιμίας ή υπερπρωτεϊναιμίας. Υπερχοληστερολαιμία μπορεί να υπάρχει στη χρόνια χολόσταση και στην πρωτοπαθή χολαγγειίτιδα, υπερτριγλυκεριδαιμία μπορεί να διαπιστωθεί στην ηπατική νόσο από κατάχρηση αλκοόλ, ενώ υπερπρωτεϊναιμία (υπεργαμμασφαιριναιμία) μπορεί να βρεθεί στα αρχικά στάδια της κίρρωσης, χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C (νεφρωσικό σύνδρομο και θεραπεία με ιντερφερόνη), στην αυτοάνοση ηπατίτιδα (αύξηση IgG), στην πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (αύξηση IgM) και στην αλκοολική νόσο του ήπατος (αύξηση IgA). Στις καταστάσεις αυτές οι πρωτεΐνες ή/και τα λιπίδια καταλαμβάνουν «χώρο» στον συνολικό όγκο του ορού και οδηγούν σε μετρήσεις ψευδώς μικρότερων συγκε-

ντρώσεων Na^+ ανά λίτρο ορού (η συγκέντρωση Na^+ υπολογίζεται ανά λίτρο ορού και όχι ανά λίτρο ύδατος), ενώ ο συνολικός όγκος ύδατος και ωσμωτικότητας παραμένουν ανεπηρέαστα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές μέθοδοι με ιοντοεπιλεκτικά ηλεκτρόδια (ISE) για τη μέτρηση των ηλεκτρολυτών του ορού [direct and indirect ion-selective electrodes (ISE)]. Ψευδής υπονατριαιμία παρατηρείται μόνο με την έμμεση (indirect) μέθοδο, η οποία απαιτεί αραίωση. Η διαπίστωση φυσιολογικών τιμών νατρίου σε καταστάσεις υπερλιπιδαιμίας ή υπερπρωτεϊναιμίας πρέπει να εγείρουν την υποψία υπερνατριαιμίας. Το αντίθετο, δηλαδή ψευδομονατριαιμία ή ψευδοϋπερνατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε καταστάσεις υπολευκωματιναιμίας (προχωρημένη κίρρωση, βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο σε ηπατίτιδα C ή B), όπου οι τιμές νατρίου του ορού με την έμμεση μέθοδο μπορεί να μετρηθούν έως 10 mEq/L υψηλότερα σε σύγκριση με την άμεση (direct) ISE.

Είναι γνωστό ότι η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη είναι αυξημένη σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (ηπατογενής διαβήτης). Η σοβαρή υπεργλυκαιμία προκαλεί μεταβολές στη συγκέντρωση του ύδατος, καθώς η γλυκόζη είναι ωσμωτικά δραστικό μόριο και οδηγεί σε μετακίνηση ύδατος εξωκυτάρια και σε υπονατριαιμία από αραίωση. Σε σπανιότερες περιπτώσεις η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία μέσω υπογκαιμίας, που προκαλείται λόγω ωσμωτικής διούρησης. Το νάτριο του ορού πρέπει να διορθώνεται ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης του. Η διόρθωση γίνεται προσθέτοντας 1,6 mEq/L στη τιμή του νατρίου που μετρήθηκε για κάθε 100 mg/dl αύξησης της γλυκόζης του ορού πάνω από τη φυσιολογική τιμή (δηλαδή πάνω από τα 100 mg/dl) και έως την τιμή γλυκόζης 400 mg/dl. Εάν η τιμή γλυκόζης ορού είναι πάνω από 400 mg/dl η διόρθωση πρέπει να γίνεται με προσθήκη 4 mEq/L στη τιμή νατρίου ορού που μετρήθηκε. Άρα ο υπολογισμός του διορθωμένου νατρίου ορού για το βαθμό της υπεργλυκαιμίας θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση στην αξιολόγηση οποιουδήποτε υπονατριαιμικού ασθενούς με ηπατική ανεπάρκεια.

2.3. Κλινικά συμπτώματα

Η συμπτωματολογία σχετίζεται άμεσα με την ταχύτητα εγκατάστασης της υπονατριαιμίας. Σε οξεία εγκατάσταση τα συμπτώματα είναι θορυβώ-

δη, ενώ σε χρόνιες περιπτώσεις πιο ήπια. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από κεφαλαλγία, ναυτία και εμέτους μέχρι και έκπτωση του επιπέδου συνείδησης, υπνηλία, επιληπτικές κρίσεις και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Η υποωσμωτικότητα του πλάσματος σε ταχεία εγκατάσταση υπονατριαιμίας (<48 ωρών) οδηγεί σε ενδοκυττάρια μετακίνηση ύδατος και οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων (εγκεφαλικό οίδημα), ενώ σε σταδιακή εγκατάσταση (>48 ωρών) ενεργοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί (παραγωγή μιοϊνοσιτόλης κ.ά από τα εγκεφαλικά αστροκύτταρα) εξισορρόπησης της ωσμωτικότητας στα εγκεφαλικά κύτταρα.

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 δραστικά μόρια, όπως μιοϊνοσιτόλη και ταυρίνη. Επομένως στην ηπατική ανεπάρκεια τα αστροκύτταρα, λόγω των προαναφερθέντων αντιρροπιστικών μηχανισμών, χαρακτηρίζονται από ένδεια ενδοκυττάρια ωσμωλίων και χρόνιο οίδημα, συνεπώς μικρές σχετικά μειώσεις στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό μπορούν εύκολα να διαταράξουν τη λεπτή αυτή ισορροπία ρύθμισης της ενδοκυττάριας μετακίνησης ύδατος. Για αυτό το λόγο η υπονατριαιμία στην ηπατική ανεπάρκεια δρα ως εκλυτικός παράγοντας της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Άρα, σε συμπτωματικούς ασθενείς με κίρρωση και υπονατριαιμία πρέπει να γίνεται κατάλληλη αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας, με προσοχή για την αποφυγή του συνδρόμου απομυελίνωσης^(1,6).

2.4. Θεραπεία

Η εκτίμηση του εξωκυττάρια ογκού είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στην ηπατική ανεπάρκεια και μπορεί να γίνει, είτε κλινικά, είτε με μέτρηση της κλασματικής απέκκρισης νατρίου ή ουρίας. Ο καθορισμός του είδους της υπονατριαιμίας σε σχέση με τον εξωκυττάρια ογκό είναι απαραίτητος πριν αρχίσει η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας και μελέτες έχουν δείξει ότι η επιβίωση των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά όταν η διαχείριση της υπονατριαιμίας γίνεται με τον σωστό τρόπο, ενώ η μη κατάλληλη αντιμετώπισή της θα μπορούσε να έχει καταστροφικές συνέπειες, μεταξύ των οποίων το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης, που

οδηγεί σε μείζονες νευρολογικές επιπτώσεις ή ακόμη και στο θάνατο^(4,21,22).

Ευογκαιμική υπονατριαιμία εμφανίζεται μόνο σε αρχικά στάδια ηπατικής νόσου και οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως ενδοκρινολογικές διαταραχές (υποθυρεοειδισμός, υπο-υποφυσισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια), φάρμακα και το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) και η αντιμετώπισή της απαιτεί την απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα, τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου και στο SIADH τον περιορισμό πρόσληψης νερού.

Στα πιο προχωρημένα στάδια ηπατικής ανεπάρκειας και στην κίρρωση θα πρέπει να γίνεται διαχωρισμός ανάμεσα στην υπερογκαιμική και την υπογκαιμική υπονατριαιμία.

Η υπογκαιμία είναι σπάνια στους κίρρωτικούς ασθενείς και οφείλεται σε νεφρικές και εξωνεφρικές απώλειες νατρίου και ύδατος και στις περισσότερες περιπτώσεις επάγεται από φάρμακα, όπως η χρήση διουρητικών της αγκύλης και λακτουλόζης ή από απώλεια υγρών μέσω διαρροιών/εμέτων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η υπονατριαιμία υφίσταται χωρίς την παρουσία ασκίτη και οιδήματος. Σ' αυτή την περίπτωση και για τιμές $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$ συστήνεται προσωρινή διακοπή των διουρητικών και επιχειρείται αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, με προσεκτική χορήγηση φυσιολογικού ορού, ενώ ταυτόχρονα αντιμετωπίζεται ο πιθανός αιτιολογικός παράγοντας (λ.χ. έμετοι)⁽⁷⁾.

Το 90% των κίρρωτικών ασθενών με υπονατριαιμία παρουσιάζεται με υπερογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία⁽¹⁾. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυτή στην κίρρωση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας, ιδίως σε ασθενείς με MELD score (Model of End-Stage Liver Disease) < 30 ⁽²³⁾. Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας σ' αυτή τη περίπτωση είναι δυσκολότερη, διότι η διακοπή των διουρητικών ή/και η χορήγηση υπέρτονων ορών, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση του ασκίτη και του οιδήματος. Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας εστιάζεται στις παρακάτω ενέργειες⁽⁴⁾:

Περιορισμός του ύδατος Παραδοσιακά, ο περιορισμός των υγρών (1-1,5 L/24ωρο) θεωρείται ως επιλογή πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της υπονατριαιμίας που σχετίζεται με κίρρωση. Όσο δύσκολο κι εάν είναι από πλευράς συμμόρφωσης των ασθενών, συστήνεται η πρόσληψη υγρών να περιορίζεται περίπου στα 500 ml/24ωρο, ώστε να επιτυγχάνεται ένα καθημερινό αρνητικό ισοζύγιο ύδατος (συνυπολογίζοντας πάντοτε την 24ωρη παραγωγή ούρων και τις άδηλες απώλειες). Εάν δεν υπάρξει η αναμενό-

μενη βελτίωση της υπονατριαιμίας μετά από 24-48 ώρες περιορισμού της πρόσληψης υγρών, τότε απαιτούνται επιπλέον παρεμβάσεις^(24,25).

Διακοπή διουρητικών και διόρθωση υποκαλσιαιμίας Σε τιμές $\text{Na}^+=130-110 \text{ mEq/L}$ και σε ασυμπτωματικούς ή με μέτρια συμπτώματα ασθενείς, η προσωρινή διακοπή των διουρητικών, ο περιορισμός του νερού και η διόρθωση της υποκαλσιαιμίας φαίνεται να είναι αποτελεσματικά μέτρα. Το νάτριο και το κάλιο είναι ωσμωτικά δραστικά ανταλλάξιμα ιόντα. Χορήγηση καλίου οδηγεί σε αποκατάσταση των επιπέδων του στον ορό και δίνει τη δυνατότητα για την μετακίνησή του ενδοκυττάρια (K^+ : ενδοκυττάριο καπών), με αποτέλεσμα το νάτριο να μετακινείται προς την αντίθετη κατεύθυνση, δηλαδή από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο κι αυτό συντελεί στη αύξηση του νατρίου στον ορό, χωρίς εξωγενή χορήγησή του^(4,6).

Χορήγηση υπέρτονου Na^+ (3%) Γενικά η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% σε υπερογκαιμικούς ασθενείς δεν ενδείκνυται εξαιτίας της επίτασης του περιφερικού οιδήματος, του ασκίτη, την πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος, καθώς και του συνδρόμου απομυελίνωσης εξαιτίας της ταχείας διόρθωσης της υπονατριαιμίας. Παρόλα αυτά σε ειδικές περιπτώσεις βαριάς συμπτωματικής υπονατριαιμίας ($\text{Na}^+<110 \text{ mEq/L}$) ή σε ασθενείς κατά την προεγχειρητική περίοδο προετοιμασίας για μεταμόσχευση ήπατος, γίνεται σύσταση για χρήση υπέρτονου διαλύματος, με αρχικό στόχο τη διόρθωση του νατρίου κατά 5 mEq/L την πρώτη ώρα και μετά μόλις κατά $4-6 \text{ mEq/L}$ το 24ωρο⁽⁴⁾. Εάν παρόλα αυτά συμβεί υπερδιόρθωση Na^+ τότε η δεσμοπρεσσίνη ένας αντιδιουρητικός παράγοντας (συνθετικό ανάλογο της βαζοπρεσσίνης) μπορεί να αποτελεί μία επιλογή και μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της ταχείας υπερδιόρθωσης του Na^+ . Η βαζοπρεσσίνη δρα στους V_2 -υποδοχείς της βασικοπλάγιας μεμβράνης των σωληναριακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης ύδατος, μειώνοντας έτσι τη συγκέντρωση του νατρίου στον ορό.

Χορήγηση αλβουμίνης Η έγχυση λευκωματίνης αποτελεί μία άλλη θεραπευτική επιλογή που μπορεί να βελτιώσει την υπονατριαιμία τη σχετιζόμενη με την κίρρωση. Αν και ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος, θεωρείται ότι η ενδοφλέβια χορήγηση λευκωματίνης μπορεί να αυξήσει την κάθαρση ελεύθερου ύδατος, οδηγώντας σε αύξηση του νατρίου του ορού, λόγω συρρίκνωσης του ενδαγγειακού όγκου⁽²⁶⁾.

Φαίνεται, από μελέτες, ότι οι ασθενείς που έλαβαν μακροχρονίως λευ-

κωματίνη μαζί με τη βασική θεραπεία της κίρρωσης, βρέθηκε ότι παρουσίασαν βελτίωση στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής, μειωμένο αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο και μικρότερη ανάγκη εκκενωτικών παρακεντήσεων, ανθεκτικού ασκίτη, χαμηλής αρτηριακής πίεσης και ηπατικής ενγκεφαλοπάθειας. Παρόλο που τα αποτελέσματα από τις μελέτες είναι πολλά υποσχόμενα, η συστηματική και μακροχρόνια έγχυση λευκωματίνης περιορίζεται στην καθημερινή κλινική πρακτική λόγω του υψηλού κόστους^(4,27,28).

Ανταγωνιστές του υποδοχέα της βαζοπρεσίνης Μία κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας της σχετιζόμενης με την έκκριση της ADH είναι οι ανταγωνιστές των V₁ και V₂-υποδοχέων της, γνωστοί ως βαππάνες. Η αποτελεσματικότητά τους έχει αποδειχτεί σε μελέτες, αλλά δεν έχει συσχετιστεί με βελτίωση στην ολική θνησιμότητα, ενώ σε μία μελέτη με τη χρήση της τολβαπτάνης στη πολυκυστική νόσο των νεφρών σημειώθηκε βαριά ηπατική βλάβη σε τρεις ασθενείς⁽²⁹⁾. Η μόνη διαθέσιμη από του στόματος χορηγούμενη βαππάνη είναι η τολβαπτάνη. Καθώς τα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες δεν είναι όλα ενθαρρυντικά, οι Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση συστήνουν προσοχή και τάσσονται κατά της τακτικής/συστηματικής χρήσης τολβαπτάνης στην υπονατριαιμία της κίρρωσης και συνιστούν τη χρήση της μόνο σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες⁽³⁰⁾.

Αποκλεισμός της ψευδοϋπονατριαιμίας Τέλος, ο αποκλεισμός της ψευδοϋπονατριαιμίας θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση στην αξιολόγηση οποιουδήποτε υπονατριαιμικού ασθενούς με ηπατική ανεπάρκεια.

3. Κάλιο

Οι διαταραχές του καλίου στην ηπατική ανεπάρκεια έχουν μελετηθεί λιγότερο. Η συγκέντρωσή του στο πλάσμα κυμαίνεται σε ένα ευρύ φάσμα τιμών στους ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατικής νόσου. Σε μία προοπτική μελέτη σχεδόν 3.000 κίρρωτικών ασθενών ο επιπολασμός της υποκαλιαιμίας άγγιζε το 20%, ενώ της υπερκαλιαιμίας το 12%⁽³¹⁾.

3.1. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία είναι η συχνότερη διαταραχή του καλίου σε ασθενείς με

κίρρωση του ήπατος. Το κάλιο είναι ενδοκυττάριος ηλεκτρολύτης και τα επίπεδά του στον ορό δεν αντανακλούν με ακρίβεια τη συνολική του ποσότητα στον οργανισμό (αν και τις περισσότερες φορές η συγκέντρωσή του στον ορό είναι ανάλογη με τις ενδοκυττάρια αποθήκες του οργανισμού). Άρα ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με κίρρωση είναι νορμοκαλιαμικοί (επίπεδα καλίου 3,5-5 mEq/L), αν και τα ενδοκυττάρια αποθέματά του στον οργανισμό είναι ελαττωμένα^(1,32,33). Και επειδή η συνολική περιεκτικότητα του οργανισμού σε κάλιο δεν μπορεί να μετρηθεί αξιόπιστα (ούτε να υπολογιστεί), ως υποκαλιαιμία θεωρούνται αποκλειστικά τα χαμηλά επίπεδα καλίου στον ορό.

Σε κίρρωτικούς ασθενείς, ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός προάγει την αποβολή καλίου από τα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων, αυξάνοντας την ενεργητική επαναρρόφηση νατρίου στα επιθηλιακά κανάλια του (ENaC), την ηλεκτροχημική απέκκριση καλίου από τους διαύλους μεταφοράς καλίου (ROMK) και την εξαρτώμενη από τη $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$ αποβολή καλίου. Όταν ο δραστικός όγκος πλήρωσης και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μειώνονται, το εγγύς σωληνάριο αυξάνει την ισοσωματική επαναρρόφηση νατρίου. Αυτό μειώνει την παροχή νατρίου στα επόμενα τμήματα του ουροφόρου σωληναρίου και οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση καλίου στα ούρα, παρά τα υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης, εμποδίζοντας έτσι περαιτέρω απώλειες καλίου. Σε προχωρημένη κίρρωση, αυτές οι αμοιβαία αντίθετες δυνάμεις (υπεραλδοστερονισμός και μειωμένη άπω παροχή νατρίου) εξουδετερώνουν την απώλεια καλίου δια των ούρων, με αποτέλεσμα το κάλιο να μπορεί να διατηρηθεί εντός φυσιολογικών ορίων, γι' αυτό τελικά η υποκαλιαιμία εμφανίζεται κυρίως με ταυτόχρονη λήψη διουρητικών⁽³⁴⁾. Η χρήση διουρητικών που προκαλούν καλιούρηση, ιδιαίτερα τα διουρητικά της αγκύλης, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στη διαχείριση του ασκίτη, οδηγούν σε υποκαλιαιμία. Αυξάνουν την αποβολή καλίου αναστέλλοντας την επαναρρόφησή του στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle⁽³⁴⁾.

Παρατεταμένοι έμετοι, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, επιδεινώνουν τη νεφρική απώλεια καλίου, λόγω περαιτέρω αύξησης της έκκρισης αλδοστερόνης και αύξησης των επιπέδων των διπτανθρακικών. Αυτή η αύξηση των διπτανθρακικών υπερβαίνει την ικανότητα επαναρρόφησης καλίου στο εγγύς σωληνάριο, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωσή του στον άπω νεφρώνα, όπου λόγω του αρνητικά φορτισμένου σωληναριακού

αυλού εμποδίζεται η επανααρρόφηση του⁽³⁵⁾.

Επιπλέον, η αναπνευστική αλκάλωση, που χαρακτηρίζει τους κίρρωτικούς ασθενείς, συμβάλλει στη μετακίνηση του καλίου ενδοκυττάρια^(1,36). Αν και αυτός ο μηχανισμός δεν συμβάλλει σημαντικά στην εγκατάσταση υποκαλιαιμίας, φαίνεται ότι σε συνδυασμό με αλλαγές στον αδρενεργικό τόνο (που επίσης οδηγούν σε διακυτταρικές μετακινήσεις καλίου) ενισχύουν την περαιτέρω μείωση του καλίου, όπως φάνηκε σε μελέτες που αφορούσαν όμως μόνο οξείες καταστάσεις^(36,38).

Επίσης, διάρροιες, υποσιτισμός, ηπατονεφρικό σύνδρομο, χρήση τερλιπρεσσίνης (χρησιμοποιείται στην κίρρωση) και υπομαγνησιαιμία οδηγούν σε υποκαλιαιμία λόγω ενεργοποίησης νεφρικών και εξωνεφρικών μηχανισμών απώλειας καλίου.

Τέλος η υποκαλιαιμία (και η υπονατριαιμία) είναι ευρέως αναγνωρισμένος παράγοντας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, καθώς η αύξηση των επιπέδων αμμωνίας σχετίζεται με ελαττωμένα επίπεδα καλίου^(37,39). Η υποκαλιαιμία προκαλεί ενδοκυττάρια οξέωση στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, που οδηγεί σε αύξηση της πρόσληψης και μεταβολισμού της γλουταμίνης και σε αμμωνιογένεση⁽³⁹⁾. Σε ηπατική ανεπάρκεια παρατηρείται μειωμένη ικανότητα μετατροπής του αμμωνίου σε ουρία από τα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα την πυροδότηση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Σε κάθε περίπτωση τα χαμηλά επίπεδα καλίου σε κίρρωτικούς ασθενείς θα πρέπει να διορθώνονται, κάτι όμως που πρέπει να γίνεται με προσοχή και βραδεία έγχυση, διότι η ηπατική δυσπραγία οδηγεί σε ανεπάρκεια των μηχανισμών μετακίνησης του καλίου ενδοκυττάρια και υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαιμίας από υπερβολική και ταχεία διόρθωση.

3.2. Υπερκαλιαιμία

Σε προχωρημένο στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας (και ιδίως στην κίρρωση) μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία σε συχνότητα 12-14%, κυρίως στα πλαίσια νεφρικής ανεπάρκειας και χρήσης καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή/και αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Αν και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια είναι μία καλά περιγραφόμενη οντότητα σε προχωρημένη κίρρωση, η δευτερογενής ανάπτυξη κλινικά σημαντικής υπερκαλιαιμίας είναι σπάνια. Επίσης και άλλες αιτίες κυτταρικής λύσης και διακυτταρικής μετακίνησης καλίου μπορούν να οδηγήσουν σε υπερκαλι-

αιμία (οξέωση, ραβδομυόλυση, κίρσική αιμορραγία και μετάγγιση)^(40,41,42).

4. Μαγνήσιο

Οι ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν συχνά υπομαγνησισαιμία, κυρίως λόγω μαγνησιουρίας από τη χρήση διουρητικών της αγκύλης, αλλά και σ' ένα μεγάλο ποσοστό, που ανέρχεται στο 30% σε ασθενείς με αλκοολικής αιτιολογίας κίρρωση ήπατος, λόγω της άμεσης δράσης του αλκοόλ στην αναστολή επαναρρόφησης μαγνησίου από τα σωληναριακά κύτταρα⁽⁴¹⁾. Το μαγνήσιο λειτουργεί ως αναστολέας των ROMK (το κύριο κανάλι επαναρρόφησης καλίου στον άπω νεφρώνα), με αποτέλεσμα η έλλειψή του να οδηγεί σε αυξημένη απέκκριση καλίου στα ούρα, γεγονός που συχνά οδηγεί σε υποκαλιαιμία ανθεκτική στην αναπλήρωση καλίου, εφόσον δεν διορθωθούν πρώτα τα επίπεδα μαγνησίου⁽⁴³⁾. Και επειδή οι ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν συχνά κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια και παράταση του διαστήματος QT, η συνύπαρξη υποκαλιαιμίας και υπομαγνησισαιμίας συμβάλλει σημαντικά στην εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών και σχετίζεται με χειρότερη καρδιαγγειακή πρόγνωση. Έτσι, η προσεκτική-αργή αναπλήρωση του καλίου και του μαγνησίου είναι επιβεβλημένη⁽⁴¹⁾.

5. Ασβέστιο

Ως υπασβεστιαμία ορίζεται η συνολική συγκέντρωση ασβεστίου του ορού <8,8 mg/dl (με φυσιολογική συγκέντρωση πρωτεϊνών ορού) ή συγκέντρωση ιονισμένου ασβεστίου <4,7 mg/dl (η μέτρηση του ιονισμένου ασβεστίου θεωρείται ιδανικότερη μέθοδος διάγνωσης της υπασβεστιαμίας). Το ασβέστιο στους ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση και ασκίτη μπορεί να είναι ψευδώς χαμηλό λόγω υπολευκωματιναιμίας, οπότε πρέπει να διορθώνεται με βάση την τιμή της αλβουμίνης, πριν επιχειρηθεί η θεραπευτική αποκατάστασή του⁽⁴¹⁾. Άρα σε κάθε περίπτωση διάγνωσης υπασβεστιαμίας απαιτείται ο προσδιορισμός της λευκωματίνης. Η διόρθωση γίνεται προσθέτοντας 0,8 mg/dl στη μετρούμενη τιμή του ασβεστίου του ασθενούς για κάθε 1,0 gr/dl μείωσης της μετρούμενης τιμής της λευκωματίνης κάτω από 4,0 gr/dl.

Πέραν όμως της υπολευκωματιναιμίας, οι ασθενείς με ηπατική νόσο μπορεί να εμφανίζουν υπασβεστιαμία οφειλόμενη στη μειωμένη σύνθεση

της βιταμίνης D από τα ηπατοκύτταρα⁽⁴⁴⁾.

Ως υπερασβεστιαμία ορίζεται η συγκέντρωση ασβεστίου ορού >11 mg/dl. Η συνηθέστερη αιτία (40%) είναι το αδένωμα των παραθυρεοειδών αδένων, ενώ είναι σπάνιο σε ασθενείς με κίρρωση να εμφανίσουν υπερασβεστιαμία χωρίς να συνυπάρχει ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς με κίρρωση είναι δυνατό να παρουσιάσουν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (χωρίς αδένωμα παραθυρεοειδών ή καρκίνο ήπατος) κι αυτό μπορεί να οφείλεται, είτε σε φαρμακευτική υπερδοσολογία, είτε σε παρατεταμένο κλινοστατισμό⁽⁴⁵⁾.

6. Φώσφορος

Η υποφωσφαταιμία είναι μία ηλεκτρολυτική διαταραχή που απαντάται κυρίως σε νοσηλεύομενους και σε βαριά πάσχοντες ασθενείς. Μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση (ιδίως αλκοολικής αιτιολογίας), εξαιτίας απώλειας φωσφόρου στα νεφρικά σωληνάκια (φωσφατουρία), μειωμένης πρόληψης-υποσιτισμός, ενδοκυττάριας μετακίνησης λόγω αλκάλωσης ή συνδρόμου επανασίτισης σε βαριά πάσχοντες. Τα χαμηλά επίπεδα του φωσφόρου έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα⁽⁴⁶⁾ και μπορεί να οφείλονται, είτε σε μετακίνηση του φωσφόρου από τον εξωκυττάριο προς τον ενδοκυττάριο χώρο, είτε σε νεφρική απώλεια (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, σύνδρομο Fanconi) ή σε μειωμένη εντερική απορρόφηση και σπανίως σε ελαττωμένη πρόσληψη^(47,48).

Σύνδρομο Fanconi (νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου 2) μπορεί να εμφανίσουν ασθενείς με κίρρωση ήπατος, ασκίτη, χρήση διουρητικών ή άλλων φαρμάκων^(49,50,51). Επίσης, αναφορές υποστηρίζουν ότι σε προχωρημένη κίρρωση η αύξηση της χολερυθρίνης ασκεί άμεση τοξική επίδραση στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (τα χολικά οξέα οδηγούν σε οξειδωτική βλάβη της μεμβράνης των σωληναριακών κυττάρων και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου) και ευθύνεται για την εμφάνιση συνδρόμου Fanconi^(52,53,54,55). Επιπλέον, αντίκα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ασθενών με ηπατίτιδα Β (αδεφοβίρη, σιδοφοβίρη και τενοφοβίρη) φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση συνδρόμου Fanconi και υποφωσφαταιμία^(50,56).

Η αναπνευστική ή/και η μεταβολική αλκάλωση (ασθενείς με προχω-

ρημένη κίρρωση) επάγουν την ανακατανομή των φωσφορικών από τον εξωκυττάριο προς τον ενδοκυττάριο χώρο και συμβάλουν στη μείωση των επιπέδων φωσφόρου του ορού⁽⁴⁸⁾.

Επιπρόσθετα, στην ηπατική ανεπάρκεια παρατηρείται ανεπάρκεια της 1,25 υδροξυ-βιταμίνης D (ανεπάρκεια υδροξυλίωσης στην 25 θέση), γεγονός που οδηγεί σε ελαττωμένη ικανότητα εντερικής απορρόφησης των φωσφορικών αλάτων⁽⁴⁸⁾.

Υπερφωσφαταιμία στην κίρρωση είναι σπάνια διαταραχή και μπορεί να οφείλεται, είτε σε λανθασμένα μετρούμενα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό (ψευδής υπερφωσφαταιμία)⁽⁵⁷⁾, είτε σε συνύπαρξη προχωρημένης νεφρικής ανεπάρκειας ή κυτταρικής λύσης οποιασδήποτε αιτιολογίας. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται περίπτωση καλσιφύλαξης σε ασθενή με αλκοολική κίρρωση. Αν και η συσχέτιση με την ηπατική νόσο δεν είναι ξεκάθαρα αποσαφηνισμένη, θεωρείται ότι μία οξεία κατάσταση (σήψη, τραύμα, πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου κ.ά) μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου και να επισπευσθεί η επασβέστωση των αγγείων και των ιστών σε ασθενείς με κίρρωση⁽⁵⁸⁾.

Βιβλιογραφία

1. Jiménez JV, Carrillo-Pérez DL, Rosado-Canto R, et al. Electrolyte and acid-base disturbances in end-stage liver disease: A physiopathological approach. *Dig Dis Sci* 2017; 62(8): 1855-71.
2. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1): S30-5.
3. 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): 256-63.
4. Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: An update: An update. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(11): 1775-85.
5. Hamdi T. Pathogenesis of cerebral edema in patients with acute renal and liver failure and the role of the nephrologist in the management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27(4): 289-97.
6. 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): S1-42.

7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2): 406-60.

8. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P, CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44(6): 1535-42.

9. Shafiei MS, Lui S, Rockey DC. Integrin-linked kinase regulates endothelial cell nitric oxide synthase expression in hepatic sinusoidal endothelial cells. *Liver Int [Internet]*. 2015;35(4):1213–21.

10. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290(5): G980-7.

11. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339(8): 533-41.

12. Kayali Z, Herring J, Baron P, et al. Increased plasma nitric oxide, L-arginine, and arginase-1 in cirrhotic patients with progressive renal dysfunction. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(6): 1030-7.

13. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8(5): 1151-7.

14. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(6): 1076-8.

15. Attar B. Approach to hyponatremia in cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019; 13(4): 98-101.

16. Cárdenas A, Solà E, Rodríguez E, et al. Hyponatremia influences the outcome of patients with acute-on-chronic liver failure: an analysis of the CANONIC study. *Crit Care* 2014; 18(6): 700.

17. Moini M, Hoseini-Asl MK, Taghavi SA, et al. Hyponatremia a valuable predictor of early mortality in patients with cirrhosis listed for liver transplantation: Hyponatremia and liver list mortality. *Clin Transplant* 2011; 25(4): 638-45.

18. Wong VW-S, Chim AM-L, Wong GL-H, Sung JJ-Y, Chan HL-Y. Performance of the new MELD-Na score in predicting 3-month and 1-year mortality in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Liver Transplant* 2007; 13(9): 1228-35.
19. Cheng X-P, Zhao J, Chen Y, Meng F-K, Xu B, Yu H-W, et al. Comparison of the ability of the PDD-ICG clearance test, CTP, MELD, and MELD-Na to predict short-term and medium-term mortality in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 28(4): 444-8.
20. 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): 762-72.
21. Ahluwalia V, Heuman DM, Feldman G, et al. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis. *J Hepatol* 2015; 62(1): 75-82.
22. Cárdenas A, Riggio O. Correction of hyponatraemia in cirrhosis: treating more than a number! *J Hepatol* 2015; 62(1): 13-4.
23. 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): 1018-26.
24. Sinha VK, Ko B. Hyponatremia in cirrhosis-pathogenesis, treatment, and prognostic significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(5): 361-7.
25. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015; 21(11): 3197-205.
26. McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990; 31(2): 204-7.
27. Bajaj JS, Tandon P, O'Leary JG, et al. The impact of albumin use on resolution of hyponatremia in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(9): 1339.
28. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10138): 2417-29.
29. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;

367(25): 2407-18.

30. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2): 406-60.

31. Selberg O. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 1999; 16(1): 36-48.

32. Casey TH, Summerskill WH, Orvis AL. Body and serum potassium in liver disease. I. Relationship to hepatic function and associated factors. *Gastroenterology*. 1965;48:198-207.

33. Nagant De Deuxchaisnes C, Collet RA, Busset R, Mach RS. Exchangeable potassium in wasting, amyotrophy, heart-disease, and cirrhosis of the liver. *Lancet* 1961; 277(7179): 681-7.

34. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(2): 75-84.

35. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(6): 1050-60.

36. Krapf R, Caduff P, Wagdi P, Stäubli M, Hulter HN. Plasma potassium response to acute respiratory alkalosis. *Kidney Int* 1995; 47(1): 217-24.

37. Gabduzda GJ, Hall PW 3rd. Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism and hepatic coma. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45(6): 481-90.

38. Krapf R, Beeler I, Hertner D, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis: The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 1991; 324(20): 1394-401.

39. Abu Hossain S, Chaudhry FA, Zahedi K, Siddiqui F, Amlal H. Cellular and molecular basis of increased ammoniogenesis in potassium deprivation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(5): F969-78.

40. Maiwall R, Kumar S, Sharma MK, Wani Z, Ozukum M, Sarin SK. Prevalence and prognostic significance of hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhosis: Hyperkalemia in decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(5): 988-94.

41. Abbas Z, Mumtaz K, Salam A, Jafri W. Factors predicting hyperkalemia in patients with cirrhosis receiving spironolactone. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13(7): 382-4.

42. Karagiannis AK, Nakouti T, Pipili C, Cholongitas E. Adrenal insuff-

iciency in patients with decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2015; 7(8): 1112-24.

43. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte disturbances in patients with chronic alcohol-use disorder. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1368-77.

44. Tinawi M. Disorders of calcium metabolism: Hypocalcemia and hypercalcemia. *Cureus* 2021; 13(1): e12420.

45. Ragate DC, Taneja S, Roy A, Duseja AK, Dhiman RK, Singh V. Idiopathic hypercalcemia in decompensated cirrhosis: Reexploring an entity in oblivion. *J Clin Exp Hepatol* 2021; 11(2): 270-2.

46. Chiang RS, Farooq A, Parish A, et al. 1089 hypophosphatemia in patients with alcoholic hepatitis: 1089. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(1): S615-6.

47. Moutzouri E, Liberopoulos EN, Elisaf M. Life-threatening hypophosphataemia in a cirrhotic patient with jaundice. *Arch Med Sci* 2011; 7(4): 736-9.

48. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet* 1998; 352(9124): 306-11.

49. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM* 2010; 103(7): 449-59.

50. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM* 2014; 107(4): 261-9.

51. Lino M, Binaut R, Noël L-H, et al. Tubulointerstitial nephritis and Fanconi syndrome in primary biliary cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(3): e41-6.

52. Liamis G, Bairaktari E, Elisaf M. Hypokalemia due to Fanconi syndrome in a patient with obstructive jaundice. *Nephron* 2002; 92(3): 711-2.

53. Bairaktari E, Liamis G, Tsolas O, Elisaf M. Partially reversible renal tubular damage in patients with obstructive jaundice. *Hepatology* 2001; 33(6): 1365-9.

54. Sellinger M, Haag K, Burckhardt G, Gerok W, Knauf H. Sulfated bile acids inhibit Na(+)-H+ antiport in human kidney brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 1990; 258(4 Pt 2): F986-91.

55. Bomzon A, Holt S, Moore K. Bile acids, oxidative stress, and renal function in biliary obstruction. *Semin Nephrol* 1997; 17(6): 549-62.

56. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant* 2012;

27(12): 4273-87.

57. Khan TA, Arif A, Seamonds B, Doyle AM. Spurious hyperphosphatemia related to severe hyperbilirubinemia in patients with end-stage liver disease. Clin Nephrol 2014; 82(6): 368-71.

58. Shah N, Arshad HMS, Li Y, Silva R. Calciphylaxis in the setting of alcoholic cirrhosis: Case report and literature review. J Invest Med High Impact Case Rep 2017; 5(2): 2324709617710039.

Ερωτήσεις

1. Ποια είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στην κίρρωση;

- α) Υπογκαιμική υπονατρίαμια;
- β) Υπερογκαιμική υποτονή υπονατρίαμια;
- γ) Νορμογκαιμική υπονατρίαμια;
- δ) Υπερνατρίαμια;

2. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος για τη συγκέντρωση Na^+ στην ηπατική ανεπάρκεια;

- α) Υπερπρωτεΐναιμία ή υπερλιπιδαιμία ή υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσουν σε μετρήσεις ψευδώς χαμηλών τιμών Na^+ ορού;
- β) Σε υπεργλυκαιμία η εργαστηριακή τιμή του Na^+ πρέπει να διορθώνεται προσθέτοντας 4 mEq/L για κάθε 100 mg/dl αύξηση της γλυκόζης πάνω από τα 400 mg/dl;
- γ) Η υπονατρίαμια στην ηπατική ανεπάρκεια θεωρείται προγνωστικός δείκτης θνητότητας και θνησιμότητας;
- δ) Η υπονατρίαμια στην κίρρωση πρέπει να διορθώνεται άμεσα και γρήγορα με τη χορήγηση υπέρτονου νατρίου προκειμένου να αποφεύγεται η ηπατική εγκεφαλοπάθεια;

3. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος για την υποκαλιαιμία στη κίρρωση;

- α) Η αναπνευστική αλκάλωση προάγει την ενδοκυττάρια μετακίνηση του καλίου και συμβάλλει στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας;
- β) Τα διουρητικά της αγκύλης συντελούν στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας;
- γ) Όσο επιδεινώνεται η κίρρωση και ο GFR, τόσο μεγαλώνει ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας;

δ) Ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός προάγει τη απέκκριση καλίου στα ούρα;

4. Ασθενής με κίρρωση και ασκίτη προσέρχεται λόγω διαρροιών, αδυναμίας/σύγχυσης και από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται υπονατριάμια ($\text{Na}^+=120 \text{ mEq/L}$), υποκαλιαιμία ($\text{K}^+=2,8 \text{ mEq/L}$) και χαμηλή αρτηριακή πίεση (90 mmHg). Ποιο από τα παρακάτω ΔΕΝ θα αποτελέσει θεραπευτική σας επιλογή;

- α) Χορήγηση ενός λίτρου φυσιολογικού ορού εμπλουτισμένου με υπέρτονο νάτριο;
- β) Περιορισμός ύδατος και διόρθωση της υποκαλιαιμίας;
- γ) Διακοπή διουρητικής αγωγής;
- δ) Χορήγηση αλβουμίνης;

5. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι σωστή:

- α) Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια στην κίρρωση πυροδοτείται από την υποκαλιαιμία, που οδηγεί σε σωληναριακή οξέωση και σε ενεργοποίηση του μεταβολισμού της γλουταμίνης και αμμωνιογένεση;
- β) Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης οδηγούν σε υπεφωσφαταιμία;
- γ) Ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο συνδρόμου απομυελίνωσης κατά τη διόρθωση του Na^+ , λόγω προσαρμογής των εγκεφαλικών κυττάρων στο χρόνιο οίδημα;

Απαντήσεις

- 1. β
- 2. δ
- 3. γ
- 4. α
- 5. α

Στρογγυλό τραπέζι VI: Οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές II

Προεδρείο: Ε. Παπαχρήστου, Ρ. Καλαϊτζίδης

Η σημασία της αλδοστερόνης στην οξεοβασική ισορροπία

Ι. Λαμπροπούλου

Ασθενής με οξεοβασική διαταραχή στο ΤΕΠ

Σ. Ρουmeliώτης

Μεταβολική αλκάλωση από διουρητικά. Πόσο επικίνδυνη είναι;

Κ. Αδαμίδης

Μεταβολική οξέωση στη ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό εξωνεφρική κάθαρση

Γ. Κουτρούμπας

Σχόλια - Παραδείγματα: Σ. Παναγούτσος

Η σημασία της αλδοστερόνης στην οξεοβασική ισορροπία

Λαμπροπούλου Ιωάννα - Θεολογία,
Νεφρολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια Β΄,
Νεφρολογική Κλινική ΓΝΘ «Άγιος Παύλος»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Σύνθεση αλδοστερόνης
2. Δράση της αλδοστερόνης στο νεφρό
 - 2.1. Ρύθμιση αλδοστερόνης από την οξεοβασική ισορροπία
 - 2.2. Υποαλδοστερονισμός
 - 2.2.1. Υποαλδοστερονισμός και οξεοβασική ισορροπία
 - 2.2.2 Αιτιολογία
 - 2.2.2.1. Ελαττωμένη σύνθεση αλδοστερόνης
 - 2.2.2.2 Αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης
2. Αντιβιοτικά
3. Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1
 - 3.3. Υπεραλδοστερονισμός
 - 3.3.1. Υπεραλδοστερονισμός και οξεοβασική ισορροπία
 - 3.3.2. Αιτιολογία
 - 3.3.2.1. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
 - 3.3.2.2. Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός
4. Δράση της αλδοστερόνης στο έντερο
5. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Η αλδοστερόνη είναι στεροειδής ορμόνη της οικογένειας των αλατοκορτικοειδών που παράγεται φυσιολογικά στη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων από τη χοληστερόλη
- Η αλδοστερόνη δρα κυρίως μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MR)
- Τα επιθηλιακά κανάλια νατρίου (ENaC) βρίσκονται στην ελεύθερη επιφάνεια (κορυφαία) των θεμέλιων κυττάρων
- Η αλδοστερόνη επάγει την επαναρρόφηση νατρίου και την έκκριση καλίου, αυξάνοντας τόσο τον αριθμό των ENaC όσο και της Na⁺-K⁺-ATPάσης
- Ο υποαλδοστερονισμός χαρακτηρίζεται από υπερχλωραιμία και ήπια μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (υπερχλωραιμική)
- Ο υποαλδοστερονισμός οφείλεται, είτε σε ελαττωμένη σύνθεση αλδοστερόνης, είτε σε αντίσταση στη δράση της

- Ο υποαλδοστερονισμός οφείλεται, είτε σε ελαττωμένη σύνθεση αλδοστερόνης (σακχαρώδης διαβήτης, ΜΣΑΦ, α-ΜΕΑ, αναστολείς AT1 υποδοχέων, αναστολείς καλσινευρίνης, ΗΧΜΒ, πρωτοπαθής ανεπάρκεια επινεφριδίων, συγγενής μεμονωμένος υποαλδοστερονισμός, ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2), είτε σε αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης (αναστολή ΕΝαC-αμιλοριδίου, τριαμερένη, αποκλεισμός MR-σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριμεθοπρίμη, πενταμιδίνη, ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1)

- Ο υπεραλδοστερονισμός χαρακτηρίζεται από μεταβολική αλκάλωση και υποκαλιαιμία

- Ο υπεραλδοστερονισμός διακρίνεται στον πρωτοπαθή (αμφοτερόπλευρος ιδιοπαθής υπεραλδοστερονισμός, ετερόπλευρο αδένωμα ή οζίδια που παράγουν αλδοστερόνη, ετερόπλευρη υπερπλασία της σπειροειδούς ζώνης, οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου I, τύπου II, τύπου III, τύπου IV, καρκίνος επινεφριδίων και έκτοποι όγκοι που παράγουν αλδοστερόνη) και στο δευτεροπαθή (ελάττωση ΔΟΚ, διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά)

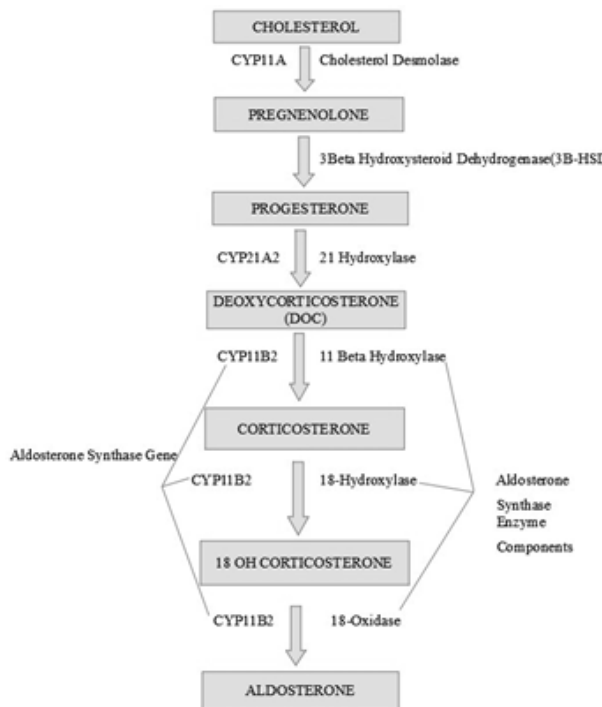
- Τα ΕΝαC εκτός από το νεφρό εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού αυλού και μέσω σύνδεσης της αλδοστερόνης με τον MR γίνεται η ανταλλαγή ιόντων όπως στον άπω νεφρώνα

1. Εισαγωγή

Η αλδοστερόνη είναι μία στεροειδής ορμόνη, τελικό προϊόν του καταρράκτη ρενίνης-αγγειοτενσίνης, το οποίο ελέγχει τη μεταφορά ηλεκτρολυτών κυρίως στον άπω νεφρώνα και συμμετέχει στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας. Εκκρίνεται από τον φλοιό των επινεφριδίων και ασκεί τη δράση της μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών και ενεργοποίησής τους. Οι υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών βρίσκονται στα θεμέλια και στα εμβόλιμα κύτταρα του φλοιϊκού αθροιστικού σωληναρίου. Η δράση της αλδοστερόνης έχει περιγραφεί αναλυτικά στα θεμέλια κύτταρα του φλοιϊκού αθροιστικού σωληναρίου. Στα κύτταρα αυτά αυξάνει τον αριθμό των ΕΝαC στην κορυφαία επιφάνεια και επάγει (διεγείρει) την επαναρρόφηση νατρίου και επίσης διεγείρει τη λειτουργία της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ της βασικοπλάγιας επιφάνειας, διαμέσου της οποίας αυξάνει την επαναρρόφηση νατρίου και την έκκριση καλίου. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών επάγει την παραγωγή της ρυθμιστικής πρωτεΐνης του πλάσματος-γλυκοκορτικοειδών-επαγωγίμη κινάση-1 (Sgk1-serum glucocorticoid-regulated kinase 1) και της λιγκάσης Nedd4-2 (neural precursor cell-expressed, developmentally downregulated 4-2). Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν το ρόλο της αλδοστερόνης στη ρύθμιση της λειτουργίας της πεντρίνης, ενός $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$ -αντιμεταφορέα που βρίσκεται

στην κορυφαία επιφάνεια των εμβόλιμων κυττάρων και συνακόλουθα στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και στη διαχείριση των υγρών και ηλεκτρολυτών⁽¹⁾. Θα γίνει αναλυτική αναφορά στη σημασία της αλδοστερόνης στην οξεοβασική ισορροπία.

Σύνθεση αλδοστερόνης Η αλδοστερόνη είναι μία στεροειδής ορμόνη της οικογένειας των αλατοκορτικοειδών που παράγεται φυσιολογικά στη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων από τη χοληστερόλη (Εικ. 1). Ένζυμο το οποίο είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της σύνθεσης της είναι η συνθετάση της αλδοστερόνης, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP11B2. Άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοχημική οδό σύνθεσης της αλδοστερόνης είναι η 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογονάση, η 21-υδροξυλάση και η 11β-υδροξυλάση⁽²⁾.



Εικόνα 1: Βιοχημική οδός σύνθεσης αλδοστερόνης

Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα παρουσιάζει κερκάδιο ρυθμό διακύμανσης, είναι δηλαδή υψηλότερη αργά το πρωί και με μέγιστη τιμή περίπου 50% υψηλότερη της μέσης συγκέντρωσης. Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι

παράγοντες που ρυθμίζουν τη σύνθεση της αλδοστερόνης. Ο σημαντικότερος ρυθμιστής της παραγωγής της αλδοστερόνης είναι η αγγιοτενσίνη-II (Ang-II). Η ελάττωση της αιμάτωσης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής, η οποία μετατρέπει το αγγιοτενσινογόνο που παράγεται από το ήπαρ σε αγγιοτενσίνη-I. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης μετατρέπει την αγγιοτενσίνη-I σε -II. Η Ang-II διεγείρει τη σύνθεση της αλδοστερόνης διαμέσου της ενεργοποίησης του υποδοχέα AT1. Η υποκαλιαιμία αναστέλλει την παραγωγή αλδοστερόνης και μάλιστα ανεξάρτητα από την Ang-II. Ανασταλτικός είναι και ο ρόλος του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP)⁽²⁾.

Η αλδοστερόνη δρα κυρίως μέσω διέγερσης του MR. Αυτός εντοπίζεται σε αδρανή κατάσταση στο κυτταρόπλασμα. Η σύνδεση της αλδοστερόνης στον υποδοχέα προκαλεί μία αλλαγή της διαμόρφωσής του στο χώρο και μετακίνηση στον πυρήνα όπου και ρυθμίζει τη γονιδιακή μεταγραφή⁽²⁾.

| Διεγερτικοί | Κατασταλτικοί |
|----------------------------------|---|
| Αγγιοτενσίνη-II | Κοιλιακό νατριουρητικό πεπτιδίο |
| Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη | Υποκαλιαιμία |
| Ακετυλοχολίνη | Πεπτιδίο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης |
| Τριφωσφορική αδενοσίνη | Ντοπαμίνη |
| Βραδυκινίνη | Μονοξείδιο του αζώτου |
| Χολοκυστοκινίνη | Αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων |
| Β-ενδορφίνη | Σωματοστατίνη |
| Ενδοθελίνη | Ακόρεστα λιπαρά οξέα |
| Εγκεφαλίνες | TGF-β |
| Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας | |
| Υπερκαλιαιμία | |
| Μελανινοτρόπος ορμόνη | |
| Νευροπεπτιδίο Υ | |
| Νευροτενσίνη | |
| Νορεπινεφρίνη | |
| Παραθορμόνη | |
| Προλακτίνη | |
| Σεροτονίνη | |
| Ουσία P | |
| Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο | |
| Βαζοπρεσίνη | |

Πίνακας 1: Παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση της αλδοστερόνης

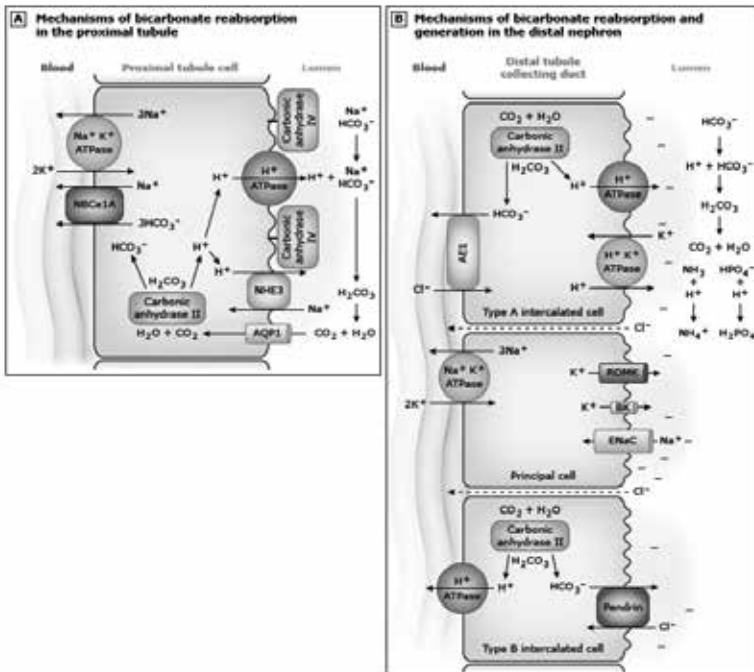
2. Δράση της αλδοστερόνης στο νεφρό

Η αλδοστερόνη είναι ισχυρός ρυθμιστής της νεφρικής αποβολής οξέος και απαραίτητη για τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Συνδέεται με τον MR μέσω του οποίου ασκεί τη δράση της. Η κορτιζόλη και η αλδοστερόνη έχουν την ίδια ειδικότητα με τον MR και μάλιστα τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι πολύ υψηλότερα. Η ύπαρξη του ενζύμου 11β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση τύπου 2 (11β-HSD2) στα νεφρικά σωληνάρια μετατρέπει την ενεργό κορτιζόλη σε ανενεργό κορτιζόνη⁽¹⁾. Η κορτιζόνη δεν έχει πλέον ειδικότητα με τον υποδοχέα MR και άρα δε συνδέεται με αυτόν, επιτρέποντας έτσι τη σύνδεση και δράση της αλδοστερόνης. Ο υποδοχέας MR εκφράζεται στα κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, του άπω εσπειραμμένου, του φλοιϊκού αθροιστικού σωληναρίου και του αθροιστικού πόρου, περιοχή του σωληναρίου στην οποία αναφερόμαστε ως άπω νεφρώνας ευαίσθητος στην αλδοστερόνη. Δεν έχει βρεθεί με ανοσοϊστοχημεία έκφραση του υποδοχέα στο εγγύς σωληνάριο και στο λεπτό τμήμα της αγκύλης του Henle. Εκτός από το νεφρό, έχει βρεθεί έκφραση του υποδοχέα στα επιθηλιακά κύτταρα του κατιόντος κόλου, στην καρδιά, στους ιδρωτοποιούς και σιελογόνους αδένες, στα μάτια και στο κεντρικό νευρικό σύστημα^(1,3).

Στον άπω νεφρώνα επαναρροφάται το 10% του συνολικού ποσού διτανθρακικών που διηθούνται στο σπείραμα (το υπόλοιπο 90% έχει επαναρροφηθεί στο εγγύς σωληνάριο) (Εικ. 2). Τα κύρια κύτταρα που συμμετέχουν στη μεταφορά των ιόντων είναι τα θεμέλια και τα εμβόλιμα. Υπάρχουν τρεις τύποι εμβόλιμων κυττάρων, τα κύτταρα τύπου α, τύπου β και τα μη α/μη β τύπου. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται στην τελική μοίρα του άπω εσπειραμμένου σωληναρίου, στο φλοιϊκό αθροιστικό σωληνάριο και στον αθροιστικό πόρο⁽⁴⁾.

Στην κορυφαία (ελεύθερη) επιφάνεια των θεμέλιων κυττάρων υπάρχουν τα ENaC. Αποτελούνται από τρεις υπομονάδες, την άλφα, τη βήτα και τη γάμμα. Η αλδοστερόνη δρα μέσω γονιδιακού μηχανισμού (μεταγραφή γονιδίου ENaC) και μέσω μη γονιδιακού μηχανισμού (ελαττωμένη αποδόμηση ENaC και επομένως αυξημένη έκφρασή του στην επιφάνεια των κυττάρων). Μέσω των ENaC γίνεται η μετακίνηση του νατρίου του σωληναριακού αυλού ενδοκυττάρια. Η ενέργεια για τη μετακίνηση αυτή παρέχεται από την κατάλληλη ηλεκτροχημική κλίση για τα ιόντα νατρίου.

Στη βασικοπλάγια επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης βρίσκεται η Na^+ - K^+ -ΑΤΡάση, η οποία με τη συνεχή μετακίνηση ιόντων νατρίου έξω από το κύτταρο ελαττώνει τη συγκέντρωση Na^+ ενδοκυττάρια (χημική κλίση) και δημιουργεί αρνητική διαφορά δυναμικού ενδοκυττάρια (ηλεκτρική κλίση). Η επαναρρόφηση ιόντων νατρίου μέσω των ENaC καθιστά τον σωληναριακό αυλό ηλεκτραρνητικότερο και δημιουργεί την κατάλληλη κλίση για την έκκριση, τόσο ιόντων καλίου στο σωληνάριο μέσω των ROMK και BK στην κορυφαία επιφάνεια, όσο και H^+ από τα γειτονικά εμβόλιμα κύτταρα (οξινοποίηση ούρων). Η αλδοστερόνη αφού συνδεθεί με τον υποδοχέα αλατοκορτικοειδών του κυτταροπλάσματος επάγει την επαναρρόφηση νατρίου και την έκκριση καλίου, αυξάνοντας, τόσο τον αριθμό των καναλιών νατρίου, όσο και της Na^+ - K^+ -ΑΤΡάσης (Εικ. 2). Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά αμιλοριδνη και τριαμερένη αναστέλλουν τη λειτουργία των καναλιών νατρίου. Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης σπιρονολακτόνη και επλερερόνη ανταγωνίζονται την αλδοστερόνη στη σύνδεση με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών⁽¹⁾.

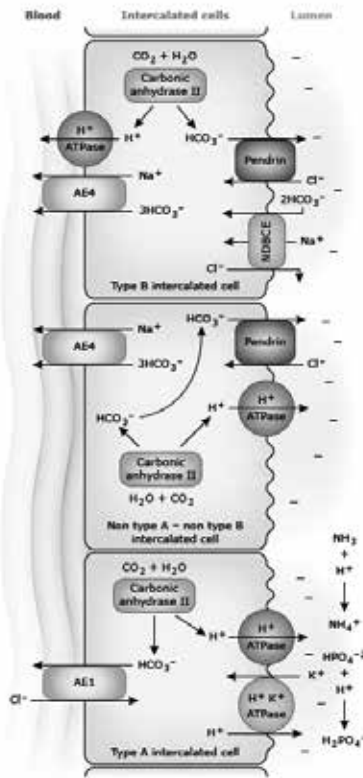


Εικόνα 2: Μηχανισμοί επαναρρόφησης διπτανθρακικών στο εγγύς και άπω σωληνάριο

Στα εμβόλιμα κύτταρα τύπου α μόρια H_2O αντιδρούν με CO_2 με δημιουργία H_2CO_3 , το οποίο διασπάται αμέσως σε H^+ και HCO_3^- υπό την επίδραση της καρβονικής ανυδράσης II. Τα HCO_3^- μετακινούνται στα περισωληναρικά τριχοειδή σε ανταλλαγή με ιόντα χλωρίου μέσω του AE1-αντιμεταφορέα που βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Τα H^+ μετακινούνται στο σωληναριακό αυλό μέσω της H^+ -ATPάσης και H^+ - K^+ -ATPάσης της κορυφαίας επιφάνειας, με τη δεύτερη αντλία να είναι σημαντική και για τη διατήρηση της συγκέντρωσης ιόντων καλίου (Εικ. 3). Στο σωληνάριο τα H^+ συνδέονται με μόρια NH_3 και HPO_4^{2-} προς σχηματισμό NH_4^+ , αλλά και H_2PO_4^- (πιλοποιήσιμη οξύτητα). Έχει τεκμηριωθεί η άμεση εντός 5 λεπτών επαγωγή της λειτουργίας της H^+ -ATPάσης από την αλδοστερόνη^(1,5,6).

Στα εμβόλιμα κύτταρα τύπου β μόρια H_2O αντιδρούν με CO_2 με δημιουργία H_2CO_3 , το οποίο διασπάται αμέσως σε H^+ και HCO_3^- υπό την επίδραση της καρβονικής ανυδράσης II. Τα H^+ μετακινούνται στα περισωληναρικά τριχοειδή μέσω της H^+ -ATPάσης, ενώ τα HCO_3^- εκκρίνονται στο σωληνάριο με ανταλλαγή με ιόντα χλωρίου μέσω του αντιμεταφορέα πεντρίνη, που βρίσκεται στην κορυφαία επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Στη βασικοπλάγια επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης υπάρχει επίσης ένας συμμεταφορέας μέσω του οποίου επαναροφώνται ιόντα νατρίου και διττανθρακικών, ενώ στην κορυφαία επιφάνεια ένας μεταφορέας μέσω του οποίου εισέρχονται στο σωληναριακό κύτταρο ιόντα νατρίου και διττανθρακικών και εξέρχονται ιόντα χλωρίου (Εικ. 3).

Τρίτος τύπος εμβόλιμων κυττάρων είναι τα μη-α/μη-β, στα οποία στην κορυφαία μεμβράνη υπάρχει επίσης ο αντιμεταφορέας πεντρίνη, μέσω του οποίου HCO_3^- εκκρίνονται στο σωληνάριο με ανταλλαγή με ιόντα χλωρίου και η H^+ -ATPάση, η οποία εκκρίνει H^+ στο σωληνάριο (Εικ. 3). Στη βασικοπλάγια επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης υπάρχει ο συμμεταφορέας μέσω του οποίου επαναροφώνται ιόντα νατρίου και διττανθρακικών στα περισωληναρικά τριχοειδή^(1,7).



Εικόνα 3: Τρεις τύποι εμβόλιμων κυττάρων άπω νεφρών

Πεντρίνη Η διαμεμβρανική πρωτεΐνη πεντρίνη ονομάστηκε έτσι διότι η διαταραχή στη σύνθεσή της είχε αρχικά ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του συνδρόμου Pendred, το οποίο χαρακτηρίζεται από κώφωση και βρογχοκήλη, καθώς αυτή πέρα από το νεφρό εντοπίζεται στο θυρεοειδή και στο έσω ούς. Έχει αναφερθεί σε ασθενή με το σύνδρομο αυτό εμφάνιση βαριάς υποκαλιαιμίας και υποχλωραιμίας μετά από χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών^(1,7). Η δραστηριότητα της πεντρίνης επάγεται από την υποκαλιαιμία και την αλκάλωση και αναστέλλεται από τη χορήγηση καλίου και την αμιλοριδία (αποκλειστής ENaC). Η πεντρίνη διεγείρεται από την αλδοστερόνη και την Ang-II, μέσω του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών στα εμβόλιμα κύτταρα. Η Ang-II αποφωσφορυλιώνει τον υποδοχέα για να γίνει στη συνέχεια εφικτή η σύνδεση με την αλδοστερόνη. Αν απουσιάζει ο υποδοχέας, η δράση της Ang-II δεν είναι δυνατή⁽⁸⁾.

2.1. Ρύθμιση αλδοστερόνης από την οξεοβασική ισορροπία

Η έκκριση της αλδοστερόνης είναι αυξημένη σε καταστάσεις οξέωσης. Η αύξηση αυτή είναι εν μέρει ανεξάρτητη από τα επίπεδα καλίου και συμβαίνει ακόμη και σε καταστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ή της ACTH, ορμονών που αποτελούν γνωστούς παράγοντες οι οποίοι ευοδώνουν την έκκριση αλδοστερόνης^(1,9,10). Τα κανάλια καλίου TASK1 και TASK3 εκφράζονται στη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων, εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκφρασης αλδοστερόνης και είναι πολύ ευαίσθητα στις μεταβολές του pH. Η δραστηριότητά τους καταστέλλεται σε φυσιολογικό pH, όμως έχει βρεθεί ότι η αποδιδόμενη στο όξινο pH έκκριση της αλδοστερόνης δεν οφείλεται στη λειτουργία των καναλιών αυτών. Ο μηχανισμός λοιπόν που ευθύνεται για την έκκριση αλδοστερόνης μέσω οξέωσης δεν είναι προς το παρόν καλά τεκμηριωμένος⁽¹⁾.

2.2. Υποαλδοστερονισμός

2.2.1. Υποαλδοστερονισμός και οξεοβασική ισορροπία

Ο υποαλδοστερονισμός χαρακτηρίζεται από υπερκαλιαιμία και ήπια μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (υπερχλωραιμική). Θα πρέπει να πιθανολογείται σε κάθε ασθενή με επίμονη υπερκαλιαιμία στον οποίο δεν υπάρχει κάποια προφανής αιτία, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, η χρήση συμπληρωμάτων καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Παρόλο που η αλδοστερόνη επάγει την επαναρρόφηση νατρίου, ο υποαλδοστερονισμός δεν σχετίζεται με καθαρή απώλεια νατρίου και υπονατριαιμία λόγω της αντιρροπιστικής δράσης άλλων μορίων που κατακρατούν το νάτριο (Ang-II, νορεπινεφρίνη). Υπονατριαιμία δεν εκδηλώνεται εάν δεν συνυπάρχει υπογκαιμία με αυξημένη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης και επειδή τα επίπεδα κορτιζόλης ορού, μορίου που αναστέλλει την έκκριση ADH, είναι φυσιολογικά. Εάν συνυπάρχει υπονατριαιμία θα πρέπει να τίθεται η υπόνοια πρωτοπαθούς ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων, όπου συνυπάρχει και έλλειψη κορτιζόλης, η οποία αυξάνει τη δράση της ADH και την επαναρρόφηση ύδατος, με αποτέλεσμα την υπονατριαιμία⁽¹¹⁾.

Υποαλδοστερονισμός και οξεοβασική ισορροπία-Υπερκαλιαιμία Η αλδοστερόνη επάγει την επαναρρόφηση νατρίου και την έκκριση καλίου

στα θεμέλια κύτταρα, αυξάνοντας τόσο τον αριθμό των καναλιών νατρίου, όσο και της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$. Η επαναρρόφηση ιόντων νατρίου μέσω των ENaC είναι ταχύτερη από την επαναρρόφηση ιόντων χλωρίου, γεγονός που καθιστά τον σωληναριακό αυλό ηλεκτραρνητικότερο και δημιουργεί την κατάλληλη κλίση για την έκκριση ιόντων καλίου στο σωληνάριο μέσω των καναλιών ROMK και BK στην κορυφαία επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Οι περισσότεροι ασθενείς με υποαλδοστερονισμό εμφανίζουν μικρή αύξηση στα επίπεδα του καλίου στο πλάσμα. Για την εκδήλωση σοβαρής υπερκαλιαιμίας απαιτείται η συνύπαρξη και άλλων παραγόντων, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, η μειωμένη νεφρική αιμάτωση και η χρήση φαρμάκων που εμπλέκονται στη μετακίνηση καλίου, όπως η σπιρονολακτόνη, η επλερενόνη, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II⁽¹⁾.

Υποαλδοστερονισμός και οξεοβασική ισορροπία-Μεταβολική οξέωση Στα εμβόλιμα κύτταρα τύπου α υπό την επίδραση της αλδοστερόνης εκκρίνονται H^+ στο σωληναριακό αυλό, διαμέσου της $\text{H}^+\text{-ATPάσης}$ και της $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ της κορυφαίας επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης. Στο σωληνάριο τα H^+ συνδέονται με μόρια NH_3 και HPO_4^{2-} προς σχηματισμό NH_4^+ και H_2PO_4^- (τιτλοποιήσιμη οξύτητα). Οι ασθενείς με υποαλδοστερονισμό, λόγω ελαττωμένης απέκκρισης H^+ , συνήθως εμφανίζουν ήπια μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (υπερχλωραιμική) εκτός κι αν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια. Αυτός ο τύπος της υπερκαλιαιμικής νεφροσωληναριακής οξέωσης (ΝΣΟ) ονομάζεται και τύπου IV ΝΣΟ⁽¹⁾.

2.2.2. Αιτιολογία

Ο υποαλδοστερονισμός οφείλεται, είτε σε ελαττωμένη σύνθεση αλδοστερόνης, είτε σε αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης.

2.2.2.1. Ελαττωμένη σύνθεση αλδοστερόνης

1. Υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός

Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη έκκριση ρενίνης και λόγω κάποιας βλάβης στο επινεφρίδιο ελαττωμένη παραγωγή Ang-II και συνακόλουθα σε ελάττωση παραγωγής αλδοστερόνης. Διαπιστώνεται σε

ασθενείς με ήπια ως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας λόγω διαβητικής νεφροπάθειας ή χρόνιας διάμεσης νεφρίτιδας, σε οξείες σπειραματονεφρίτιδες και σε ασθενείς που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή αναστολείς καλσινευρίνης⁽¹²⁾.

1α. Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας σε νεφρικά νοσήματα όπως διαβητική νεφρική νόσο, οξείες σπειραματονεφρίτιδες Στη διαβητική νεφροπάθεια υπάρχει διαταραχή στη μετατροπή του πρόδρομου μορίου της ρενίνης σε ενεργό ρενίνη, καθώς επίσης και έκπτωση του ενδαγγειακού όγκου. Η πρώτη έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή ρενίνης, ενώ η έκπτωση του ενδαγγειακού όγκου, που αποτελεί χαρακτηριστικό και άλλων χρόνιων νεφρικών νόσων, οδηγεί σε αύξηση του ANP και καταστολή της έκκρισης ρενίνης και αλδοστερόνης που επάγεται από την υπερκαλιαιμία. Η οξεία σπειραματονεφρίτιδα χαρακτηρίζεται επίσης από παρόμοιες αιμοδυναμικές διαταραχές που οδηγούν σε μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία, η οποία διορθώνεται με την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας⁽¹³⁾.

1β. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) Τα ΜΣΑΦ λόγω ελάττωσης της τοπικής παραγωγής προσταγλανδινών μειώνουν την έκκριση ρενίνης και την παραγωγή αλδοστερόνης που επάγεται από την Ang-II. Επίσης λόγω έκπτωσης του GFR οδηγούν σε υπερκαλιαιμία.

1γ. Αναστολείς καλσινευρίνης Έχει περιγραφεί ότι το 15-25% των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού εμφανίζει υπερκαλιαιμία, τόσο λόγω ελαττωμένης έκκρισης αλδοστερόνης, όσο και λόγω ελαττωμένης δράσης του μορίου, η οποία οφείλεται σε μειωμένη έκφραση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών⁽¹⁴⁾.

1δ. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA), αναστολείς των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τη μετατροπή της Ang-I σε -II και αποκλείουν τη δράση της δεύτερης συνδεόμενα με τον υποδοχέα της, ελατώνοντας έτσι την έκκριση αλδοστερόνης. Επιπρόσθετα, το ευοδωτικό ερέθισμα της υπερκαλιαιμίας για την έκκριση αλδοστερόνης δρα και διαμέσου της παραγωγής Ang-II και επομένως αυτό καθώς και η έκκριση αλδοστερόνης καταστέλλονται από τα φάρμακα αυτά. Οι α-MEA αυξάνουν την έκκριση ρενίνης. Προκαλούν μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία το κάλιο του ορού αυξάνει ως 0,5 mEq/L, ενώ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή που λαμβάνουν καλιοσυντη-

ρητικά διουρητικά που αποκλείουν τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (σπιρονολακτόνη, επλερενόνη) η υπερκαλιαιμία είναι σοβαρότερη. Αυτό αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια καθώς η συγχορήγηση βελτιώνει την επιβίωση⁽¹⁾.

1ε. Ηπαρίνη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) Η ηπαρίνη έχει άμεση τοξική δράση στη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων. Αυτή μπορεί να οφείλεται στη μείωση του αριθμού και της συγγένειας των υποδοχέων της Ang-II και προκαλεί ελάττωση της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Μελέτη έχει δείξει ότι η χορήγηση ηπαρίνης (5.000 μονάδες υποδόρια, δύο φορές την ημέρα) οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης αλδοστερόνης στο πλάσμα. Η ΗΧΜΒ δρα με αντίστοιχο τρόπο. Σοβαρή μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία εκδηλώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή συγχορήγηση φαρμάκων όπως α-ΜΕΑ, αναστολείς των AT1 υποδοχέων της Ang-II και καλιοσυντηρητικών διουρητικών⁽¹⁵⁾.

1στ. Πρωτοπαθής ανεπάρκεια επινεφριδίων Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια των επινεφριδίων σχετίζεται με έλλειψη κορτιζόλης και αλδοστερόνη και μπορεί να είναι αποτέλεσμα αυτοάνοσης επινεφριδίτιδας, λοιμώδους επινεφριδίτιδας και άλλων διαταραχών.

1ζ. Παροδικός υποαλδοστερονισμός μετά από χειρουργική αντιμετώπιση υπεραλδοστερονισμού Μετά από εκτομή ετερόπλευρου αδενώματος επινεφριδίου υπάρχει ο κίνδυνος παροδικού υποαλδοστερονισμού και υπερκαλιαιμίας. Στην περίπτωση αυτή ο βαθμός της αμφοτερόπλευρης καταστολής της αλδοστερόνης σε δείγμα από τις επινεφριδικές φλέβες προβλέπει τη βαρύτητα της υπερκαλιαιμίας και απαιτείται θεραπεία αποκατάστασης αλατοκορτικοειδών με φλουυδροκορτιζόνη⁽¹⁶⁾.

1η. Βαριά νόσος Σε βαριά πάσχοντες ασθενείς είναι δυνατό να εκδηλωθεί υποαλδοστερονισμός λόγω ελαττωμένης παραγωγής αλδοστερόνης. Αυτό οφείλεται, τόσο στην έκπτωση του ενδαγγειακού όγκου, όσο και στην οφειλόμενη στο stress υπερέκκριση ACTH, η οποία αυξάνει την έκκριση κορτιζόλης σε βάρος της σύνθεσης αλδοστερόνης.

1θ. Συγγενείς διαταραχές Στις συγγενείς μορφές υποαλδοστερονισμού περιγράφεται ο συγγενής μεμονωμένος υποαλδοστερονισμός και ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2 (σύνδρομο Gordon).

Συγγενής μεμονωμένος υποαλδοστερονισμός Αποτελεί σπάνια νόσο που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα

και οφείλεται σε διαταραχή στη δραστηριότητα της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2), η οποία είναι το τελικό ένζυμο στην οδό βιοσύνθεσης της αλδοστερόνης. Κλινικά εκδηλώνεται με υπογκαιμία και απώλεια άλατος. Διακρίνεται σε δύο τύπους I και II, ανάλογα με τη θέση της βλάβης στο ένζυμο. Στον τύπο I τα επίπεδα της 18-υδροξυκορτικοστερόνης και αλδοστερόνης είναι ελαττωμένα στον ορό, ενώ στον τύπο II είναι χαμηλά τα επίπεδα αλδοστερόνης και υψηλά τα επίπεδα 18-υδροξυκορτικοστερόνης⁽¹⁷⁾.

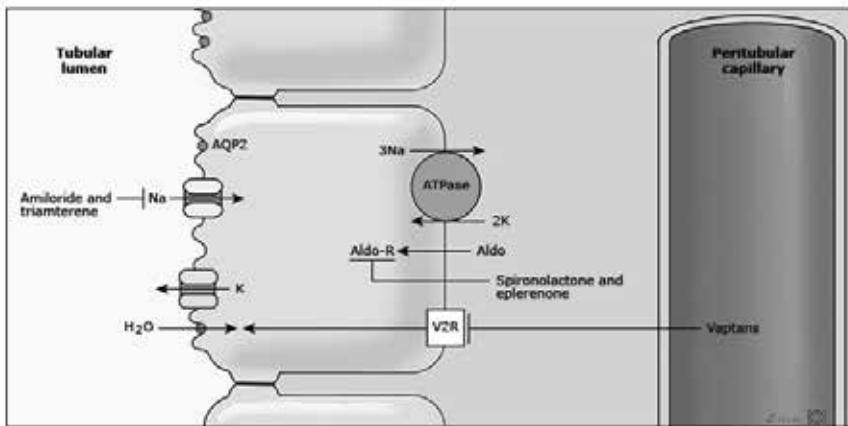
Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2 (σύνδρομο Gordon) Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2 ή σύνδρομο Gordon ή οικογενής υπερκαλιαιμική υπέρταση προκαλείται λόγω διαταραχών σε δύο κινάσες σερίνης/θρεονίνης, WNK1 και WNK4 οι οποίες βρίσκονται στον άπω νεφρώνα και ρυθμίζουν τον $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -συμμεταφορέα και στο αθροιστικό σωληνάριο και ρυθμίζουν τα κανάλια καλίου. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και χλωρίου στο άπω σωληνάριο, η οποία οδηγεί σε έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου και ελάττωση στην προσφορά νατρίου και ύδατος στο αθροιστικό σωληνάριο, όπου βρίσκονται οι δίαυλοι καλίου (που εκκρίνουν κάλιο) και οι αντλίες H^+ (που εκκρίνουν υδρογόνο), με αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης και υπερκαλιαιμίας. Επίσης εκδηλώνεται με υπέρταση, χαμηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος και αλδοστερόνης⁽¹⁸⁾.

2.2.2.2. Αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης

Αυτή οφείλεται κυρίως στη χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν τη λειτουργία των ENaC στα θεμέλια κύτταρα του άπω νεφρώνα, θέση όπου εκδηλώνει τη δράση της η αλδοστερόνη.

Αναστολή των ENaC-Αποκλεισμός υποδοχέα αλατοκορτικοειδών
Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στην κορυφαία επιφάνεια των θεμέλιων κυττάρων υπάρχουν τα ENaC, μέσω των οποίων γίνεται η μεταφορά του νατρίου του σωληναριακού αυλού ενδοκυττάρια. Η ενέργεια για τη μετακίνηση αυτή παρέχεται από την $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ άση, η οποία βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων. Μέσω της συνεχούς μετακίνησης ιόντων νατρίου έξω από το κύτταρο ελαττώνεται η συγκέντρωση του Na^+ ενδοκυττάρια (χημική κλίση) και δημιουργείται αρνητική διαφορά δυναμικού ενδοκυττάρια (ηλεκτρική κλίση). Η επαναρρόφηση ιόντων νατρίου μέσω των ENaC καθιστά το σωληναριακό αυλό ηλεκτραρνητικότερο και δημιουργείται η κατάλληλη κλίση για την έκκριση,

τόσο ιόντων καλίου στο σωληνάριο μέσω των καναλιών ROMK και BK στην κορυφαία επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων, όσο και H^+ από τα γειτονικά εμβόλιμα κύτταρα (οξινοποίηση ούρων). Η αλδοστερόνη αφού συνδεθεί με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών του κυτταροπλάσματος, επάγει την επαναρόφηση νατρίου και την έκκριση καλίου αυξάνοντας, τόσο τον αριθμό των καναλιών νατρίου, όσο και της $Na^+-K^+-ATPase$. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά αμιλοριδίη και τριαμετέρήη αναστέλλουν άμεσα τη λειτουργία των καναλιών νατρίου και επομένως καταστέλλουν τη δράση της αλδοστερόνης. Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης σπιρονολακτόνη και επλερενόνη ανταγωνίζονται την αλδοστερόνη στη σύνδεση με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών και με τον τρόπο αυτό προκαλούν αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης. Τελική συνέπεια είναι η αδυναμία αποβολής H^+ από τα γειτονικά εμβόλιμα κύτταρα και ιόντων καλίου από τα θεμέλια κύτταρα προς το σωληναριακό αυλό, η μεταβολική οξέωση και η υπερκαλιαιμία⁽¹⁹⁾ (Εικ. 4).



Εικόνα 4: Θεμέλιο κύτταρο αθροιστικού σωληναρίου. Αναστολή των ENaC-Αποκλεισμός υποδοχέα αλατοκορτικοειδών

2. Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά τριμεθοπρίμη και πενταμιδίνη αναστέλλουν τη λειτουργία των καναλιών νατρίου στο αθροιστικό σωληνάριο και επομένως προκαλούν μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία με τους μηχανισμούς που περιεγράφηκαν στην προηγούμενη παράγραφο. Σχετικά με την τριμεθο-

πρίμη η σοβαρότητα των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας έχει βρεθεί ότι είναι συχνότερη σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, σακχαρώδη διαβήτη ή σ' όσους λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης⁽²⁰⁾.

3. Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1

Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1 είναι μία σπάνια κληρονομούμενη διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης. Διακρίνεται περαιτέρω σε δύο τύπους, τον ψευδοϋποαλδοστερονισμό τύπου 1 που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα-σύνδρομο Liddle-και επηρεάζει τη λειτουργία των καναλιών νατρίου στο αθροιστικό σωληνάριο, το έντερο και τους σιελογόνους αδένες. Τον ψευδοϋποαλδοστερονισμό τύπου 1 που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και επηρεάζει τη δομή του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών αποκλειστικά στο νεφρό ή τη σύνδεση της αλδοστερόνης με τον υποδοχέα. Οι εκδηλώσεις του ψευδοϋποαλδοστερονισμού τύπου 1, μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία είναι ηπιότερες σ' αυτόν που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα⁽²¹⁾.

Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση που εξαρτάται από τη διαφορά δυναμικού Η ΝΣΟ που εξαρτάται από τη διαφορά δυναμικού είναι μία κλινική οντότητα κατά την οποία η έκκριση H^+ είναι ελαττωμένη ως αποτέλεσμα ελαττωμένης επαναρρόφησης ιόντων νατρίου στον άπω νεφρώνα. Αυτή οφείλεται, είτε σε ελαττωμένη προσφορά τους στο άπω σωληνάριο, είτε σε κάποια κληρονομούμενη ή επίκτητη βλάβη στους μηχανισμούς επαναρρόφησης νατρίου στα θεμέλια κύτταρα, είτε σε αυξημένη επαναρρόφηση του στο εγγύς σωληνάριο και όχι σε ελαττωμένη σύνθεση ή αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης. Συναντάται σε διάφορες καταστάσεις όπως στη σοβαρή υπογκαιμία λόγω μακροχρόνιας χρήσης καθαρτικών, όπου υπάρχει αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς σωληνάριο. Στην απόφραξη της ουροφόρου οδού προκαλείται βλάβη στα σωληναριακά κύτταρα και στη Na^+-K^+-ATP άση και ελάττωση στην επαναρρόφηση νατρίου. Επίσης μπορεί να προκληθεί υπορρενιναιμία, υποαλδοστερονισμός και αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης. Άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με ΝΣΟ που εξαρτάται από τη διαφορά δυναμικού είναι ο συστηματικός ερυθθηματώδης

λικός και η δρεπανοκυτταρική αναιμία και από φάρμακα τα άλατα λιθίου⁽²²⁾.

3.3. Υπεραλδοστερονισμός

3.3.1. Υπεραλδοστερονισμός και οξεοβασική ισορροπία

Ο υπεραλδοστερονισμός χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση και δράση της αλδοστερόνης και συνοδεύεται από μεταβολική αλκάλωση και υποκαλιαιμία.

3.3.2. Αιτιολογία

Ο υπεραλδοστερονισμός διακρίνεται στον πρωτοπαθή και στο δευτεροπαθή.

3.3.2.1. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Συνοδεύεται από ρενινοεξαρτώμενη υπερέκκριση αλδοστερόνης και αποτελεί αιτία υπέρτασης που υποδιαγιγνώσκεται. Ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας είναι αυξημένος, η νεφρική αιμάτωση είναι φυσιολογική ή αυξημένη και μπορεί να συνοδεύεται από μεταβολική αλκάλωση, υποκαλιαιμία και υπέρταση.

Στον άπω νεφρώνα, η αυξημένη αλδοστερόνη επάγει την επανααρρόφηση νατρίου μέσω των ENaC της κορυφαίας επιφάνειας των θεμέλιων κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό ο σωληναριακός αυλός γίνεται ηλεκτραρνητικός, επάγεται η έκκριση ιόντων καλίου και υδρογόνου και αναστέλλεται η διάχυσή τους πίσω στο θεμέλιο κύτταρο. Η αυξημένη αλδοστερόνη αυξάνει άμεσα τη δραστηριότητα της H⁺-ATPάσης στην κορυφαία επιφάνεια των εμβόλιμων κυττάρων τύπου α. Μέσω της αντλίας αυτής αυξάνεται η έκκριση ιόντων υδρογόνου στο σωληνάριο, επάγεται η παραγωγή διττανθρακικών και η επανααρρόφησή τους στα περισωληναριακά τριχοειδή σε ανταλλαγή με ιόντα χλωρίου, μέσω του μεταφορέα της βασικοπλάγιας μεμβράνης. Συνέπεια όλων των παραπάνω είναι η πρόκληση μεταβολικής αλκάλωσης⁽²³⁾.

Στις συχνότερες αιτίες πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού περιλαμβάνονται:

1α. Αμφοτερόπλευρος ιδιοπαθής υπεραλδοστερονισμός (υπερπλασία, 60-70%)

1β. Ετερόπλευρο αδένωμα (>10 mm) ή οζίδια που παράγουν αλδοστερόνη (<10 mm)-30-40%.

1γ. Ετερόπλευρη υπερπλασία της σπειροειδούς ζώνης.

1δ. Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου I, τύπου II, τύπου III, τύπου IV.

1ε. Καρκίνος επινεφριδίου που παράγει αλδοστερόνη και έκτοποι όγκοι που εκκρίνουν αλδοστερόνη (νεφρού, ωοθηκών)⁽²⁴⁾.

3.3.2.2. Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός

2α. Ελάττωση νεφρικής αιμάτωσης (αφυδάτωση, στένωση νεφρικής αρτηρίας και ελάττωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας σε οιδηματώδεις καταστάσεις) Η ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών λόγω αφυδάτωσης, η μειωμένη νεφρική άρδευση σε στένωση νεφρικής αρτηρίας και η ελάττωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας σε οιδηματώδεις καταστάσεις, όπως σε καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο και κίρρωση ήπατος ελαττώνουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και ενεργοποιούν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Οι παράγοντες αυτοί διεγείρουν την επαναρρόφηση νατρίου και διττανθρακικών στο νεφρό και την έκκριση H^+ .

Στο εγγύς σωληνάριο η Ang-II επάγει την έκκριση H^+ μέσω της H^+ -ATPάσης και του H^+ - Na^+ -αντιμεταφορέα της κορυφαίας επιφάνειας και την επαναρρόφηση διττανθρακικών μέσω ενός Na^+ - HCO_3^- -συμμεταφορέα στην πλαγιοβασική επιφάνεια. Στον άπω νεφρώνα η δράση της αυξημένης αλδοστερόνης στην πρόκληση μεταβολικής αλκάλωσης περιγράφηκε αναλυτικά στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό. Θα πρέπει συμπληρωματικά να αναφερθεί πως στην κορυφαία επιφάνεια των εμβόλιμων κυττάρων τύπου β η αυξημένη αλδοστερόνη επάγει άμεσα τη δραστηριότητα της πεντρίνης, με τη μεσολάβηση της οποίας εκκρίνονται διττανθρακικά και επαναροφώνται ιόντα χλωρίου. Σε καταστάσεις μείωσης του δραστικού όγκου κυκλοφορίας που συνοδεύονται από απώλειες ιόντων χλωρίου (λ.χ. γαστρικού υγρού-HCl, θειαζιδικά διουρητικά και αγκύλης-NaCl) και υποχλωραιμία, η προσφορά ιόντων χλωρίου είναι ελαττωμένη και επομένως και η έκκριση διττανθρακικών. Με το μηχανισμό αυτό διατηρείται η μεταβο-

λική αλκάλωση.

2β. Φάρμακα-Διουρητικά (θειαζιδικά, φουροσεμίδα), αγγειοδιασταλτικά (διυδροπυριδινικοί ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, υδραλαζίνη, διαζοξίδη, μινοξιδίλη) Τα φάρμακα αυτά προκαλούν δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και μεταβολική αλκάλωση, λόγω ελάττωσης νεφρικής αιμάτωσης με τους μηχανισμούς που αναφέρονται παραπάνω.

2γ. Όγκοι που εκκρίνουν ρενίνη

4. Δράση της αλδοστερόνης στο έντερο

Εκτός από το νεφρό, κύριο όργανο που ευθύνεται για την ομοιοστασία του νατρίου είναι το έντερο, μέσω έκφρασης των ENaC στην κυτταρική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων του. Η λειτουργία των ENaC στο έντερο όπως και στο νεφρό ρυθμίζεται κυρίως από τον MR. Η αλδοστερόνη συνδέεται με τον MR και έτσι επάγεται η ανταλλαγή ιόντων όπως στον άπυ νεφρώνα. Όλοι οι παράγοντες που προαναφέρθηκαν, οι οποίοι αφορούν τη δράση της αλδοστερόνης στον άπυ νεφρώνα και προκαλούν υποαλδοστερονισμό ή υπεραλδοστερονισμό δρουν και στο έντερο με αποτέλεσμα την πρόκληση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας⁽²⁵⁾.

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών εξαρτάται από το ένζυμο 11β-HSD-2. Αυτό μετατρέπει την ενδογενή κορτιζόλη σε κορτιζόνη και με τον τρόπο αυτό προστατεύει τους MR από πιθανή ενεργοποίηση από την κορτιζόλη. Η αλδοστερόνη ρυθμίζει λοιπόν την επαναρρόφηση νατρίου και την έκκριση καλίου και στο έντερο. Σε πειραματικό μοντέλο ήπιας νεφρικής ανεπάρκειας σε ποντικούς βρέθηκε ότι το ένζυμο 11β-HSD-2 εκφράζεται στο έντερο και ότι η δίαιτα υψηλού νατρίου ελαττώνει την έκφρασή του, όπως και των MR και των καναλιών νατρίου στο εντερικό επιθήλιο⁽²⁶⁾.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση έχει βρεθεί ότι η διαιτητική πρόσληψη γλυκόριζας ελατώνει τα επίπεδα καλίου στον ορό. Είναι γνωστό ότι το γλυκουρετινικό οξύ αναστέλλει το ένζυμο 11β-HSD-2, αυξάνει τη συγκέντρωση ενδογενούς κορτιζόλης, η οποία συνδέεται με τον MR στο έντερο και οδηγεί σε επαναρρόφηση νατρίου και ελάττωση των επιπέδων καλίου στον ορό⁽²⁷⁾.

5. Βιβλιογραφία

1. Wagner C. Effect of mineralocorticoids on acid-base balance. *Nephrol Physiol* 2014; 128: 26-34.
2. Weiner D, Wingo C. Ενδοκρινικά αίτια υπέρτασης- Αλδοστερόνη. Στο: *Comprehensive Κλινική Νεφρολογία*, Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ροτόντα, 2013, σελ. 654-658.
3. Ackermann D, Gresko N, Carrel M, et al. In vivo nuclear translocation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rat kidney: differential effect of corticosteroids along the distal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: 1473-1485.
4. Emmett M. Metabolic alkalosis: A brief pathophysiologic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(12): 1848-1856.
5. Winter C, Schulz N, Giebisch G, et al. Nongenomic stimulation of vacuolar H⁺-ATPases in intercalated renal tubule cells by aldosterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2636-2641.
6. Winter C, Kampik NB, Vedovelli L, et al. Aldosterone stimulates vacuolar H⁺-ATPase activity in renal acid-secretory intercalated cells mainly via a protein kinase C-dependent pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: 1251-1261.
7. Shibata S. Role of pendrin in the pathophysiology of aldosterone-induced hypertension. *Am J Hypert* 2019; 32(7): 607-613.
8. Bourgeois S, Wagner C. Regulation of renal pendrin activity by aldosterone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(1): 131-137.
9. Μαυροματίδης Κ. Εισαγωγικές έννοιες ανατομίας και φυσιολογίας. Δραστικός όγκος κυκλοφορίας (ΔΟΚ). Στο: Κ. Μαυροματίδης (eds). *Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών, και οξεοβασικής ισορροπίας*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2006, σελ. 62.
10. Guagliardo NA, Yao J, Bayliss DA, et al. TASK channels are not required to mount an aldosterone secretory response to metabolic acidosis in mice. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 336: 47-52.
11. Soriano R. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2160.
12. Kifor I, Moore T, Fallo F, et al. Potassium-stimulated angiotensin release from superfused adrenal capsules and enzymatically dispersed cells of the zona glomerulosa. *Endocrinology* 1991; 129: 823.

13. Don BR, Schambelan M. Hyperkalemia in acute glomerulonephritis due to transient hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1990; 38: 1159.
14. Heering PJ, Kurschat C, Vo DT, et al. Aldosterone resistance in kidney transplantation is in part induced by a down-regulation of mineralocorticoid receptor expression. *Clin Transplant* 2004; 18: 186.
15. Koren M, Anvi B, Michowitz Y. Early onset of hyperkalemia in patients treated with low molecular weight heparin: a prospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 299.
16. Shariq O, Bancos I, Cronin P, et al. Contralateral suppression of aldosterone at adrenal venous sampling predicts hyperkalemia following adrenalectomy for primary aldosteronism. *Surgery* 2018; 163: 183.
17. White PC. Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 81.
18. Kahle KT, Wilson FH, Leng Q, et al. WNK4 regulates the balance between renal NaCl reabsorption and K⁺ secretion. *Nat Genet* 2003; 35: 372.
19. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5th edition, McGraw-Hill, 2001; p.p.: 900.
20. Weir M, Juurlink D, Gomes T, et al. Beta blockers, trimethoprim-sulfamethoxazole and the risk of hyperkalemia requiring hospitalization in the elderly: a nested case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1544.
21. Geller DS, Zhang J, Zennaro MC, et al. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1429.
22. Battle D, Arruda J. Hyperkalemic forms of renal tubular acidosis: Clinical and pathophysiological aspects. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(4): 321-333.
23. Mattsson C, Young W. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 198.
24. Weisbrod AB, Webb RC, Mathur A, et al. Adrenal histologic findings show no difference in clinical presentation and outcome in primary hyperaldosteronism. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 753.
25. Μαυροματίδης Κ. Κάλιο. Επίπεδα-Κατανομή. Στο: Κ. Μαυροματίδης (eds). *Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών, και οξεοβασικής ισορροπίας. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2006, σελ. 179.*

26. Lienhard D, Lauterburg M, Escher G, et al. High salt intake down-regulates colonic mineralocorticoid receptors, epithelial sodium channels and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type-2. Plos one 2012;

27. Farese S, Kruse A, Pasch A, et al. Glycyrrhetic acid food supplementation lowers serum potassium concentration in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2009; 76: 877-884.

Ερωτήσεις

1. Σχετικά με τον υποδοχέα της αλδοστερόνης (MR):

- α) Η κορτιζόλη έχει υψηλότερη ειδικότητα από την αλδοστερόνη για σύνδεση με αυτόν;
- β) Η κορτιζόλη και η αλδοστερόνη έχουν την ίδια ειδικότητα για σύνδεση με αυτόν;
- γ) Τα επίπεδα της κορτιζόλης φυσιολογικά είναι ελαττωμένα σε σχέση με της αλδοστερόνης;
- δ) Το ένζυμο 11- β υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση τύπου 2 μετατρέπει την κορτιζόλη σε κορτιζόνη;
- ε) Το $\beta + \delta$;

2. Τα επιθηλιακά κανάλια νατρίου (ENaC):

- α) Εντοπίζονται στην κορυφαία επιφάνεια των θεμελίων κυττάρων του άπρω νεφρώνα αποκλειστικά;
- β) Εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού αυλού;
- γ) Η αλδοστερόνη ελαττώνει τον αριθμό των ENaC και της $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$;
- δ) Η ενέργεια για τη λειτουργία τους παρέχεται από την ηλεκτροχημική κλίση που δημιουργεί η λειτουργία της $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$;
- ε) Το $\beta + \delta$;

3. Σε ασθενείς με υποαλδοστερονισμό:

- α) Η απέκκριση H^+ στο σωληνάριο μέσω των αντλιών $\text{H}^+ - \text{ATPάση}$ και $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάση}$ των εμβόλιμων κυττάρων τύπου α είναι αυξημένη;
- β) Η επαναρρόφηση Na^+ μέσω των ENaC είναι ελαττωμένη;
- γ) Η επαναρρόφηση Na^+ μέσω των ENaC είναι αυξημένη;
- δ) Η μεταβολική οξέωση είναι πάντοτε με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων

(υπερχλωραιμική);

ε) Το $\beta+\gamma$;

4. Στον υποαλδοστερονισμό του σακχαρώδη διαβήτη:

α) Τα επίπεδα ρενίνης είναι υψηλά;

β) Ο ενδαγγειακός όγκος είναι συνήθως αυξημένος;

γ) Υπάρχει διαταραχή στη μετατροπή της προρρενίνης σε ενεργό ρενίνη;

δ) Το $\beta+\gamma$;

5. Στο δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό:

α) Η επαναρρόφηση Na^+ μέσω των ENaC είναι ελαττωμένη;

β) Η επαναρρόφηση Na^+ μέσω των ENaC είναι αυξημένη;

γ) Η έκκριση ιόντων H^+ μέσω της H^+ -ATPάσης των εμβόλιμων κυττάρων τύπου α είναι αυξημένη;

δ) Αναστέλλεται η δραστηριότητα της πεντρίνης στα εμβόλιμα κύτταρα τύπου β ;

ε) $\beta+\gamma$;

Απαντήσεις

1. ε

2. ε

3. β

4. δ

5. β

Ασθενής με οξεοβασική διαταραχή στο ΤΕΠ

Ρουμελιώτης Στέφανος, MD, PhD,
Νεφρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος,
Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης,
Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Προσέγγιση ασθενούς με διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
3. Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και αντιρρόπηση
4. Μεταβολική οξέωση
 - 4.1. Διαφορική διάγνωση μεταβολικής οξέωσης
 - 4.2. Γαλακτική οξέωση
 - 4.3. Βασικές αρχές αντιμετώπισης μεταβολικής οξέωσης
 - 4.4. Ενδείξεις χορήγησης NaHCO_3 και τρόπος
5. Μεταβολική αλκάλωση
6. Αναπνευστική οξέωση
 - 6.1. Αίτια αναπνευστικής οξέωσης-Υποαερισμός από βλάβη/διαταραχή λειτουργίας αναπνευστικού κέντρου (καταστολή)
7. Αναπνευστική αλκάλωση
8. Ασθενής με διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας στο ΤΕΠ
9. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Σε κάθε διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας κινητοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που έχουν ως στόχο τη διόρθωσή της
- Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί ποτέ δεν προκαλούν υπεραντιρρόπηση
- Οι μικτές διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνουν αυτές που δρουν συνεργικά ή ανταγωνιστικά και μπορεί να έχουν διαφορετική χρονική εξέλιξη
- Οι μικτές διαταραχές διαπιστώνονται συνήθως σε βαριά πάσχοντες ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας, σε υπερήλικες και σε διαβητικούς
- Σε ασθενείς των ΤΕΠ είναι συχνές οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και σχετίζονται με την κλινική τους πορεία

1. Εισαγωγή

Η διατήρηση φυσιολογικής της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ) είναι άκρως απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων, που μπορούν να λειτουργήσουν αυστηρά και μόνο κάτω από συγκεκριμένα και

πολύ στενά επίπεδα συγκεντρώσεως ιόντων υδρογόνου. Στην πραγματικότητα αυτή η ισορροπία είναι η άμυνα της φυσιολογικής αλκαλικότητας των υγρών του οργανισμού, ενάντια στη σταθερή έφοδο και των παραγόμενων κατά το μεταβολισμό οξέων. Οι διαταραχές της ΟΒΙ αποτελούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς και απαιτούν άμεση θεραπευτική παρέμβαση. Νόσοι από διάφορα συστήματα (γαστρεντερικό, ουροποιητικό, ενδοκρινικό) ευθύνονται για την πρόκληση διαταραχών της ΟΒΙ και των ηλεκτρολυτών. Η άμυνα ενάντια στις μεταβολές στη συγκέντρωση των κατιόντων υδρογόνου περιλαμβάνει:

- τα ρυθμιστικά συστήματα (είναι τα πρώτα που δρουν εντός δευτερολέπτων και περιλαμβάνουν το ζεύγος διπτανθρακικό-ανθρακικό οξύ, το φωσφορικό οξύ, τις πρωτεΐνες των οποίων κύριος εκπρόσωπος είναι η αιμοσφαιρίνη)
- τους πνεύμονες (διαμέσου αυξομειώσεων του CO_2 με μεταβολή του ρυθμού της αναπνοής) και
- τους νεφρούς (βραδύτερη ανταπόκριση μέσω αποβολής όξινων ή αλκαλικών ούρων και αυξομείωσης του pH τους).

Οι πνεύμονες διαθέτουν την ικανότητα να αποβάλλουν γρήγορα CO_2 . Αντίθετα, οι νεφροί ανταποκρίνονται βραδύτερα απεκκρίνοντας H^+ , τα οποία συνδέονται στη συνέχεια με φωσφορικά και αμμωνία (NH_3) και αποβάλλονται στα ούρα, ενώ παράγονται νέα HCO_3^- .

2. Προσέγγιση ασθενούς με διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

Ιστορικό Η λήψη του ιστορικού σε ασθενή με διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας θα πρέπει να περιλαμβάνει συγκεκριμένες ερωτήσεις αναφορικά με συμπτώματα από τα διάφορα συστήματα, τα οποία σχετίζονται με την παρουσία οξέωσης ή αλκάλωσης (μεταβολικής ή αναπνευστικής). Θα πρέπει να καταγράφονται προσεκτικά οι συνυπάρχουσες νόσοι και η πιθανή (χρόνια ή πρόσφατη) λήψη φαρμάκων που δυνητικά σχετίζονται με την εμφάνιση διαταραχών της ΟΒΙ. Για παράδειγμα οι έμετοι ή η λήψη διουρητικών συνοδεύονται από μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ), ενώ η παρουσία διαρροϊκών κενώσεων, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ή ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να συνοδεύεται από μεταβολική οξέωση.

Αντικειμενική εξέταση Σε κάθε ασθενή με κλινική υποψία ή αποδεδειγμένη από τα αέρια αίματος διαταραχή της OBI απαιτείται πλήρης φυσική εξέταση. Σημαντική είναι η αναζήτηση σημείων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (σύγχυση, σπασμοί), το καρδιαγγειακό (αρτηριακή υπέρταση ή υπόταση, ταχυκαρδία, αρρυθμία, καταστολή μυοκαρδιακής συσταλτικότητας), το αναπνευστικό (υπέρπνοια, ταχύπνοια, υποαερισμός) και το ουροποιητικό σύστημα (πολυουρία, ολιγουρία, ανουρία). Η εκτίμηση του ρυθμού και του βάθους των αναπνοών μπορεί να υποδηλώνει αναπνοή Kussmaul, αλλά και συγκεκριμένη απόπνοια από το αναπνευστικό μπορεί να υποδηλώνει συγκεκριμένη διαταραχή, λ.χ. απόπνοια κετόνης (του γνωστού ασετόν) συνεπάγεται κετοξέωση ή άλλη απόπνοια μετά από χρήση/κατάχρηση συγκεκριμένων ναρκωτικών ουσιών.

Επιπλέον απαραίτητη είναι η εκτίμηση της κατάστασης του ισοζυγίου των υγρών του ασθενούς που παρέχει πληροφορίες για τη διερεύνηση διαταραχών της OBI (υπερυδάτωση μπορεί να διαπιστωθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και μεταβολική οξέωση-MO). Αναφορικά με το μυοσκελετικό, μυϊκή αδυναμία, σπασμοί ή τετανία μπορεί να παρατηρηθούν σε αλκάλωση.

Επιπλοκές διαταραχών OBI-Κλινικά σημεία και συμπτώματα Στην οξέωση μπορεί να εμφανιστεί υπέρπνοια, δύσπνοια, μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μείωση του ουδού για εκδήλωση κοιλιακών αρρυθμιών, σύγχυση, λήθαργος, μέχρι και κώμα.

Η αλκάλωση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του αναπνευστικού ερεθίσματος και ιστική υποξία, αύξηση νευρομυϊκής ερεθισιμότητας, μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, καρδιακές αρρυθμίες, εγκεφαλική αγγειοσύσπαση όπως σπασμούς και σύγχυση.

Παρακλινικές εξετάσεις Στη διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με διαταραχή της OBI είναι απαραίτητος ο ενδεδειγμένος εργαστηριακός έλεγχος που θα περιλαμβάνει, γενική αίματος, σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, χλώριο, τρανσαμινάσες, γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), λευκώματα, αλκαλική φωσφατάση, αέρια αίματος (pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, προσδιορισμός του χάσματος ανιόντων, γαλακτικά) και γενική ούρων. Η παρουσία λ.χ. υποχλωραιμίας και υποκαλιαιμίας υποδεικνύουν την ύπαρξη MA, η παρουσία υπερχλωραιμίας υποδεικνύει MO και η υπερφωσφαταιμία δυναμικά συνοδεύει MO, ενώ η υποφωσφαταιμία MA.

Επιπλέον ακτινογραφία θώρακος και απλή ακτινογραφία κοιλίας (πιθανή ανάδειξη νεφρασβέστωσης σε νεφροσωληναριακή οξέωση-ΝΣΟ) όπως και υπερηχογράφημα κοιλίας (ήπαρ, χοληφόρα) και νεφρών μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση. Ιδίως το υπερηχογράφημα είναι κατανοητό πως σε επίπεδο επειγόντων και σε ημέρα εφημερίας είναι αρκετά δύσκολο να πραγματοποιηθεί.

Γενικά οι αναφορές σε τιμές pH, HCO_3^- και PaCO_2 αφορούν σε τιμές αρτηριακού αίματος. Οπότε καλό είναι να λαμβάνεται αρτηριακό δείγμα αερίων, χωρίς αυτό να είναι άκρως απαραίτητο. Σίγουρα όμως, αρτηριακό δείγμα πρέπει να λαμβάνεται σε περιπτώσεις υποξυγοναιμίας για εκτίμηση παραμέτρων αερισμού ή/και για να καθορίζεται με ακρίβεια η παρουσία πρωτοπαθών αναπνευστικών διαταραχών ή ο βαθμός αναπνευστικής αντιρρόπησης σε μεταβολικές διαταραχές. Οι φυσιολογικές τιμές δείγματος αερίων αρτηριακού αίματος αντιστοιχούν σε: $\text{pH}=7,35-7,45$, $\text{HCO}_3^-=24\pm 2$ mEq/L, $\text{PaCO}_2=40\pm 5$ mmHg. Επίσης η λήψη του αίματος για εκτίμηση των αερίων καλό είναι να προηγείται οποιασδήποτε προσπάθειας διόρθωσης ή οποιασδήποτε χορήγησης (λ.χ. διπτανθρακικών), ώστε να γίνεται ο προσδιορισμός της διαταραχής πριν από κάποια παρέμβαση.

3. Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και αντιρρόπηση

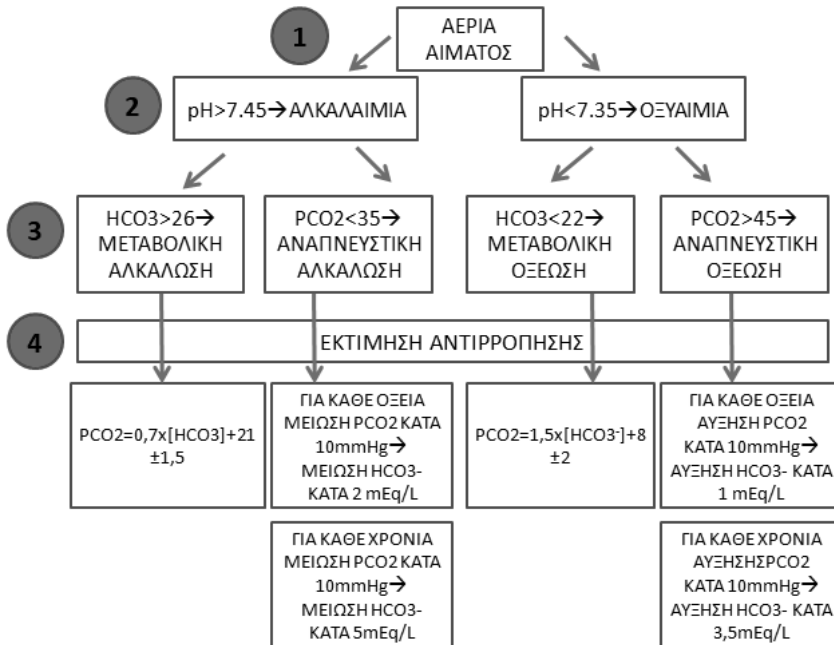
Σε κάθε μεταβολή του pH ο οργανισμός προσπαθεί να επαναφέρει τα επίπεδά του σε φυσιολογικά όρια. Η κατεύθυνση της αντιρρόπησης ίδια προς την κατεύθυνση της αρχικής διαταραχής. Δηλαδή το πνεύμα της αντιρρόπησης είναι η διατήρηση σταθερού του λόγου $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$ ώστε να διατηρείται αυτός κοντά στα φυσιολογικά του επίπεδα, δηλαδή σταθερό το pH. Η εκάστοτε αντιρρόπηση ποτέ δε συνεπάγεται υπεραντιρρόπηση του pH. Αυτή είναι και η ειδοποιός διαφορά από την ύπαρξη μικτής διαταραχής, οπότε:

- σε μεταβολική οξέωση ($\downarrow \text{HCO}_3^-$), η αντιρρόπηση είναι ο υπεραερισμός ($\downarrow \text{PaCO}_2$),
- σε μεταβολική αλκάλωση ($\uparrow \text{HCO}_3^-$) η αντιρρόπησης είναι ο υποαερισμός ($\uparrow \text{PaCO}_2$),
- σε αναπνευστική οξέωση ($\uparrow \text{PaCO}_2$), η αντιρρόπηση είναι η αυξημένη επαναρρόφηση διπτανθρακικών ($\uparrow \text{HCO}_3^-$) και η αύξηση αποβολής H^+ και

- σε αναπνευστική αλκάλωση (\downarrow PaCO₂), η αντιρρόπηση είναι η μειωμένη επαναρρόφηση διττανθρακικών (\downarrow HCO₃⁻) και η μείωση αποβολής H⁺.
- Η προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει σταθερό το pH μέσω αντιρρόπησης δε μπορεί να οδηγήσει σε υπεραντιρρόπηση. Σε διαταραχές της ΟΒΙ ορισμένοι υπολογισμοί δίνουν την αναμενόμενη αντιρρόπηση. Πιο αναλυτικά:
- σε μεταβολική οξέωση για κάθε μείωση των HCO₃⁻ κατά 1 mEq/L συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη μείωση της PaCO₂ κατά 1,2 mmHg,
- σε μεταβολική αλκάλωση για κάθε αύξηση των HCO₃⁻ κατά 1 mEq/L συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη αύξηση της PaCO₂ κατά 0,7 mmHg,
- σε οξεία αναπνευστική οξέωση για κάθε αύξηση της PCO₂ κατά 10 mmHg συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη αύξηση των HCO₃⁻ κατά 1 mEq/L,
- σε χρόνια αναπνευστική οξέωση για κάθε αύξηση του PaCO₂ κατά 10 mmHg συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη αύξηση των HCO₃⁻ κατά 3,5 mEq/L.
- σε οξεία αναπνευστική αλκάλωση για κάθε μείωση της PaCO₂ κατά 10 mmHg συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη μείωση των HCO₃⁻ κατά 2 mEq/L και
- σε χρόνια αναπνευστική αλκάλωση για κάθε μείωση της PaCO₂ κατά 10 mmHg συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη μείωση των HCO₃⁻ κατά 4-5 mEq/L.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ταυτόχρονη διαταραχή και στα δύο συστήματα προς την ίδια κατεύθυνση (λ.χ. ΑΟ και ΜΟ σε ασθενή με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια-ΧΑΠ και χρόνια νεφρική νόσο-ΧΝΝ) συνεπάγεται μεγαλύτερη μεταβολή του pH. Από την άλλη μεριά, αναπνευστική και μεταβολική διαταραχή προς την αντίθετη κατεύθυνση μπορεί να συνεπάγεται pH ελαφρώς επηρεασμένο ή ακόμη και φυσιολογικό.

Σχηματικά ο προσδιορισμός της διαταραχής και η ανεύρεση της αναμενόμενης αντιρρόπησης ή πιθανής συνυπάρχουσας οξεοβασικής διαταραχής φαίνεται παρακάτω:



Εικόνα 1: Διαγνωστική προσπέλαση OBI σε ασθενείς των ΤΕΠ

Φυσιολογικό pH δεν αποκλείει διαταραχή της OBI. Σε κάθε ασθενή με διαταραχή της OBI θα πρέπει να απαντώνται ορισμένες βασικές ερωτήσεις, οι οποίες θα στοχεύουν να προσδιορίσουν το είδος της διαταραχής και την αιτία της, βοηθώντας με τον τρόπο αυτό και στην αντιμετώπισή της.

- πρόκειται για οξέωση ή αλκάλωση; Από την τιμή του pH (φ.τ.=7,35-7,45). Αν αυτό είναι >7,45 σημαίνει αλκάλωση, ενώ αν είναι <7,35 σημαίνει οξέωση. ΠΡΟΣΟΧΗ! Φυσιολογική τιμή pH ΔΕΝ αποκλείει διαταραχή της OBI, καθώς μπορεί να υπάρχει αντιρρόπηση, αλλά και δεύτερη οξεοβασική διαταραχή, οπότε εν τέλει το pH να είναι φυσιολογικό. Οι διαταραχές αυτές ονομάζονται μικτές. Ταυτόχρονη συνύπαρξη μεταβολικής και αναπνευστικής διαταραχής προς την ίδια κατεύθυνση συνεπάγονται μεγαλύτερη διαταραχή του pH,
- είναι αναπνευστική ή μεταβολική η διαταραχή; Αυτό φαίνεται από την PaCO₂ (φ.τ.=35-45 mmHg), αν είναι παθολογική η τιμή της και εξηγεί και το παθολογικό pH τότε σημαίνει ότι πρόκειται για αναπνευστική η διαταραχή,
- αν η PaCO₂ δεν έχει μεταβληθεί ή αν έχει μεταβληθεί προς την

αντίθετη κατεύθυνση της μεταβολής του pH, τότε εκτιμώνται και τα HCO_3^- (φ.τ.=22-26 mEq/L). Αν αυτά είναι παθολογικά και εξηγείται το παθολογικό pH πρόκειται για μεταβολική διαταραχή. Όταν η μεταβολή εξηγείται, τόσο από την PaCO_2 , όσο και από τα HCO_3^- , η πρωτοπαθής διαταραχή διαπιστώνεται από τη μεγαλύτερη επί τοις % μεταβολή.

- είναι απλή ή μικτή διαταραχή; Έχοντας προσδιορίσει την αρχική διαταραχή, υπολογίζεται η αναμενόμενη αντιρρόπηση από τη δεδομένη εξίσωση. Αν η υπολογιζόμενη τιμή των HCO_3^- ή της PaCO_2 αντιστοιχεί στη μετρούμενη στα αέρια αίματος τιμή, τότε η διαταραχή είναι απλή. Ειδάλλως είναι μικτή και η προς το πάνω ή προς τα κάτω δευτερεύουσα μεταβολή (η οποία συνεπάγεται και αντίστοιχη μεταβολή του pH) ορίζει τη συνυπάρχουσα διαταραχή,
- πόσο είναι το χάσμα ανιόντων (XA); Αν αυτό είναι αυξημένο τότε υπολογίζεται και το XA των ούρων, το ωσμωτικό χάσμα ούρων, ο λόγος $\Delta\text{XA}/\Delta\text{HCO}_3^-$ και το ωσμωτικό χάσμα του ορού. Αν το pH είναι μεταξύ 7,35 και 7,45, η PaCO_2 , τα HCO_3^- και το XA δεν είναι φυσιολογικά συνυπάρχει ταυτόχρονα οξέωση και αλκάλωση του ίδιου βαθμού (εναλλακτικά μπορεί να γίνει συσχέτιση του pH με τα HCO_3^- ή την PaCO_2 και εν συνεχεία συσχέτιση των HCO_3^- με την PaCO_2),
- αφού αναγνωριστεί το είδος και το πλήθος των διαταραχών της OBI, γίνεται διερεύνηση της αιτίας της οξεοβασικής διαταραχής και τέλος
- αντιμετωπίζεται η αιτία και η διαταραχή.

4. Μεταβολική οξέωση

Χαμηλό pH (<7,35) και χαμηλά HCO_3^- (<22 mEq/L) υποδεικνύουν ΜΟ. Η αναπνευστική αντιρρόπηση συνεπάγεται μείωση της PaCO_2 (αφού μειώνονται και τα HCO_3^- και ο οργανισμός προσπαθεί να διατηρήσει σταθερό το λόγο $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$ και άρα και το pH). Σε ΜΟ κάθε μείωση των HCO_3^- κατά 1 mEq/L συνεπάγεται αντιρροπιστικά αναμενόμενη μείωση της PaCO_2 κατά 1,2 mmHg. Αν η υπολογιζόμενη PaCO_2 δεν αντιστοιχεί στην υπάρχουσα, εξετάζεται γιατί υπάρχει αυτή η απόκλιση. Έτσι αν λ.χ. αναμένεται η PaCO_2 στα 25 mmHg και η πραγματική τιμή είναι υψηλότερη, λ.χ. στα 40 mmHg, συμπεραίνεται ότι πρόκειται για μία επιπλέον διαταραχή της OBI που αυξάνει την PaCO_2 (και μειώνει το pH) και άρα εκτός από ΜΟ

συνυπάρχει και αναπνευστική οξέωση.

Στα αίτια της ΜΟ περιλαμβάνονται:

- η αδυναμία των νεφρών να αποβάλλουν την περίσσεια των οξέων [οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ), ΧΝΝ]
- διαταραχές οξינוποίησης των ούρων (εγγύς ή άπω βλάβες),
- υπέρμετρη ενδογενής παραγωγή ή εξωγενής προσθήκη οξέων, που ξεπερνά την δυνατότητα των νεφρών να τα απεκκρίνουν (διαβητική κετοξέωση, δηλητηριάσεις από φάρμακα, γαλακτική οξέωση κ.ά) και
- απώλεια βάσεων (HCO_3^-) διαμέσου αποβολής σωματικών υγρών (διάρροιες, ειλεοκύστη, ουρητηροσιγμοειδοστομία).

4.1. Διαφορική διάγνωση μεταβολικής οξέωσης

Διαφοροδιαγνωστικά υπολογίζεται το ΧΑ στον ορό. Ισχύει ότι:

$\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{μη μετρούμενα κατιόντα} = \text{HCO}_3^- + \text{Cl}^- + \text{μη μετρούμενα ανιόντα}$

Μη μετρούμενα ανιόντα θεωρούνται τα φωσφορικά, θειικά και οργανικά οξέα (λ.χ. γαλακτικό).

Η εξίσωση του υπολογισμού του ΧΑ είναι:

$$\begin{aligned} \text{ΧΑ} &= \text{μη μετρούμενα ανιόντα} - \text{μη μετρούμενα κατιόντα} \\ \text{ΧΑ} &= \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \end{aligned}$$

Αν λ.χ. εισαχθούν στην εξίσωση οι φυσιολογικές τιμές του αίματος, τότε:

$$\text{ΧΑ} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 140 - (106 + 24) = 10 \text{ mEq/L}$$

Παλαιότερα οι φυσιολογικές τιμές στο ΧΑ προσδιοριζόταν στο 12 ± 4 . Σήμερα προσδιορίζεται στα $3-11$ (6 ± 3) mEq/L, εξαιτίας του ότι οι νεότεροι αναλυτές προσδιορίζουν το Cl^- σε υψηλότερα επίπεδα.

Γενικά στα αίτια αυξημένου ΧΑ περιλαμβάνονται η ΜΟ, η υπερπρωτεϊναιμία με συστολή του εξωκυττάριου όγκου, η ΜΑ, η αναπνευστική αλκάλωση (ΑΑ), η IgA παραπρωτεϊναιμία και η βαριά υπερφωσφαταιμία. Στην περίπτωση της ΜΟ, η διαφορική διάγνωση πραγματοποιείται με τη διάκριση αν πρόκειται για υπερχλωραιμική ΜΟ (με φυσιολογικό ΧΑ) ή όχι (με αυξημένο ΧΑ). Σε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ ελέγχεται το Cl^- (θα πρέπει να

είναι αυξημένο). Αυτή είναι η υπερχλωραιμική ΜΟ. Οι συχνότερες αιτίες είναι η απώλεια HCO_3^- από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ), η μη αποβολή οξέων από τους νεφρούς και η απώλεια HCO_3^- από τους νεφρούς. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως διαβητική κετοξέωση και D-γαλακτική οξέωση μπορούν να εμφανιστούν και ως ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ. Σε υπερχλωραιμική ΜΟ επιπροσθέτως προσδιορίζεται το K^+ ορού, η κρεατινίνη, οι ηλεκτρολύτες των ούρων, η ωσμωτικότητα, το pH και η γλυκόζη ούρων. Βέβαια ορισμένες από αυτές τις εξετάσεις μπορούν προφανώς να δοθούν και να αναμένονται σε επίπεδο του ΤΕΠ, αλλά φυσικά όχι όλες. Σημειώνεται ότι σε μία απλή υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, η αύξηση του Cl^- ισούται με τη μείωση των HCO_3^- . Αν δεν συμβαίνει αυτό πρέπει να υπάρχει μικτή οξεοβασική διαταραχή. Επιπλέον, η D-γαλακτική οξέωση και η διαβητική κετοξέωση μπορούν να εκδηλωθούν και ως ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ.

Υπάρχει και μνημοτεχνικός κανόνας για τη ΜΟ με αυξημένο ΧΑ:

- **G (Glycols)**
- **O (Oxoproline)**
- **L (L- Lactic acidosis)**
- **D (D- Lactic acidosis)**

- **M (Methanol)**
- **A (Aspirin)**
- **R (Renal failure)**
- **K (Ketoacidosis)**

Εικόνα: Μνημοτεχνικός κανόνας για τη ΜΟ με αυξημένο ΧΑ (GOLD MARK)

Σε συνύπαρξη ΜΟ με φυσιολογικό και αυξημένο ΧΑ πρέπει να υπολογίζεται ο λόγος $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$:

$$\frac{\Delta\text{ΧΑ}}{\Delta\text{HCO}_3^-}$$

Αν ένας ασθενής έχει αυξημένο ΧΑ, προσδιορίζεται αν αυτό αντιστοιχεί σε ανάλογη μείωση των HCO_3^- , δηλαδή υπολογίζεται το $\Delta\text{ΧΑ}$ από τη σχέση: $\Delta\text{ΧΑ} = \text{ΧΑ ασθενούς} - 12$ (φυσιολογικό ΧΑ). Κατόπιν προσδιορίζεται το $\Delta\text{HCO}_3^- = 24 \times (\text{Φυσιολογικά } \text{HCO}_3^-) - \text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς}$. Ο λόγος $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ πρέπει να ισούται με 1-2 (διότι υπάρχουν και δρουν και τα μη HCO_3^- ρυθμιστικά διαλύματα. Ο λόγος $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ σε περίπτωση αμιγούς οξέωσης

με αυξημένο ΧΑ κυμαίνεται από 1 (λ.χ. διαβητική κετοξέωση) έως 1,6 (λ.χ. γαλακτική οξέωση). Αν ο λόγος $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ είναι <1 σημαίνει συνύπαρξη οξέωσης με αυξημένο ΧΑ μαζί με υπερχλωραιμική ΜΟ (ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ). Αν ο λόγος $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ είναι >2 σημαίνει συνύπαρξη οξέωσης με αυξημένο ΧΑ με ΜΑ ή με χρόνια αναπνευστική οξέωση (ΑΟ). Επομένως αν ο λόγος $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ είναι <1 σημαίνει συνύπαρξη υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης και κατόπιν ελέγχεται η κρεατινίνη του ορού, οι κετόνες των ούρων και τα γαλακτικά του αίματος, ενώ αν ο λόγος είναι 1-2 σημαίνει ότι πρόκειται για αμιγή οξέωση αυξημένου ΧΑ, οπότε και είναι απαραίτητες οι προαναφερθείσες εξετάσεις.

Σε φυσιολογικό ΧΑ, μετριέται και το ΧΑ των ούρων, κάτι που δεν είναι τόσο ρεαλιστικό, ούτε εφικτό σε επίπεδο επειγόντων και επιπλέον τα ωσμώμετρα δεν είναι παντού διαθέσιμα. Το ΧΑ των ούρων (και το ΩΧ των ούρων) αποτελούν μέτρο της οξινοποιητικής ικανότητας των νεφρών. Η εξίσωση υπολογισμού του ΧΑ των ούρων είναι: $\text{ΧΑ ούρων} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$. Σε φυσιολογική οξινοποιητική ικανότητα των νεφρών υπάρχει αυξημένη απέκκριση χλωρίου (Cl^-), οπότε το ΧΑ έχει συνήθως αρνητικές τιμές (<-30 mEq/L). Σε διαταραχή της οξινοποιητικής ικανότητας των νεφρών, το ΧΑ των ούρων είναι θετικό. Άρα σε ΧΑ ούρων με θετικό πρόσημο ευθύνονται για την οξέωση οι νεφροί, ενώ σε ΧΑ ούρων με αρνητικό πρόσημο ευθύνεται το γαστρεντερικό. Το ΧΑ των ούρων δε μπορεί να αξιολογηθεί όταν τα ιόντα NH_4^+ απεκκρίνονται στα ούρα μαζί με άλλα ανιόντα αντί του Cl^- (λ.χ. κετοανιόντα) και όταν υπάρχει έντονη επαναρρόφηση NaCl στον εγγύς νεφρώνα, με Na^+ ούρων <25 mEq/L (λ.χ. υπογκαιμία).

Το ωσμωτικό χάσμα (ΩΧ) των ούρων ισούται με: Μετρούμενη ωσμωτικότητα ούρων-υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα ούρων.

Υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα ούρων = $[2x (\text{Na}^+ + \text{K}^+)] + (\text{Γλυκόζη}/18) + (\text{Ουρία}/6)$.

Η τιμή του λόγου ΩΧ ούρων:2 αντιστοιχεί περίπου στη νεφρική απέκκριση NH_4^+ . Το ΩΧ των ούρων αναδεικνύει την ύπαρξη του NH_4^+ στα ούρα που δεν είναι εμφανής.

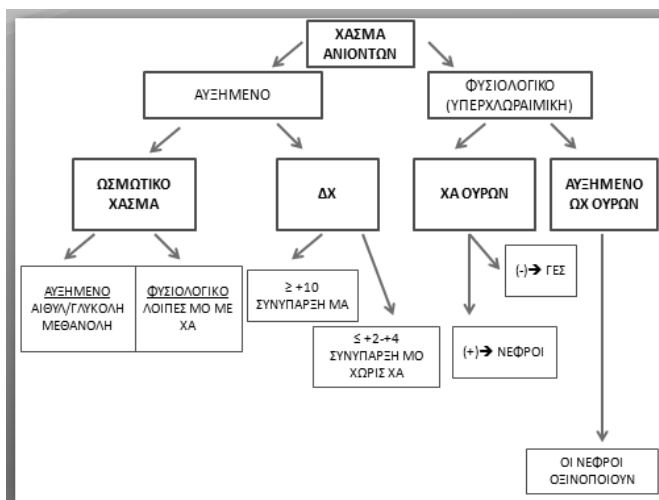
Σε χαμηλή απέκκριση NH_4^+ (μειωμένα NH_4^+ ούρων) με pH ούρων $>5,5$ υπάρχει άπω ΝΣΟ. Αντίθετα, σε χαμηλή απέκκριση NH_4^+ με pH ούρων $<5,5$ πρόκειται για ΧΝΝ ή υποαλδοστερονισμό.

Σε ΜΟ η αυξημένη απέκκριση NH_4^+ υποδηλώνει εξωνεφρική απώλεια. Έτσι, σε υπερχλωραιμική ΜΟ με θετικό ΧΑ ούρων και ελαττωμένο ΩΧ ού-

ρων γίνεται διερεύνηση για άπω ΝΣΟ και υποαλδοστερονισμό. Αν το κάλιο του ορού είναι αυξημένο πρόκειται για υποαλδοστερονισμό, ενώ αυτό αν είναι ελαττωμένο πρόκειται για άπω ΝΣΟ. Από τη άλλη μεριά, σε αυξημένο ΧΑ ούρων με αυξημένο ΩΧ ούρων γίνεται διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε διάρροιες και εγγύς ΝΣΟ. Οι οξέωσεις με αυξημένο χάσμα διαχωρίζονται σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν συνοδεύονται ή όχι από αυξημένο ΩΧ. Το ΩΧ του ορού υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{ΩΧ ορού} = (\text{Μετρούμενη} - \text{υπολογιζόμενη}) \text{ ωσμωτικότητα} = \text{μετρούμενη ωσμωτικότητα} - [2x (\text{Na}^+ + \text{K}^+)] + \text{Γλυκόζη}/18 + \text{Ουρία}/6$$

Μικρές αυξήσεις του ΩΧ παρατηρούνται σε ΧΝΝ, γαλακτική οξέωση και κετοξέωση. ΩΧ>20 mOsm/L είναι ενδεικτικό δηλητηρίασης από τοξικές αλκοόλες λόγω παρουσίας μη μετρούμενης ουδέτερης ουσίας. Σ' αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται άμεσος προσδιορισμός των επιπέδων των αλκοολών. Έτσι αυξημένο ΩΧ με ΜΟ αυξημένου ΧΑ υποδηλώνει δηλητηρίαση από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη. Παρουσία κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου στα ούρα είναι ενδεικτική δηλητηρίασης από αιθυλενογλυκόλη. Παρουσία 5-οξοπρόλης στα ούρα είναι ενδεικτική πυρογλουταμικής οξέωσης. Η συμβολή των χασμάτων στη διαφορική διάγνωση των μεταβολικών οξέώσεων φαίνεται σχηματικά και επιγραμματικά παρακάτω (Εικ. 3):



Εικόνα 3: Η Συμβολή των χασμάτων στη διαφορική διάγνωση των μεταβολικών οξέώσεων

4.2. Γαλακτική οξέωση

Στο επίπεδο των επειγόντων σημαντική είναι η διάγνωση της γαλακτικής οξέωσης, καθώς αποτελεί μία διαταραχή της ΟΒΙ δυνητικά επικίνδυνη. Αυτή αποτελεί μία ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, λόγω συσσώρευσης γαλακτικού οξέος. Αυτό συμβαίνει, είτε λόγω μειωμένης απομάκρυνσης του γαλακτικού οξέος (σε βαριά ηπατική ανεπάρκεια), είτε λόγω αυξημένης παραγωγής. Τα αίτια της αυξημένης παραγωγής περιλαμβάνουν:

- βαριά υποξαιμία,
- καταπληξία (shock),
- γενικευμένους σπασμούς,
- διάχυτα νεοπλάσματα,
- λευχαιμίες, λεμφώματα,
- φάρμακα (μεθορμίνη, αιθανόλη)
- σήψη και
- ισχαιμία (λ.χ. κάτω άκρου ή εντέρου).

Στις περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης είναι άκρως απαραίτητη η απομάκρυνση/αναστροφή της αιτίας της.

Οι συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις της ΜΟ περιλαμβάνουν υπέρπνοια, δύσπνοια, αρνητική ινότροπο δράση, κοιλιακές αρρυθμίες, σύγχυση, λήθαργο και κώμα.

4.3. Βασικές αρχές αντιμετώπισης μεταβολικής οξέωσης

Αν είναι εφικτό είναι καλό να γίνεται αιτιολογική θεραπεία. Αντιμετωπίζεται η γαλακτική οξέωση αιτιολογικά με άρση του αιτίου και η διαβητική κετοξέωση με χορήγηση ινσουλίνης (και συνήθως χωρίς χορήγηση διπτανθρακικών). Σε σοβαρή μεταβολική οξέωση λόγω ΧΝΝ, σε γαλακτική οξέωση από μεθορμίνη, σε δηλητηρίαση από σαλικυλικά, αλλά και σε άλλες περιπτώσεις, υπάρχει ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση. Η αντιμετώπιση της ΜΟ είναι άκρως απαραίτητη και γίνεται αρκετές φορές με τη χορήγηση διπτανθρακικών και την προοδευτική διόρθωση του pH. Πρέπει να υπάρχει η σκέψη ότι δε χρειάζεται πάντοτε η χορήγηση NaHCO_3 και μάλιστα ότι ορισμένες φορές είναι επιβλαβής.

4.4. Ενδείξεις χορήγησης NaHCO_3 και τρόπος

- σε $\text{pH} < 7,1$ ή/και $\text{HCO}_3^- < 8$ mEq/L
- σε μεταβολικές οξέωσεις από οργανικά ανιόντα (γαλακτικά, κετονοσώματα), η χορήγηση NaHCO_3 επιτρέπεται ΜΟΝΟ όταν το $\text{pH} < 7,1$ και όταν συνυπάρχει κυκλοφορική καταπληξία, καθώς αμφισβητείται η χορήγησή τους σε γαλακτική οξέωση, λόγω επιδείνωσης της οξέωσης (πρόκληση MA από υπερδιόρθωση). Σ' αυτές τις περιπτώσεις τα μη μετρούμενα ανιόντα σε γαλακτική οξέωση και διαβητική κετοξέωση μεταβολίζονται σε διττανθρακικά όταν αποκαθίσταται η υποκείμενη διαταραχή,
- δεν επιτρέπεται η προσθήκη HCO_3^- σε φυσιολογικό ορό, ούτε σε διάλυμα που περιέχει ασβέστιο,
- στόχος είναι η αύξηση του pH στα 7,2 (και όχι η πλήρης διόρθωση),
- απαιτείται ο υπολογισμός του ελλείμματος των διττανθρακικών:
 - μεταβολή διττανθρακικών $\Delta\text{HCO}_3^- = \text{Επιθυμητά } \text{HCO}_3^- - \text{μετρούμενα } \text{HCO}_3^-$,
 - όγκος κατανομής = $[0,4 + (2,6 : \text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς})] \times \text{kg}\Sigma\text{B}$,
 - έλλειμμα $\text{HCO}_3^- = \text{Όγκος κατανομής} \times \Delta\text{HCO}_3^- = [0,4 + (2,6 : \text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς})] \times \text{kg}\Sigma\text{B} \times (\text{Επιθυμητά} - \text{Μετρούμενα } \text{HCO}_3^-)$
- μετά 30 λεπτά επαναξιολόγηση τιμών pH και HCO_3^- .

5. Μεταβολική αλκάλωση

Η MA ορίζεται ως τιμή $\text{pH} > 7,45$ και $\text{HCO}_3^- > 24$ mEq/L. Ως αντιρρόπηση, για κάθε αύξηση των HCO_3^- κατά 1 mEq/L η PaCO_2 αυξάνεται κατά 0,7 mmHg. Υπολογίζονται τα αναμενόμενα επίπεδα PaCO_2 από την αντιρρόπηση και αν δεν ανταποκρίνονται σ' αυτό που διαπιστώνεται στα αέρια, προσδιορίζεται η επιπλέον διαταραχή της ΟΒΙ. Η MA προκαλείται από καθαρή απώλεια H^+ , προσθήκη HCO_3^- ή απώλεια υγρών που περιέχουν χλώριο (αλκάλωση συστολής). Στα επείγοντα η λήψη του ιστορικού βοηθά σημαντικά στη διάγνωση της υποκείμενης διαταραχής, καθώς η διαφορική διάγνωση είναι συνήθως απλή και περιλαμβάνει κατά 95% εμφανείς απώλειες από το ΓΕΣ και συχνά συνοδεύεται από υποκαλιαιμία, κατάχρηση διουρητικών ή υπεραλδοστερονισμό (εφόσον συνυπάρχει αρτηριακή υπέρταση). Για να συντηρηθεί η MA πρέπει να συνυπάρχει διαταραχή στην

ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν HCO_3^- και άρα να συνυπάρχει:

- υπογκαιμία,
- υπεραλδοστερονισμός,
- υποκαλιαιμία,
- χρόνια υπερκαπνία και
- υποχλωραιμία.

Η διαφορική διάγνωση της MA εξαρτάται από το Cl^- των ούρων και την κατάσταση του εξωκυττάριου όγκου. Σε ασθενείς με μειωμένο εξωκυττάριο όγκο υγρών η συγκέντρωση των ιόντων Cl^- στα ούρα είναι συνήθως μειωμένη, ενώ σε καταστάσεις με αυξημένο όγκο εξωκυττάριων υγρών η συγκέντρωση του Cl^- στα ούρα είναι συνήθως αυξημένη. Έτσι, αν και τα επίπεδα αναφοράς για τα χλωριούχα των ούρων ποικίλουν στη βιβλιογραφία, η MA διακρίνεται σε χλωριοευαίσθητη (Cl^- ούρων <15 mEq/L) και σε χλωριοανθεκτική (Cl^- ούρων $>15-20$ mEq/L).

6. Αναπνευστική οξέωση

Η ΑΟ ορίζεται ως η μείωση του $\text{pH} < 7,35$, με ταυτόχρονη αύξηση της $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg με συνοδό αντιρροπιστική αύξηση των επιπέδων των HCO_3^- (από 1-4 mEq/L αναλόγως αν είναι οξεία ή χρόνια). Σε οξεία ΑΟ κάθε αύξηση της PaCO_2 κατά 10 mmHg συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη αύξηση των HCO_3^- κατά 1 mEq/L. Σε χρόνια ΑΟ κάθε αύξηση της PaCO_2 κατά 10 mmHg συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη αύξηση των HCO_3^- κατά 3,5 (3-4) mEq/L.

Μία πρωτοπαθής ΑΟ σπάνια σχετίζεται με $\text{HCO}_3^- > 32$ mEq/L και υποδηλώνει παρουσία μικτής διαταραχής και συγκεκριμένα MA.

Αίτια ΑΟ: Υποαερισμός από βλάβη/διαταραχή της λειτουργίας του αναπνευστικού κέντρου (καταστολή), όπως συμβαίνει οξέως από οπιούχα, αναισθητικά, ηρεμιστικά, κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ),

Διαταραχή αναπνευστικών μυών και θωρακικού τοιχώματος: Οξέως σε μυική αδυναμία-μυασθένεια, υποκαλιαιμία, σύνδρομο Guillain-Barre και χρονίως σε κυφοσκολίωση, παχυσαρκία, μυική αδυναμία,

Απόφραξη αεροφόρων οδών: οξέως σε ξένο σώμα, λαρυγγόσπασμο, σύνδρομο άπνοιας-ύπνου,

Διαταραχή ανταλλαγής αερίων στα κυψελιδικά τριχοειδή: Οξέως σε οξύ πνευμονικό οίδημα (ΟΠΟ), σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας τω ενη-

λίκων (ARDS), κρίση άσθματος, πνευμονία, πνευμοθώρακα και χρονίως σε ΧΑΠ.

Κλινική εικόνα: Στα συμπτώματα της ΑΟ περιλαμβάνονται:

- νευρολογικά που σχετίζονται με τη μεταβολή του pH του ΕΝΥ και την επακόλουθη αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής-«υπερκαπνική εγκεφαλοπάθεια» (κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, αμαύρωση, άγχος, τρόμος, σύγχυση, υπνηλία, κ.ά),
- αρρυθμίες, περιφερική αγγειοδιαστολή, υπόταση και
- η χρόνια ΑΟ προκαλεί αναπνευστική καρδιά.

7. Αναπνευστική αλκάλωση

Η ΑΑ ορίζεται ως η αύξηση του $\text{pH} > 7,45$, με ταυτόχρονη μείωση της $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ με συνοδό αντιρροπιστική μείωση των επιπέδων των HCO_3^- (από 2-5 mEq/L ανάλογα αν είναι οξεία ή χρόνια). Η οξεία ΑΑ είναι η συχνότερη διαταραχή. Σε οξεία ΑΑ κάθε μείωση της PaCO_2 κατά 10 mmHg συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη μείωση των HCO_3^- κατά 2 mEq/L. Σε χρόνια ΑΑ κάθε μείωση της PaCO_2 κατά 10 mmHg συνεπάγεται αντιρρόπηση με αναμενόμενη μείωση των HCO_3^- κατά 4-5 mEq/L.

Αίτια ΑΑ: Υπεραερισμός από:

- υποξαιμία ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) που συμβαίνει σε διάφορα πνευμονικά νοσήματα (πνευμονία, εμβολή, οίδημα), καρδιακή ανεπάρκεια, βαριά αναιμία, υπόταση,
- άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου που διαπιστώνεται σε ψυχογενή υπεραερισμό, ηπατική ανεπάρκεια, πυρετό, σήψη από gram (-) λοιμώξεις, δηλητηρίαση από σαλικυλικά (ή και ναλοξόνη ή μεθυλοξανθίνες), κύηση και 2^η φάση του κύκλου, νευρολογικά νοσήματα (ΚΕΚ, υπαραχνοειδής αιμορραγία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [ΑΕΕ], όγκοι) και
- μηχανικός αερισμός.

Η συχνότερη αιτία υποκαπνίας είναι η υποξυγοναιμία ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) και η συνηθέστερη αιτία κεντρικής ΑΑ είναι ο ψυχογενής υπεραερισμός εξαιτίας άγχους. Αν δεν υπάρχει κάτι τέτοιο επιβάλλεται να υπάρχει στη σκέψη παράγοντας που διεγείρει το ΚΝΣ (λ.χ. πόνος, άγχος, εγκεφαλική βλάβη), φάρμακα (σαλικυλικά) ή/και κύηση.

Κλινική εικόνα: Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την ταχύτητα εγκα-

τάστασης της υποκαπνίας. Περιλαμβάνονται ευρήματα αυξημένης ερεθισιμότητας του ΚΝΣ και του περιφερικού νευρικού συστήματος (κεφαλαλγία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, παραισθησίες, κράμπες, τετανία, εφιδρώσεις) και επιπλέον υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες, αίσθημα παλμών, μείωση καρδιακής παροχής, εμβοές ώτων, ναυτία και έμετοι.

8. Ασθενής με διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας στο ΤΕΠ

Οι διαταραχές της ΟΒΙ είναι πολύ συχνές στους ασθενείς των επειγόντων περιστατικών^(1,2). Υπολογίζεται πως το 88,9% των ασθενών που εμφανίζονται στα ΤΕΠ πάσχει από κάποια διαταραχή της ΟΒΙ, με τις πιο συχνές να είναι οι μικτές (21,6%), η ΑΟ (17,8%) και η ΑΑ (15,7%)⁽³⁾. Ο επιπολασμός αυτός διαφοροποιείται λίγο ανάλογα με την ηλικία του ασθενή, ενώ το φύλο φαίνεται να μην επηρεάζει καθόλου. Σε ηλικιωμένους άνω των 60 ετών, η συχνότερη διαταραχή είναι η αντιρροπούμενη ΑΟ. Φυσικά οι διαταραχές της ΟΒΙ στους ασθενείς αυτούς εξαρτώνται άμεσα από τα υποκείμενα νοσήματά τους και το ιστορικό των οξέων καταστάσεων που εμφανίζουν. Έτσι, στους ασθενείς αυτούς υπήρχε ιστορικό αναπνευστικών νοσημάτων σε ποσοστό 14,9%, δηλητηρίασης στο 12,2% και λοίμωξης στο 11,6%. Όπως είναι αναμενόμενο οι ασθενείς με ΧΑΠ που παρουσιάζονται στα ΤΕΠ εμφανίζουν συχνότερα αντιρροπούμενη ΑΟ και μετά μικτή διαταραχή, ενώ οι διαβητικοί που είχαν διάγνωση διαβητικής κετοξέωσης ή λοίμωξης εμφάνισαν μικτές διαταραχές ή μεταβολικές οξέωσεις κατά κύριο λόγο. Στις περιπτώσεις δηλητηριάσεων, οι συχνότερες διαταραχές είναι η αντιρροπούμενη ΑΟ, η αντιρροπούμενη ΜΟ και οι μικτές, ενώ σε λοιμώξεις συχνότερα παρατηρείται μικτή διαταραχή ή αντιρροπούμενη ΑΑ. Συχνή είναι επίσης και η προσέλευση στα ΤΕΠ ασθενών με απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Σ' αυτούς συχνά παρατηρείται ΜΑ και αντιρροπούμενη ΑΑ, ενώ στους ασθενείς με ΧΝΝ όπως είναι αναμενόμενο η συχνότερη διαταραχή είναι η αντιρροπούμενη ΜΟ.

Όσο αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις, το συχνότερο σύμπτωμα σε ασθενή με διαταραχή της ΟΒΙ στα ΤΕΠ είναι η δύσπνοια, σε ποσοστό 44,4% και η πνευμονία η πιο συχνή διάγνωση σ' αυτούς με μικτή διαταραχή⁽⁴⁾. Η διάγνωση κάποιας διαταραχής της ΟΒΙ σε ασθενείς που παρουσιάζονται στα ΤΕΠ είναι σημαντική για τη διαφορική διαγνωστική προσπάθεια, αλλά και για την πρόγνωση. Οι Kose και συν. ανέλυσαν προοπτικά 736 ασθε-

νείς που εμφανίστηκαν στα ΤΕΠ και βρήκαν ότι αυτοί που είχαν κάποια διαταραχή της ΟΒΙ νοσηλεύτηκαν στο 43,2% και κατέληξε το 5,4%⁽⁴⁾. Η θνησιμότητα ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με μικτή αναπνευστική και μεταβολική οξέωση και μικτή αναπνευστική ή μεταβολική αλκάλωση. Συνεπώς, αυτοί που εμφανίζονται στα ΤΕΠ παρουσιάζουν πολύ συχνά κάποια διαταραχή της ΟΒΙ, με συνηθέστερη τη μικτή διαταραχή. Το είδος της διαταραχής εξαρτάται από την ηλικία του ασθενή, τα συνυπάρχοντα νοσήματα και φυσικά το ιστορικό και την παρούσα νόσο και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό τη διάγνωση, αλλά και την κλινική πορεία του ασθενή^(1,2).

Η κλινική πρακτική για τον προσδιορισμό της ΟΒΙ και των διαταραχών της στα ΤΕΠ περιλαμβάνει συνήθως τη λήψη αρτηριακών αερίων αίματος. Παρ' όλα αυτά, η κλινική κατάσταση των ασθενών στα ΤΕΠ συχνά καθιστά δύσκολη τη λήψη αρτηριακού δείγματος, είτε γιατί είναι υπογκαιμικοί, είτε επειδή λόγω κρισιμότητας της κατάστασης η λήψη αρτηριακού δείγματος είναι χρονοβόρα. Με βάση αυτά, ορισμένες μελέτες διερεύνησαν αν η χρήση φλεβικού δείγματος αερίων μπορεί να αντικαταστήσει το αρτηριακό δείγμα σε ασθενείς των ΤΕΠ. Οι Martin και συν. διεξήγαγαν μία αναδρομική μελέτη κοόρτης σε 351 ασθενείς που διακομίστηκαν στα ΤΕΠ και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ. Από αυτούς λήφθηκαν 2.296 δείγματα αερίων ανά ζεύγη (αρτηριακό-φλεβικό)⁽⁵⁾ και βρήκαν ότι τα φλεβικά αέρια ήταν κατάλληλα για την αρχική (τουλάχιστον) εκτίμηση της ΟΒΙ και των διαταραχών της. Συγκεκριμένα, η απόκλιση φλεβικών αερίων από τα αρτηριακά ήταν 0,044 για το pH, -6,2 mmHg για την PaCO₂ και -0,07 mEq/L για τα γαλακτικά, ενώ ο συντελεστής συσχέτισης ανάμεσα στις 2 ομάδες ήταν 0,79, 0,76 και 0,99 για το pH, για την PaCO₂ και για τα γαλακτικά, αντίστοιχα, υποδεικνύοντας εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των δειγμάτων. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι τα φλεβικά αέρια θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αρχική διάγνωση, στη συνέχεια θα πρέπει να λαμβάνεται αρτηριακό δείγμα βάσει κλινικής εκτίμησης του ασθενή, για επιβεβαίωση της διάγνωσης και κατόπιν μπορεί η παρακολούθηση της πορείας του ασθενή να γίνεται με φλεβικά αέρια. Φυσικά σε περιπτώσεις αναπνευστικών διαταραχών, όπου απαιτείται αερισμός με μάσκες οξυγόνου, η λήψη αρτηριακών αερίων για την παρακολούθηση της μερικής πίεσης οξυγόνου και του κορεσμού είναι απαραίτητη.

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τους Gokel και συν. οι οποίοι εξέτασαν την πιθανή συμφωνία μεταξύ 152 αρτηριακών και 152

φλεβικών δειγμάτων σε οξεωτικούς ασθενείς των ΤΕΠ με ΧΝΝ ή διαβητική κετοξέωση⁽⁶⁾. Στη μελέτη περιλήφθηκαν 100 ασθενείς με ΧΝΝ, 21 με διαβητική κετοξέωση και 31 υγιείς (ομάδα ελέγχου). Οι ερευνητές βρήκαν ότι η συσχέτιση-συμφωνία μεταξύ τιμών pH και διπτανθρακικών ανάμεσα στους δύο τύπους δειγμάτων ήταν πολύ περισσότερο ισχυρή στην ομάδα των οξεωτικών με ΧΝΝ και των ασθενών με διαβητική κετοξέωση, παρά στους υγιείς ($r^2=0,595$, $0,979$ και $0,989$ όσο αφορά το pH για την ομάδα των υγιών-ΧΝΝ και διαβητική κετοξέωση αντίστοιχα) και ($r^2=0,552$, $0,990$ και $0,995$ όσο αφορά το pH για την ομάδα των υγιών-ΧΝΝ και διαβητική κετοξέωση αντίστοιχα). Συμπέραναν ότι τα φλεβικά αέρια αίματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της OBI σε ασθενείς με ΧΝΝ και οξέωση και σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση. Όμοια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν από τους Immadisetty και συν. που υποστήριξαν ότι τα φλεβικά αέρια αίματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αρχική διάγνωση και εκτίμηση ασθενών που παρουσιάζονται με διαβητική κετοξέωση στα ΤΕΠ, επιτρέποντας έτσι τη χρήση μιας ασφαλούς εξέτασης που γίνεται σε λιγότερο χρόνο και είναι ελάχιστα παρεμβατική⁽⁷⁾.

Η γαλακτική οξέωση λόγω σήψης είναι μία συχνή διαταραχή της OBI σε ασθενείς σε κριτική κατάσταση που διακομίζονται στα ΤΕΠ και έχει υψηλή θνησιμότητα. Μία προοπτική μελέτη κοόρτης περιέλαβε 126 ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock που διακομίστηκαν στα ΤΕΠ⁽⁸⁾ και έδειξε ότι περίπου 1 στους 3 ασθενείς απεβίωσε στο νοσοκομείο. Επιπροσθέτως, η μελέτη αυτή έδειξε ότι η βαρύτητα της γαλακτικής οξέωσης και όχι τα επίπεδα των γαλακτικών ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν από τους D'Abrantes και συν. σε μία αναδρομική μελέτη 3.238 ασθενών των ΤΕΠ, που δεν διαχωρίστηκαν βάσει διάγνωσης ή διαταραχής της OBI⁽⁹⁾. Κατά την εμφάνισή τους στα ΤΕΠ, το 15,8% των ασθενών είχε φυσιολογικά γαλακτικά και οξέωση, 24,2% είχαν φυσιολογικά γαλακτικά και pH, 18,1% και 26% είχαν μετρίως αυξημένα γαλακτικά και οξέωση/φυσιολογικό pH και 12% και 3,9% είχαν υψηλά γαλακτικά και οξέωση/φυσιολογικό pH, αντίστοιχα. Σ' αυτή την ομάδα ασθενών των ΤΕΠ, τα υψηλά γαλακτικά σε συνδυασμό με οξέωση ήταν πολύ καλύτερος και ακριβής προγνωστικός παράγοντας της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας σε σχέση με την υπεργαλακταιμία. Συμπερασματικά, η γαλακτική οξέωση και όχι μόνο τα επίπεδα γαλακτικών πρέπει να εκτιμώνται και να λαμβάνονται υπόψη ως δείκτης

της πορείας των κριτικών ασθενών που διακομίζονται στα ΤΕΠ.

Αρκετά συχνά παρουσιάζονται ασθενείς με αφυδάτωση στα ΤΕΠ με ή χωρίς κάποια διαταραχή της ΟΒΙ. Οι Hasman και συν. διεξήγαγαν μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με στόχο τη σύγκριση της επίπτωσης που έχουν ο φυσιολογικός ορός, το διάλυμα Ringer's lactate και το διάλυμα Plasmalyte (διάλυμα ηλεκτρολυτών που περιέχει χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο κάλιο, μαγνήσιο, κιτρικό και διπτανθρακικά) στην ΟΒΙ ασθενών που παρουσιάστηκαν με αφυδάτωση στα ΤΕΠ⁽¹⁰⁾. Ενενήντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 20ml/kgΣΒ/ώρα για 2 ώρες φυσιολογικό ορό, Ringer's lactate και διάλυμα Plasmalyte κατά την παραμονή τους στα ΤΕΠ και λήφθηκαν φλεβικά αέρια αίματος για την εκτίμηση της ΟΒΙ στις 0, 1 και 2 ώρες από την ένταξη. Από τους 30 ασθενείς στις 3 ομάδες, το 20-22,2% είχε οξεία γαστρεντερίτιδα, το 6,6% εμέτους και το 11-13,2% μειωμένη πρόσληψη νερού. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι όλες οι τιμές pH παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων, τόσο κατά την ένταξη, όσο και κατά το τέλος της μελέτης και ότι δεν υπήρχε καμία αξιοσημείωτη μεταβολή στα επίπεδα καλίου, νατρίου και χλωρίου στο τέλος της μελέτης. Παρ' όλα αυτά, τα επίπεδα των διπτανθρακικών μειώθηκαν στην ομάδα του φυσιολογικού ορού (23,1, 22,2 και 21,5 mmol/L) και αυξήθηκαν στην ομάδα του Plasmalyte (23,4, 23,9 και 24,4) στις 0, 1 και 2 ώρες αντίστοιχα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι κανένας από τους ορούς δεν είχε σημαντική επίπτωση στην ΟΒΙ των ασθενών με αφυδάτωση και συνεπώς θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια στους ασθενείς αυτούς. Παρ' όλα αυτά, ο φυσιολογικός ορός πιθανά μειώνει τα διπτανθρακικά και θα πρέπει σε ασθενείς με υποκείμενη μεταβολική διαταραχή να χρησιμοποιείται με προσοχή. Ασχέτως επίπτωσης στην ΟΒΙ, μία μεγάλη μετα-ανάλυση 13 μελετών και 30.950 ασθενών σε κριτική κατάσταση στα ΤΕΠ, έδειξε ότι σε σχέση με το φυσιολογικό ορό, η χρήση ισορροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων (Ringer's lactate ή Plasmalyte) συνοδεύτηκε από σημαντικά μειωμένη θνησιμότητα⁽¹¹⁾. Βέβαια, στην ομάδα των ασθενών με σήψη τα αποτελέσματα και των δύο διαλυμάτων ήταν ίδια, όμως τα κρυσταλλοειδή υπερερούσαν όσο αφορά την εμφάνιση ΟΝΒ ή της ανάγκης για υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Και μάλιστα η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη SMART έδειξε ότι σε 15.802 ασθενείς των ΤΕΠ, η ενδοφλέβια χορήγηση ισορροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων σε σχέση με το φυσιολογικό ορό, σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη εμφάνιση ενός σύνθετου κλινικού καταληκτικού σημείου

που περιλάμβανε θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, ένταξη σε αιμοκάθαρση ή επίμονη νεφρική ανεπάρκεια⁽¹²⁾ και συνεπώς θα έπρεπε να προτιμώνται. Σαφώς όσο αφορά την επιλογή του κατάλληλου ενδοφλέβιου διαλύματος, ισχύει πάντοτε η αρχή «να δίνεις ό,τι λείπει» στον ασθενή, εξατομικευμένα.

Τέλος, θα γίνει αναφορά σε τρία παραδείγματα που αναφέρονται σε συχνές περιπτώσεις σφαλμάτων στην κλινική πράξη κατά την αντιμετώπιση ασθενών με διαταραχή της OBI στα ΤΕΠ.

Όπως αναφέρθηκε το συνηθέστερο σύμπτωμα-κλινική εκδήλωση των ασθενών με διαταραχή της OBI στα ΤΕΠ είναι η δύσπνοια. Πολύ συχνά, οι γιατροί των ΤΕΠ χορηγούν οξυγόνο με ρινικά γυαλάκια-μάσκα μη μηχανικού αερισμού σε υποξυγοναιμικούς ασθενείς μέχρι ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο να ανέβει στο 100%. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν σημαντική νοσηρότητα και συχνά επισκέπτονται τα ΤΕΠ λόγω παρόξυνσης δύσπνοιας. Σ' αυτούς, η υπερκαπνία που προκαλείται από υπερβολική και αχρείαστη χορήγηση οξυγόνου είναι γνωστή επιπλοκή. Σ' αυτούς, ένας κορεσμός οξυγόνου μεταξύ 88 και 92% ως στόχος είναι ικανοποιητικός προκειμένου να αποφεύγεται η επιπλοκή αυτή της χορήγησης οξυγόνου^(13,14).

Μία επίσης συνήθης κλινική πρακτική είναι η χορήγηση bolus διττανθρακικών σε σηπτικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΜΟ. Σε περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης, όχι μόνο δεν βοηθά, αλλά είναι επιβλαβής η τακτική αυτή και θα πρέπει να υιοθετείται μόνο επί συγκεκριμένων ενδείξεων (λ.χ. σοβαρή οξέωση με $\text{pH} < 7,1$ και συνύπαρξη κυκλοφορικής καταπληξίας ή περιπτώσεις μεταβολικών οξέωσεων που είναι αποτέλεσμα απώλειας διττανθρακικών, όπως η οξεία γαστρεντερίτιδα).

Τέλος, πολλές φορές διασωληνώνονται ασθενείς στα ΤΕΠ με βάση μόνο την υψηλή τιμή PaCO_2 . Πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ κατακρατούν χρονίως διοξείδιο του άνθρακα, με αποτέλεσμα νεφρική αντιρρόπηση αυξημένης παραγωγής και επαναρρόφησης διττανθρακικών, ώστε να αυξηθεί το pH κοντά στα φυσιολογικά όρια. Η απόφαση να διασωληνωθεί ένας ασθενής θα πρέπει να γίνεται βάσει συγκεκριμένων ενδείξεων που περιλαμβάνουν τη διανοητική του κατάσταση, την εξέλιξη της διαταραχής της OBI με συνεχόμενες λήψεις αερίων αίματος και την αξιολόγηση της αντιρρόπησης⁽¹³⁾.

9. Βιβλιογραφία

1. Rutledge TF. Acid-base disturbances in the emergency department: Part 1: Piecing the clues together. *Can Fam Physician* 1991; 37: 2254.
2. Rutledge TF. Acid-base disturbances in the emergency department: Part 2: Making the diagnosis. *Can Fam Physician* 1991; 37: 2469.
3. Yadav S, Jha SK, Sunuwar N, Twayana AR. Acid-base disorder in the patients visiting the emergency department of a tertiary care hospital: A descriptive cross-sectional study. *JAMA* 2021; 59(239): 692.
4. Köse A, Armagan E, Öner N, et al. Acid-base disorders in the emergency department: incidence, etiologies and outcomes. *Euras J Emerg Med* 2014; 13(1): 4.
5. Martin CM, Priestap F. Agreement between venous and arterial blood gas analysis of acid-base status in critical care and ward patients: a retrospective cohort study. *Can J Anesth* 2017; 64(11): 1138-43.
6. Gokel Y, Paydas S, Koseoglu Z, Alparslan N, Seydaoglu G. Comparison of blood gas and acid-base measurements in arterial and venous blood samples in patients with uremic acidosis and diabetic ketoacidosis in the emergency room. *Am J Nephrol* 2000; 20(4): 319-23.
7. Immadisetty SK, Patange AP. Comparison of blood gas and acid-base measurement in arterial and venous blood samples in patients with diabetic ketoacidosis. *Biomed Pharmacol J* 2022; 15(1): 413-20.
8. Lee S, Hong Y, Park D, et al. Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of inhospital mortality in septic emergency patients. *Emerg Med J* 2008; 25(10): 659-65.
9. D'Abrantes R, Dunn L, McMillan T, Cornwell B, Bloom B, Harris T. Evaluation of the prognostic value of lactate and acid-base status in patients presenting to the emergency department. *Cureus* 2021; 13(6).
10. Hasman H, Cinar O, Uzun A, Cevik E, Jay L, Comert B. A randomized clinical trial comparing the effect of rapidly infused crystalloids on acid-base status in dehydrated patients in the emergency department. *Int J Med Sci* 2012; 9(1): 59.
11. Hammond DA, Lam SW, Rech MA, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacoth* 2020; 54(1): 5-13.

12. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. NEJM 2018; 378(9): 829-39.

13. Boniface M, Porter I. Acid-base disturbances: an emergency department approach. Emerg Med Pract 2020; 22(6): 1-24.

14. O'Driscoll B, Howard L, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. BMJ 2017; 4(1): e000170.

Ερωτήσεις

1. Ποια είναι η συχνότερη διαταραχή της OBI στα ΤΕΠ;

- α) Μικτή;
- β) Γαλακτική οξέωση;
- γ) Μεταβολική οξέωση;
- δ) Αναπνευστική αλκάλωση;
- ε) Αναπνευστική οξέωση;

2. Τα φλεβικά αέρια αίματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν έναντι των αρτηριακών:

- α) Ποτέ επειδή είναι αναξιόπιστα;
- β) Μόνο για τη διάγνωση, αλλά όχι για την παρακολούθηση των ασθενών στα ΤΕΠ;
- γ) Πάντοτε και ειδικά σε υγιείς έχουν πολύ καλή ακρίβεια;
- δ) Στην αρχική εκτίμηση και στην παρακολούθηση ασθενών που δεν χρειάζεται εκτίμηση κορεσμού και μερικής πίεσης οξυγόνου;

3. Ασθενής με γνωστή αλκοολική κίρρωση προχωρημένου σταδίου διακομίζεται στα ΤΕΠ λόγω πολλαπλών εμέτων. Έχει ΑΠ 80/45 mmHg και γαλακτικά=5 mmol/L. Ποια είναι η πιθανή μικτή διαταραχή που μπορεί να έχει;

- α) AA + MO υπερχλωραιμική;
- β) AA + MO με αυξημένο ΧΑ;
- γ) MO με αυξημένο ΧΑ + MO υπερχλωραιμική + MA;
- δ) AO + MO με αυξημένο ΧΑ + MO υπερχλωραιμική;

4. Σε ασθενείς των ΤΕΠ τί αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της κλινικής πορείας τους;

- α) Η PaCO_2 μόνο;
- β) Τα διπτανθρακικά;
- γ) Τα γαλακτικά μόνο;
- δ) Ο συνδυασμός οξέωσης και γαλακτικών;

5. Σε ποια κλινική κατάσταση αντιστοιχεί η μικτή διαταραχή υπερχλωραιμική ΜΟ και ΜΟ με αυξημένο ΧΑ;

- α) Δηλητηρίαση από σαλικυλικά;
- β) ΧΑΠ και έμετοι;
- γ) Διαρροϊκό σύνδρομο και γαλακτική οξέωση;
- δ) Δηλητηρίαση από μεθανόλη και ΧΑΠ;

Απαντήσεις

- 1. α
- 2. δ
- 3. γ
- 4. δ
- 5. γ

Μεταβολική αλκάλωση από διουρητικά. Πόσο επικίνδυνη είναι;

Αδαμίδης Κωνσταντίνος,
Νεφρολόγος, ΜΧΑ Bionephros, Αθήνα

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Διουρητικά-Μηχανισμοί δράσης και ανεπιθύμητες ενέργειες
3. Θειαζιδικά διουρητικά και διουρητικά της αγκύλης
4. Μεταβολική αλκάλωση
 - 4.1. Επίπτωση του αλκαλικού pH στην κυτταρική λειτουργία
 - 4.2. Υποκαλιαιμία
 - 4.3. Υπασβεστιαιμία
 - 4.4. Ισχαιμία-Ιστική υποξία
5. Η θέση της ακεταζολαμίδης
6. Συμπεράσματα

Κύρια σημεία

- Τα διουρητικά αποτελούν χρήσιμα φάρμακα στην αντιμετώπιση πολλών παθολογικών καταστάσεων, όπως η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση και το νεφρωσικό σύνδρομο

- Τα διουρητικά αποτελούν το συχνότερο αίτιο μεταβολικής αλκάλωσης στο γενικό πληθυσμό

- Η μεταβολική αλκάλωση από τη χρήση των διουρητικών οφείλεται στην υπογκαιμία (ευθύνεται για τον υπεραλδοστερονισμό, στον οποίο αποδίδεται η αλκάλωση), ενώ η συντήρησή της οφείλεται στην υποχλωραιμία και την υποκαλιαιμία που προκαλούν

- Η μεταβολική αλκάλωση και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τη συνοδεύουν, συνήθως είναι ήπιες και ολοκληρώνονται σε 2-3 εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου

- Η υποκαλιαιμία που συνοδεύει τη μεταβολική αλκάλωση από τη χρήση διουρητικών έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου

- Η αυξημένη κατανάλωση Na^+ επιδεινώνει την υποκαλιαιμία των διουρητικών

- Όταν στον ασθενή που λαμβάνει διουρητικά προστεθεί κάποια επιπλέον διαταραχή που προκαλεί επίσης υπογκαιμία, τότε μπορεί να προκληθεί πολύ σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος μεταβολική αλκάλωση

- Στις ήπιες περιπτώσεις μεταβολικής αλκάλωσης τα περισσότερα συμπτώματα οφείλονται στην υπογκαιμία και στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τη συνοδεύουν

- Στις σοβαρές περιπτώσεις μεταβολικής αλκάλωσης κυριαρχούν οι εκδηλώσεις του αγγειόσπασμου και της ιστικής υποξίας, οι οποίες είναι δυνητικά θανατηφόρες

1. Εισαγωγή

Τα διουρητικά αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, αφενός εξαιτίας της αποτελεσματικότητάς τους και αφετέρου επειδή φαίνεται πως ταυτόχρονα ελαττώνουν τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα που σχετίζονται με την υπέρταση. Στην εποχή μας, σύμφωνα με τις Αμερικανικές Κατευθυντήριες Οδηγίες (JNC7) αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης.^(1,2) Επιπλέον, αποτελούν πολύτιμα φάρμακα στην αντιμετώπιση και θεραπεία καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από οίδημα και υπερογκαιμία, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, το νεφρωσικό σύνδρομο και η κίρρωση του ήπατος διότι βελτιώνουν τα συμπτώματα του οιδήματος και της συμφόρησης.⁽³⁾ Μετά τα παραπάνω, η χρησιμότητα των διουρητικών γίνεται σαφέστερη αν αναλογιστούμε ότι σε ηλικίες μεγαλύτερες από 75 ετών, το 75% του πληθυσμού παρουσιάζει κάποιου βαθμού αρτηριακή υπέρταση, ενώ η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σε αντίστοιχες ηλικίες ξεπερνάει το 10%.^(1,4)

Όμως, όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και τα διουρητικά μπορεί να συνοδεύονται από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μάλιστα σε μία πρόσφατη έρευνα, τα διουρητικά μαζί με τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά, φαίνεται αποτελούν τη σημαντικότερες κατηγορίες φαρμάκων που είναι υπεύθυνες για νοσηλείες λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.⁽⁵⁾ Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των διουρητικών αφορούν σε διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών και σχετίζονται άμεσα με το μηχανισμό δράσης τους. Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει επιγραμματικά αναφορά στις διάφορες κατηγορίες των διουρητικών, το μηχανισμό δράσης τους και θα δοθεί βαρύτητα στις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών και κυρίως τη μεταβολική αλκάλωση, τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τη συνοδεύουν και την επικινδυνότητά τους.⁽⁶⁾

2. Διουρητικά-Μηχανισμοί δράσης και ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα διουρητικά ελαττώνουν την επαναρρόφηση του NaCl σε διάφορα σημεία του νεφρώνα, αυξάνοντας έτσι την αποβολή νατρίου και ύδατος. Κατατάσσονται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με το σημείο του νεφρικού σωληνάριου στο οποίο δρουν.⁽⁷⁾ Έτσι υπάρχουν:

- τα διουρητικά της αγκύλης που δρουν στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle,
- τα θειαζιδικά διουρητικά που δρουν στο άπω σωληνάριο και στο συνδεδετικό τμήμα με το αθροιστικό σωληνάριο,
- τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά που δρουν στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου και
- η ακεταζολαμίδα η οποία δρα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο αναστέλλοντας την καρβονική ανυδράση.

Παρακάτω, στον πίνακα 1 αναφέρονται οι σημαντικότερες κατηγορίες διουρητικών, τα σημεία δράσης τους και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

| Θέση δράσης διουρητικού | Αντλία ή μεταφορέας που αποκλείεται | Ποσοστό διηθούμενου Na ⁺ που αποβάλλεται | Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|--|---|
| Αγκύλη του Henle • Φουροσεμίδη • Βουμετανίδη • Τορσεμίδη • Εθακρυνικό οξύ | Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ -συμμεταφορέας | Μέχρι 20-25% | Υποκαλιαιμία Υπονατριαιμία Υπασβεστιαμία Μεταβολική αλκάλωση |
| Άπω σωληνάριο • Θειαζίδες • Χλωροθαλιδόνη • Μετολαζόνη | Na ⁺ -Cl ⁻ -συμμεταφορέας | Μέχρι 3-5% | Υποκαλιαιμία Υπονατριαιμία Υπερασβεστιαμία Μεταβολική αλκάλωση |
| Αθροιστικό σωληνάριο • Σπιρονολακτόνη • Αμιλορίδη • Τριαμερένη | Δίαυλος Na ⁺ | Μέχρι 1-2% | Υπερκαλιαιμία Μεταβολική οξέωση |
| Εγγύς σωληνάριο • Ακεταζολαμίδα | Καρβονική ανυδράση | Παρά το ότι στο εγγύς σωληνάριο απορροφάται η μεγαλύτερη ποσότητα Na ⁺ (55-60%), η διουρητική δράση της ακεταζολαμίδης είναι ήπια εξαιτίας της αντιρροπιστικής υπεραπορρόφησης του NaCl στα απώτερα τμήματα του νεφρώνα (ιδιαίτερα στην αγκύλη του Henle) | Μεταβολική οξέωση Υποκαλιαιμία |

Πίνακας 1: Οι βασικότερες κατηγορίες διουρητικών και οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά τους ηλεκτρολύτες και την οξεοβασική ισορροπία

Τα διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδη, βουμετανίδη, τορσεμίδη, εθακρυνικό οξύ) είναι ισχυρά και μπορούν να οδηγήσουν στην αποβολή μέχρι

και 20-25% του διηθούμενου Na^+ , όταν χορηγούνται στη μέγιστη δόση. Δρουν στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle αναστέλλοντας τον $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -συμμεταφορέα. Αυτά αναστέλλουν και την επαναρρόφηση του Ca^{2+} στην αγκύλη του Henle, καθώς αυτή γίνεται παθητικά και εξαρτάται από την κλίση του δυναμικού που δημιουργεί η επαναρρόφηση του NaCl . Η υπερασβεστιουρία που προκαλείται με τον τρόπο αυτό καθιστά τα διουρητικά της αγκύλης, σε συνδυασμό με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού, χρήσιμα στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας. Ορισμένες φορές, ιδιαίτερα στα νεογνά, η υπερασβεστιουρία αυτή μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία λίθων και σε νεφρασβέστωση.

Τα θειαζιδικά διουρητικά αναστέλλουν την επαναρρόφηση του NaCl στο άπω σωληνάριο. Η δράση τους επιτελείται αποκλείοντας το $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -συμμεταφορέα. Είναι λιγότερο ισχυρά από τα διουρητικά της αγκύλης και η χορήγησή τους μπορεί να οδηγήσει στην αποβολή μέχρι και 3-5% του διηθούμενου Na^+ . Το γεγονός αυτό τα καθιστά λιγότερο χρήσιμα στην αντιμετώπιση των οιδηματικών καταστάσεων. Αποτελούν όμως βασική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, όπου η μεγάλη απώλεια όγκου δεν είναι απαραίτητη. Αντίθετα με τα διουρητικά της αγκύλης, τα θειαζιδικά μπορεί να αυξήσουν την επαναρρόφηση του Ca^{2+} στο άπω σωληνάριο. Η δράση αυτή πιθανά να οφείλεται σε μεταβολές της ενδοκυττάριας σύνθεσης των σωληναριακών κυττάρων και σε διαταραχές του δυναμικού.

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά με κυριότερους εκπρόσωπους την αμιλορίδη και την σπιρονολακτόνη δρουν στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου αναστέλλοντας τον ευαίσθητο στην αλδοστερόνη διάυλο Na^+ (η μεν αμιλορίδη δρα άμεσα, ενώ η σπιρονολακτόνη διαμέσου του υποδοχέα της αλδοστερόνης). Η επαναρρόφηση του Na^+ χωρίς συνοδευτικό ανιόν στο σημείο αυτό είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία κλίσης δυναμικού που οδηγεί στην απέκκριση K^+ και H^+ . Ως εκ τούτου ο αποκλεισμός της επαναρρόφησης Na^+ στο σημείο αυτό μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων. Γενικά, τα διουρητικά αυτής της κατηγορίας έχουν ασθενή δράση και ο ρόλος τους περιορίζεται στο συνδυασμό με τα διουρητικά της αγκύλης και τα θειαζιδικά για τον περιορισμό της απώλειας K^+ , καθώς και για την ενίσχυση της διουρητικής δράσης. Εξάριση αποτελεί η σπιρονολακτόνη που είναι πολύ χρήσιμη και αποτελεσματική σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υπεραλδοστερονισμό (λ.χ. κίρρωση ήπατος, καρδιακή ανεπάρκεια κ.ά).

Η ακεταζολαμίδα δρα στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου αναστέλλο-

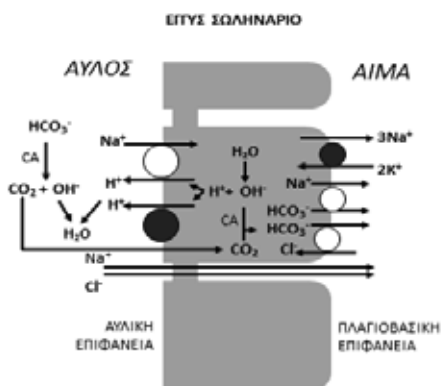
ντας τη δράση της καρβονικής ανυδράσης, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην επαναρρόφηση των HCO_3^- , του Na^+ και του Cl^- . Ως αποτέλεσμα προκαλεί απώλεια NaCl και NaHCO_3 , προκαλώντας έτσι μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων. Ωστόσο το αποτέλεσμα της διουρητικής δράσης είναι ασθενές, επειδή το περισσότερο από το ύδωρ και NaCl που διαφεύγει την επαναρρόφηση στο εγγύς σωληνάριο, επαναρροφάται στα απώτερα τμήματα του νεφρώνα. Η βασική χρήση της ακεταζολαμίδης ως διουρητικού είναι σε ασθενείς με οίδημα και μεταβολική αλκάλωση, στους οποίους η απώλεια HCO_3^- στα ούρα μπορεί να συμβάλλει στην αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας.

3. Θειαζιδικά διουρητικά και διουρητικά της αγκύλης

Παρά το ότι τα διουρητικά αποτελούν ασφαλείς αντιυπερτασικούς παράγοντες, παρουσιάζουν μία σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι σε γενικές γραμμές δόσοεξαρτώμενες. Έτσι η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησραιμία και η δυσανεξία στη γλυκόζη παρατηρούνται πολύ λιγότερο με τις μικρότερες δοσολογίες, ενώ η υποκαλιαιμία μπορεί να προληφθεί με τη συγχρόνηση κάποιου αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (α -MEA) ή ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης (ARB).⁽⁶⁾ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των θειαζιδικών διουρητικών παρατηρούνται συχνότερα με αυτά που παρουσιάζουν μακρύτερο χρόνο δράσης, όπως η χλωροθαλιδόνη και η μετολαζόνη, ιδιαίτερα στις μεγάλες δόσεις. Η υπογκαιμία παρατηρείται συχνότερα με τα διουρητικά της αγκύλης, ενώ μπορεί να επιδεινωθεί ακόμη περισσότερο από συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις, όπως οι διάρροιες ή οι έμετοι ή από συγχρόνηση διουρητικών άλλης κατηγορίας. Η υπονατρίαμία δεν είναι τόσο συχνή, όμως παρατηρείται συχνότερα με τα θειαζιδικά διουρητικά, καθώς αυτά παρεμβαίνουν στο μηχανισμό αραίωσης των ούρων. Η ελάττωση της δόσης ή η διακοπή του φαρμάκου σε συνδυασμό με τροποποίηση της πρόσληψης Na^+ και της ενυδάτωσης οδηγούν σε αποκατάσταση της διαταραχής.

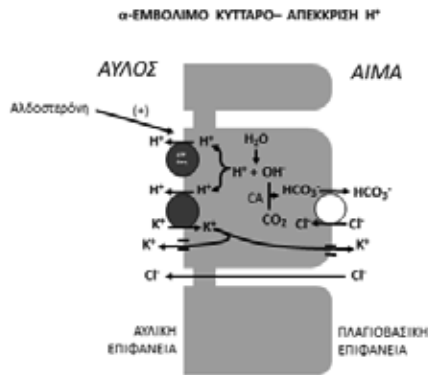
Η μεταβολική αλκάλωση αποτελεί κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης, η χρήση των οποίων αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες μεταβολικής αλκάλωσης στην κλινική πράξη. Ωστόσο, η βαρύτητα της αλκάλωσης από θειαζιδικά διουρητικά τείνει να είναι λιγότερο σοβαρή επειδή οι παθοφυσιολογικές διαταραχές που προκαλούν αυτά είναι γενικά πιο ήπιες από εκείνες των διουρητικών της αγκύλης.⁽⁸⁾ Η αρχική συστολή του εξωκυττάριου όγκου,

που προκαλείται από τα διουρητικά, γύρω από μία «σταθερή ποσότητα» HCO_3^- , φαίνεται να οδηγεί σε μία παροδική αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- , η οποία περιγράφεται με τον όρο «μεταβολική αλκάλωση από συστολή του όγκου». Ωστόσο, ο βαθμός στον οποίο συμβάλλει αυτός ο μηχανισμός στην πρόκληση και διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης είναι περιορισμένος, καθώς η απελευθέρωση H^+ από τα ρυθμιστικά συστήματα των κυττάρων και η πρόσληψη των HCO_3^- από τα οστά αμβλύνουν αυτή την αρχική αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- . Επίσης η ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν HCO_3^- είναι εξαιρετικά μεγάλη, όταν δεν συνυπάρχει υπογκαιμία. Έτσι στην πραγματικότητα φαίνεται ότι η ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου που προκαλείται από τα διουρητικά οδηγεί στη διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ και HCO_3^- στο εγγύς σωληνάριο (Εικ. 1). Η ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου οδηγεί επιπλέον σε μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και περαιτέρω ελάττωση της απέκκρισης της περίσσειας των HCO_3^- .

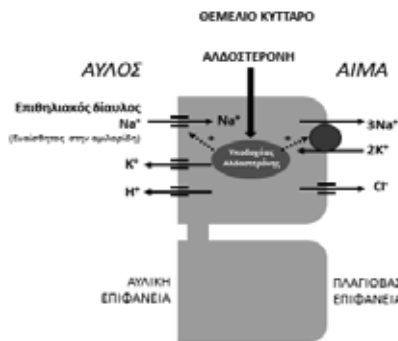


Εικόνα 1: Επαναρρόφηση HCO_3^- στο εγγύς σωληνάριο. Τα H^+ εκκρίνονται στον αυλό του σωληναρίου διαμέσου του Na^+ - H^+ -αντιμεταφορέα. Εκεί με τη συμβολή της καρβονικής ανυδράσης αντιδρούν με τα HCO_3^- που έχουν διηθηθεί στο σπείραμα οδηγώντας στην παραγωγή CO_2 και OH^- . Το CO_2 εισέρχεται στο κύτταρο, όπου και πάλι με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης, οδηγεί στην παραγωγή HCO_3^- που εκκρίνονται πλέον στην πλαγιοβασική επιφάνεια του σωληναριακού κυττάρου και έτσι περνούν στην κυκλοφορία. Έτσι, κάθε H^+ που εκκρίνεται στον αυλό οδηγεί στην επαναρρόφηση ενός HCO_3^- . Η ελάττωση του $\text{E}\Xi\text{KY}$ που προκαλούν τα διουρητικά οδηγεί σε διέγερση του ΣΡΑ και αύξηση της αγγειοτενσίνης-II. Αυτή προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης Na^+ και της απέκκρισης H^+ , άρα και της επαναρρόφησης HCO_3^- με τον μηχανισμό που προαναφέρθηκε (CA=καρβονική ανυδράση, $\text{E}\Xi\text{KY}$ =εξωκυττάριος όγκος υγρών, ΣΡΑ=σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης).

Στη συνέχεια, η αυξημένη παροχή Na^+ στο άπω σωληνάριο, σε συνδυασμό με την αυξημένη σωληναριακή ροή και την επίδραση της αλδοστερόνης οδηγούν στην περαιτέρω απώλεια H^+ και K^+ στα α-εμβόλιμα (Εικ. 2) και στα θεμέλια κύτταρα (Εικ. 3) του αθροιστικού σωληναρίου και έτσι συμβάλλουν στην επιδείνωση και στη διατήρηση της οξεοβασικής διαταραχής.

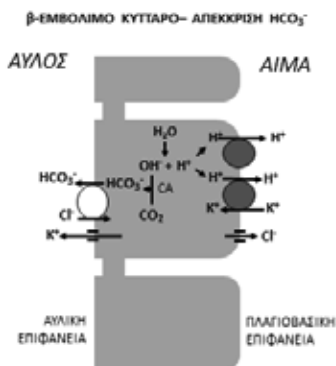


Εικόνα 2: Στο α-εμβόλιμο κύτταρο του αθροιστικού σωληναρίου, υπό την επίδραση της αλδοστερόνης, εκκρίνονται H^+ στον αυλό του σωληναρίου διαμέσου μιας H^+ -ΑΤΡάσης. Όπως φαίνεται, για κάθε H^+ που εκκρίνεται στον αυλό του σωληναρίου, γεννιέται ένα HCO_3^- που εκκρίνεται πλέον από την πλαγιοβασική επιφάνεια και επανέρχεται στη συνέχεια στην κυκλοφορία. Η ελάττωση του $\text{E}\Xi\text{ΚΥ}$ και η διέγερση του ΣΡΑ που προκαλούν τα διουρητικά οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης. Αυτή προκαλεί αύξηση της της απέκκρισης H^+ και επιδείνωσης της μεταβολικής αλκάλωσης (CA =καρβονική ανυδράση, $\text{E}\Xi\text{ΚΥ}$ =εξωκυττάριος όγκος υγρών, ΣΡΑ =σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης)



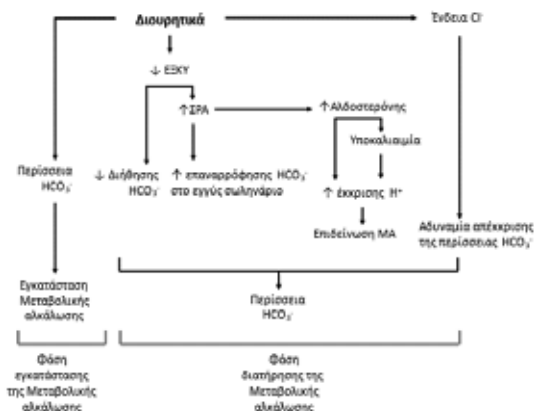
Εικόνα 3: Η δράση της αλδοστερόνης στο θεμέλιο κύτταρο αυξάνει την επαναρρόφηση Na^+ . Η αυξημένη επαναρρόφηση του Na^+ καθιστά τον σωληναριακό αυλό περισσότερο ηλεκτραρνητικό σε σχέση με το εσωτερικό του κυττάρου. Αυτή η κλίση δυναμικού διευκολύνει την έκκριση ιόντων H^+ και K^+ και την επιδείνωση της μεταβολικής αλκάλωσης

Επιπλέον, η ένδεια Cl^- που προκαλείται από τα διουρητικά συμβάλλει στην αδυναμία απέκκρισης της περίσσειας των HCO_3^- στο άπρω σωληνάριο, καθώς η ανταλλαγή τους με Cl^- στα β-εμβόλιμα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς απέκκρισής τους (Εικ. 4).



Εικόνα 4: Στο β-εμβόλιμο κύτταρο του αθροιστικού σωληναρίου, απεκκρίνεται η περίσσεια των HCO_3^- σε ανταλλαγή με Cl^- . Για κάθε HCO_3^- που απεκκρίνεται, επαναρροφάται ένα Cl^- . Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατό να απεκκριθούν εξαιρετικά μεγάλες ποσότητες HCO_3^- στα ούρα διατηρώντας την οξεοβασική ισορροπία. Η ένδεια Cl^- που προκαλείται από τα διουρητικά συμβάλλει στην αδυναμία απέκκρισης της περίσσειας των HCO_3^- στα β-εμβόλιμα κύτταρα (CA=καρβονική ανυδράση)

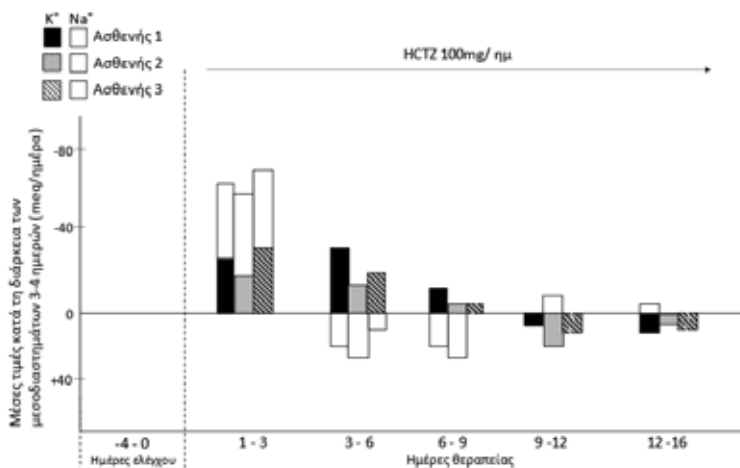
Έτσι, οι μηχανισμοί πρόκλησης και διατήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης από τη χρήση των διουρητικών συνοψίζονται στην παρακάτω εικόνα (Εικ. 5).^(9,10)



Εικόνα 5: Μηχανισμός πρόκλησης και διατήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης από τη χρήση διουρητικών (ΕΞΚΥ=εξωκυττάριος όγκος υγρών, ΣΡΑ=σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης, ΜΑ=μεταβολική αλκάλωση)

Παρά το ότι η μεταβολική αλκάλωση δεν αποτελεί αρχική χαρακτηριστική οξεοβασική διαταραχή των καταστάσεων στις οποίες χορηγούνται τα διουρητικά, αυτή αναπτύσσεται στην πορεία, μετά από την έναρξη της διουρητικής αγωγής. Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις η πρόκλησή της μπορεί να είναι ταχεία και πολύ σοβαρή. Τέτοιο παράδειγμα αποτελούν οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ή νεφρωσικό σύνδρομο, οι οποίοι παρά τα περιφερικά οιδήματα μπορεί να παρουσιάζουν ελαττωμένο δραστικό ενδαγγειακό όγκο πριν ακόμη από την έναρξη των διουρητικών. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν εκ των προτέρων αυξημένες συγκεντρώσεις αλδοστερόνης, όμως η προσφορά Na^+ στο άπω σωληνάριο είναι ελαττωμένη, εξαιτίας του μειωμένου δραστικού εξωκυττάρου όγκου. Η έναρξη των διουρητικών αυξάνει σχεδόν άμεσα την προσφορά Na^+ στο άπω σωληνάριο, προκαλώντας έτσι την οξινοποίηση των ούρων, με την αποβολή H^+ με αποτέλεσμα την πρόκληση μεταβολικής αλκάλωσης (Εικ. 3).

Αντίθετα, σε ευογκαιμικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η ανάπτυξη μεταβολικής αλκάλωσης είναι πιο βαθμιαία και λιγότερο σοβαρή. Σ' αυτή την περίπτωση, τα αρχικά επίπεδα της αλδοστερόνης είναι φυσιολογικά και αρχίζουν να αυξάνονται προοδευτικά μετά την έναρξη των διουρητικών, όταν έχει επιτευχθεί κάποιου βαθμού ελάττωση του $\text{E}\text{E}\text{K}\text{Y}$.⁽⁸⁾ Όταν η δοσολογία των διουρητικών και η διαιτητική πρόσληψη Na^+ παραμένουν σταθερές, η εγκατάσταση της μεταβολικής αλκάλωσης, καθώς και των λοιπών ηλεκτρολυτικών διαταραχών που τη συνοδεύουν ολοκληρώνεται σε 2-3 εβδομάδες, με αποτέλεσμα να μην απαιτούνται επιπλέον εργαστηριακοί έλεγχοι σε κάθε επίσκεψη, εκτός κι αν παρουσιαστεί κάποια επιπλέον διαταραχή όπως λ.χ. έμετοι, διάρροιες ή προσθήκη κάποιου ακόμη φαρμάκου που μπορεί να αλληλοεπιδράσει με τα διουρητικά (Εικ. 6).⁽¹¹⁾



Εικόνα 6: Ισοζύγιο Na⁺ και K⁺ σε 3 περιπτώσεις ασθενών χωρίς οιδήματα που λάμβαναν 100 mg υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) ημερησίως. Τα δεδομένα για κάθε ασθενή δείχνουν το μέσο ισοζύγιο σε μεσοδιαστήματα 3-4 ημερών. Καθαρή απώλεια Na⁺ παρατηρείται στις 3 πρώτες ημέρες της θεραπείας, ενώ η καθαρή απώλεια K⁺ εξακολουθεί για 9 ημέρες πριν την εγκατάσταση της νέας σταθερής κατάστασης (Από: Maronde RF et al. JAMA 249: 237, 1983)

4. Μεταβολική αλκάλωση

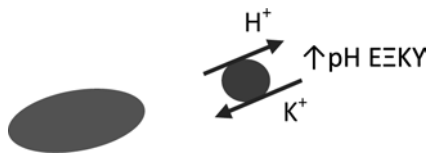
Η μεταβολική αλκάλωση αποτελεί τη συχνότερη οξεοβασική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς, καθώς η χρήση διουρητικών, οι έμετοι και η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα είναι πολύ συχνές σ' αυτή την κατηγορία των ασθενών. Η επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή με ακρίβεια, ωστόσο είναι επίσης πολύ συχνή, με πρώτη αιτία της χρήση των διουρητικών. Παρά το γεγονός ότι η ήπια μεταβολική αλκάλωση που προκαλείται σε ευογκαιμικούς ασθενείς, χωρίς πολλές συννοσηρότητες μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται από ήπια συμπτώματα που σχετίζονται περισσότερο με την υπογκαιμία ή την υποκαλιαιμία (μυική αδυναμία, κράμπες και ορθοστατική υπόταση), σε σοβαρότερες περιπτώσεις οι κλινικές εκδηλώσεις γίνονται εντονότερες και η θνησιμότητα που συνοδεύει τη σοβαρή μεταβολική αλκάλωση ξεπερνάει το 45% σε pH=7,55, ενώ αγγίζει το 80% σε pH>7,65. Το γεγονός αυτό μπορεί να σχετίζεται με τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που συνοδεύουν την αλκάλωση, την ιστική υποξία ή να οφείλονται στην αλκαλαιμία καθαυτή.^(12,13)

4.1. Επίπτωση του αλκαλικού pH στην κυτταρική λειτουργία

Τα ιόντα H^+ είναι μικρά και αντιδρούν πολύ εύκολα με τα αρνητικά φορτισμένα τμήματα διαφόρων μορίων. Πρακτικά, η κατάσταση ιονισμού όλων των ουσιών που έχουν όξινες ή βασικές ρίζες εξαρτάται από το pH. Έτσι οι μεγάλες μεταβολές της $[H^+]$ μπορούν να επηρεάσουν τα φορτία, τη μοριακή διαμόρφωση και κατ' επέκταση τη λειτουργία των πρωτεϊνών. Η δραστηριότητα χιλιάδων ενδοκυττάρων ενζύμων εξαρτάται από το pH. Η διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, η περιεκτικότητα των ενδοκυττάρων οργανιλίων, καθώς και η μεταβολική κυτταρική δραστηριότητα γενικά επηρεάζεται από τις μεταβολές της συγκέντρωσης των H^+ . Η συστατικότητα του μυοκαρδίου, αλλά και των άλλων μυών εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τις μεταβολές του pH. Επίσης, στο αίμα η συγκέντρωση των H^+ επιδρά στην κατανομή και την κατάσταση ιονισμού των ηλεκτρολυτών, όπως του K^+ και του ασβεστίου αντίστοιχα, με αποτέλεσμα η μεταβολή της συγκέντρωσής του να προκαλεί σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Έτσι, οποιαδήποτε εκτροπή του pH προς την όξινη ή αλκαλική περιοχή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή κυτταρική δυσλειτουργία, ενώ οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών που τη συνοδεύουν προκαλούν τα αντίστοιχα σύνδρομα με τις αντίστοιχες επιπτώσεις στον οργανισμό.⁽¹⁴⁾

4.2. Υποκαλιαιμία

Η σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να συνοδεύει τη μεταβολική αλκάλωση ή να αποτελεί το υποκείμενο αίτιό της, ως αποτέλεσμα της δευτεροπαθούς ή πρωτοπαθούς διέγερσης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης αντίστοιχα. Η αύξηση της αλδοστερόνης που προκαλείται σε κάθε περίπτωση οδηγεί σε αύξηση της απέκκρισης του K^+ στον άπυ νεφρώνα (μεγαλύτερες απώλειες στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό). Επίσης η ελάττωση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης των H^+ , προκαλεί έξοδό τους από τα κύτταρα σε ανταλλαγή με K^+ , προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ισορροπία.⁽¹⁵⁾ Με τον τρόπο αυτό επιδεινώνεται η υπάρχουσα υποκαλιαιμία (Εικ. 7).



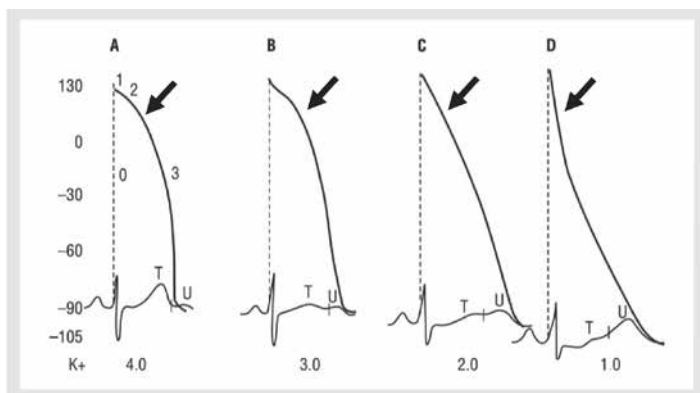
Εικόνα 7: Η αύξηση του pH του εξωκυττάριας όγκος υγρών (EKF), προκαλεί έξοδο H^+ που προέρχεται από τα ρυθμιστικά διαλύματα του ενδοκυττάριας χώρου, προκειμένου να εξομαλυνθεί εν μέρει η διαταραχή. Η έξοδος αυτή των H^+ συνοδεύεται από ταυτόχρονη είσοδο K^+ στο κύτταρο προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα, με αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης του K^+ στο EKF

Η σοβαρή υποκαλιαιμία που συνοδεύει την αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει ποικίλες καρδιακές αρρυθμίες, όπως έκτακτες κοιλιακές και κοιλιακές συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, παροξυσμική κοιλιακή ή κομβική ταχυκαρδία, κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό και σε σοβαρότερες περιπτώσεις κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή. Ο μηχανισμός πρόκλησης των αρρυθμιών αυτών δεν είναι απολύτως σαφής. Η υποκαλιαιμία αυξάνει τον αυτοματισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων, ενώ παράλληλα προκαλεί καθυστέρηση στην επαναπόλωση των κοιλιών. Κατά τη διάρκεια της επαναπόλωσης, τα ιόντα K^+ μετακινούνται από τον ενδοκυττάρια χώρο προς τον εξωκυττάρια. Η ταχύτητα επαναπόλωσης εξαρτάται εν μέρει τουλάχιστον από τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων στα ιόντα K^+ , η οποία εξαρτάται από τη συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα. Η υποκαλιαιμία ελαττώνει τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στα ιόντα K^+ και επιβραδύνει την επαναπόλωση.

Η καθυστέρηση της επαναπόλωσης των κοιλιών παρατείνει τη διάρκεια της ανερέθιστης περιόδου και προδιαθέτει σε αρρυθμίες επανεισόδου, καθώς παρεμποδίζεται η ορθόδρομη μετάδοση του ερεθίσματος προς τις κοιλίες.⁽¹⁶⁾

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν διουρητικά, καθώς και σε αυτούς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που λαμβάνουν επιπλέον β-διεγέρτες ή παράγωγα της ξανθίνης (οι οποίοι επιδεινώνουν την υποκαλιαιμία καθώς αυξάνουν τη μετακίνηση του K^+ στον ενδοκυττάρια χώρο), οι εκδηλώσεις μπορεί να είναι σοβαρότερες. Επίσης η πιθανότητα πρόκλησης αρρυθμιών αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό στους ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα, καθώς μπορεί να υπάρχουν εκδηλώσεις τοξικότητας σε χαμηλότερα επίπεδα δακτυλίτιδας στο αίμα.

Οι παραπάνω ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις απεικονίζονται στο ΗΚΓ/μα από τις χαρακτηριστικές ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις της υποκαλιαιμίας, οι οποίες αντανακλούν ουσιαστικά την καθυστερημένη επαναπόλωση των κοιλιών. Αρχικά προκαλείται κατάσπαση του τμήματος ST, ελάττωση του ύψους και διεύρυνση του κύματος T, ενώ παρατηρείται αύξηση του κύματος U, το οποίο είναι περισσότερο ορατό στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, παρατηρείται αύξηση του ύψους και της διάρκειας του p, παράταση του διαστήματος PR και διεύρυνση του QRS (Εικ. 8).^(16,17)



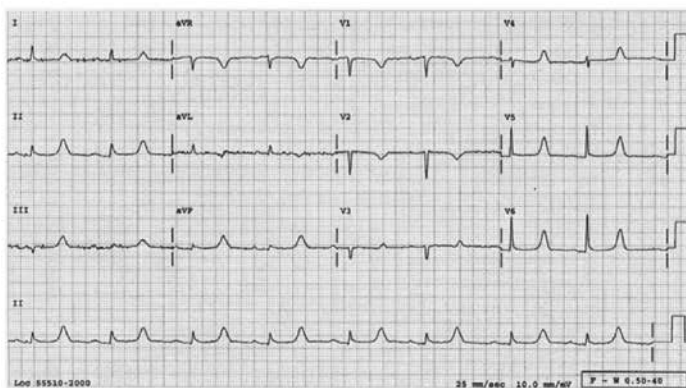
Εικόνα 8: ΗΚΓ σε υποκαλιαιμία. Καθώς ελαττώνεται η συγκέντρωση του K^+ , παρατηρείται αρχικά ελάττωση του ύψους και διεύρυνση του επάρματος T, ενώ παράλληλα αυξάνει το ύψος του κύματος U. Στη συνέχεια, προκαλείται κατάσπαση του τμήματος ST, αύξηση του ύψους του επάρματος p και παράταση του διαστήματος PR, καθώς και διεύρυνση του QRS. Παράλληλα διακρίνονται οι αλλαγές στο δυναμικό ενεργείας της μυοκαρδιακής ίνας (βέλη). (Στον κάθετο άξονα φαίνονται οι τιμές του διαμεμβρανικού δυναμικού της μυοκαρδιακής ίνας σε mV, ενώ στον οριζόντιο άξονα αναγράφονται οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις K^+). (Από: El-Sherif N and Turitto G. *Cardiol J* 2011)

4.3. Υπασβεστιαμία

Οι μεταβολές του pH μπορεί να επηρεάσουν επίσης τη συγκέντρωση του ελεύθερου ιονισμένου κλάσματος του ασβεστίου (η οποία αποτελεί και τη δραστική του μορφή) καθώς επηρεάζουν τη δέσμευσή του από τα λευκώματα. Συγκεκριμένα, η οξέωση αυξάνει τη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου (Ca^{2+}), εξαιτίας ελάττωσης της δέσμευσής του από την αλβουμίνη, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στην αλκάλωση.⁽¹⁸⁾ Έτσι η μεταβολική αλκάλωση, συνοδεύεται κατά κανόνα από ελαττωμένη συγκέντρωση ιονισμέ-

νου ασβεστίου και υπασβεστιαιμία. Το γεγονός αυτό μπορεί να επηρεάσει τον όγκο παλμού, να προκαλέσει υπόταση, ενώ η καθυστέρηση στην επαναπόλωση των μυοκαρδιακών ινών μπορεί να προκαλέσει κολποκοιλιακό αποκλεισμό και ανθεκτικές κοιλιακές αρρυθμίες.⁽¹⁶⁾

Στο ΗΚΓ/μα είναι χαρακτηριστική η παράταση του τμήματος ST και του διαστήματος QT, το οποίο μπορεί να φτάσει τα 0,6 sec (φυσιολογική τιμή 0,44-0,46 sec). Επειδή αυτό που επηρεάζεται κυρίως είναι το τμήμα ST και όχι τόσο το ίδιο το T, η μέτρηση του QoT, που αντιστοιχεί στο διάστημα από την έναρξη του Q μέχρι την έναρξη του T, ενδεχομένως να αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη (Εικ. 9).⁽¹⁹⁾



Εικόνα 9: ΗΚΓ/μα ασθενούς με υπασβεστιαιμία. Διακρίνεται σαφής παράταση του QT διαστήματος ($QT=0,60$ sec έναντι $0,45$ sec). Είναι σωστότερο το διάστημα QT να διορθώνεται για την εκάστοτε καρδιακή συχνότητα. Διορθωμένο $QTc=QT/\sqrt{RR}$ (\sqrt{RR} =τετραγωνική ρίζα του διαστήματος RR)

Ωστόσο, η χρήση του διαστήματος QT ως οδηγού για την αναγνώριση της υπασβεστιαιμίας δεν συστήνεται εξαιτίας της μεγάλης διακύμανσης της φυσιολογικής τιμής του.⁽²⁰⁾ Η χαμηλή συγκέντρωση του Ca^{2+} του ορού επηρεάζει επίσης την ανταπόκριση στη δακτυλίτιδα, γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν διουρητικά που προκαλούν μεταβολική αλκάλωση και υπασβεστιαιμία.⁽²¹⁾

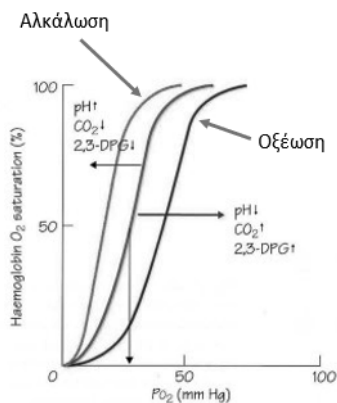
Επιπλέον, η αλκάλωση και η ελάττωση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} που τη συνοδεύει, μπορούν να προκαλέσουν σημαντική αύξηση της διεγερσιμότητας του νευρικού συστήματος. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει περιστασιακές αιμωδίες, παραισθησίες των άκρων, αυξημένα αντανάκλα-

στικά, καρποποδικό σπασμό (σημείο Trousseau) και τετανία. Καθοριστικό ρόλο γι' αυτές τις εκδηλώσεις παίζει η αύξηση της μεμβρανικής διεγερσιμότητας των νευρικών κυττάρων, η οποία οφείλεται στην εύκολη διέγερση ή και αυτόματη ενίοτε εκπόλωση των νευρικών ινών, με τελική κατάληξη την συνεχή μυική σύσπαση και τετανία.⁽²²⁾

4.4. Ισχαιμία-Ιστική υποξία

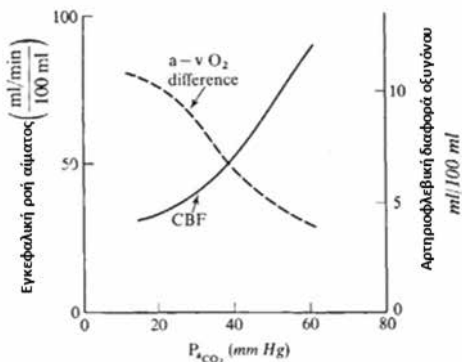
Η μεταβολική αλκάλωση προκαλεί επιπλέον διαταραχές στην εισροή και εκροή των ιόντων Ca^{2+} από το κύτταρο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η συσταλτικότητα των λείων μυικών ινών των αγγείων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία ιόντων Ca^{2+} . Τα ιόντα H^+ ανταγωνίζονται τη δράση του ασβεστίου. Έτσι, στη μεταβολική αλκάλωση, που χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη συγκέντρωση H^+ , μπορεί να προκληθεί αγγειόσπασμος, είτε στο πλαίσιο της περίσσειας του ασβεστίου, είτε στο πλαίσιο ελάττωσης των H^+ (αλκάλωση).^(23,24)

Επιπλέον, η αλκαλαιμία προκαλεί μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη προς τ' αριστερά (αύξηση της συγγένειας του O_2 με την αιμοσφαιρίνη)(Εικ. 10). Έτσι μειώνεται η απόδοση του O_2 προς τους ιστούς με αποτέλεσμα την περαιτέρω επιδείνωση της υποξίας σε καρδιά και εγκέφαλο, ιδιαίτερα σε συγκεντρώσεις $\text{HCO}_3^- > 40 \text{ mEq/L}$.



Εικόνα 10: Καμπύλη αποδέσμευσης O_2 από την αιμοσφαιρίνη. Η οξέωση διευκολύνει την απόδοση του O_2 στους ιστούς (μετατόπιση της καμπύλης δεξιά), ενώ η αλκάλωση αυξάνει την συγγένεια την αιμοσφαιρίνης με το O_2 , παρεμποδίζοντας έτσι την απόδοσή του στους ιστούς

Μάλιστα, σε ορισμένες έρευνες υπολογίζεται ότι η ελάττωση της $\text{PaCO}_2 \leq 20 \text{ mmHg}$ και η αλκαλαιμία που τη συνοδεύει προκαλεί μείωση της αιμάτωσης του εγκεφάλου κατά 40% περίπου (Εικ. 11).^(25,26)



Εικόνα 11: Εγκεφαλική ροή αίματος (CBF), αρτηριοφλεβική διαφορά O_2 (a-v O_2 difference) σε σχέση με την PCO_2 . Είναι προφανής η ελάττωση της $\text{CBF} < 50\%$ σε $\text{PCO}_2 < 20 \text{ mmHg}$, με παράλληλη αύξηση της a-v O_2 εξαιτίας της αδυναμίας απόδοσης του O_2 στον εγκεφαλικό ιστό. Ακόμη και η ήπια παρατεταμένη υποξία, κάτω από τέτοιες συνθήκες μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη (τροποποιημένο από βιβλ. 26)

Έτσι, σε σοβαρές περιπτώσεις αλκάλωσης μπορεί να εκδηλωθεί ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, συγκοπή και σπασμοί. Οι εκδηλώσεις αυτές οφείλονται στην ελάττωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης, ενώ η υποξυγοναιμία που προκαλεί ο αντιρροπιστικός υποαερισμός επιδεινώνει ακόμη περισσότερο την ιστική υποξία.^(27,28,29)

Σε κυτταρικό επίπεδο, η αλκάλωση και η υποξία αποτελούν μία μορφή μεταβολικού stress με ιδιαίτερες επιπτώσεις στο μεταβολισμό του κυττάρου. Προκαλούν μεγάλη αύξηση στην παραγωγή του γαλακτικού, επηρεάζουν τον κύκλο του κιτρικού οξέος και παραβιάζουν τη λειτουργία των μιτοχονδρίων.⁽³⁰⁾

5. Η θέση της ακεταζολαμίδης

Η μεταβολική αλκάλωση αποτελεί συχνή διαταραχή στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, εξαιτίας του ελαττωμένου δραστικού ενδαγγειακού όγκου και της παράλληλης χρήσης διουρητικών.⁽³¹⁾ Η αντιμετώπισή της συνίσταται στην αποκατάσταση της υποκαλιαιμίας και την ελάττωση της

δοσολογίας των διουρητικών όταν συνυπάρχει έκδηλη υπογκαιμία. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει σημαντικού βαθμού υπερογκαιμία και οιδήματα. Όταν η συγκέντρωση των $\text{HCO}_3^- > 40 \text{ mEq/L}$ ($\text{pH} > 7,55$), εξαιτίας της αυξημένης θνησιμότητας της κατάστασης, απαιτείται άμεση αντιμετώπιση της διαταραχής. Σ' αυτή την περίπτωση, η χορήγηση 250-500 mg ακεταζολαμίδης μπορεί να ελαττώσει σημαντικά τη συγκέντρωση των HCO_3^- σε 12-24 ώρες.⁽³²⁾ Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν η καρδιακή ανεπάρκεια συνυπάρχει με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή λοίμωξη αναπνευστικού.⁽³³⁾ Σ' αυτή την κατηγορία των ασθενών ένα μέρος της περίσσειας των HCO_3^- προϋπάρχει στο πλαίσιο της αντιρρόπησης της αναπνευστικής οξέωσης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η ταχεία ελάττωση των HCO_3^- μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπνευστική οξέωση (εξαιτίας της αδυναμίας αποβολής του CO_2) και ενέχει τον κίνδυνο διασωλήνωσης.

6. Συμπεράσματα

Η μεταβολική αλκάλωση αποτελεί συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της χρήσης των διουρητικών. Παρά το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ήπια και ασυμπτωματική, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τη συνοδεύουν μπορεί να αποτελέσουν την αιτία σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών. Ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς βρέθηκε συχνή αύξηση της έκτοπης κοιλιακής δραστηριότητας. Μάλιστα σε αρκετές μελέτες, η υποκαλιαιμία που συνοδεύει τη χρήση των διουρητικών φάνηκε να συνδέεται με τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου. Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν παράλληλα και δακτυλίτιδα.⁽³⁴⁾

Παρά το ότι τα διουρητικά αυξάνουν την απέκκριση του K^+ , η ελάττωση της συγκέντρωσής του στο αίμα ($\approx 15\%$) είναι δυσανάλογη σε σχέση με τις συνολικές σωματικές απώλειες ($\approx 5\%$). Για το φαινόμενο αυτό φαίνεται ότι είναι υπεύθυνη σε μεγάλο βαθμό η ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ , η οποία οφείλεται κυρίως στη μεταβολική αλκάλωση που προκαλείται από τα διουρητικά. Η βαρύτητα της υποκαλιαιμίας από διουρητικά επιδεινώνεται και από την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων Na^+ . Πράγματι η αυξημένη κατανάλωση Na^+ (180-200 mEq/24ωρο) προδιαθέτει στην εκδήλωση υποκαλιαιμίας, η οποία οφείλεται στην αυξημένη προσφορά Na^+ στο αθροιστικό σωληνάριο, το οποίο επαναροφάται παρουσία της αλδοστερόνης.

Η αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στο σημείο αυτό καθιστά τον αυλό του σωληναρίου πιο ηλεκτραρνητικό, ευνοώντας έτσι την έκκριση και αποβολή K^+ (Εικ. 3).^(35,36)

Το σύνολο των οξεοβασικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών που προκαλεί η χρήση των διουρητικών ολοκληρώνεται σε 2-3 εβδομάδες. Ωστόσο, η εκδήλωση κάποιων επιπλέον διαταραχής η οποία επιδεινώνει την υπογκαιμία, τη μεταβολική αλκάλωση και την υποκαλιαιμία όπως λ.χ. έμετοι, προκαλεί περαιτέρω επιδείνωση της μεταβολικής αλκάλωσης ($\text{HCO}_3^- > 40$ mEq/L) με αποτέλεσμα τον υποαερισμό, τον αγγειόσπασμο, την υποξαιμία, την καρδιακή και εγκεφαλική ισχαιμία και τέλος την εκδήλωση αρρυθμιών, σπασμών και κώματος με τελικό αποτέλεσμα το θάνατο. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι άμεση.

Βιβλιογραφία

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
2. Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S25-S29.
3. Sica DA. Edema mechanisms in the heart failure patient and treatment options. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 511-518.
4. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension prevalence among adults aged 18 and over: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief* 2020; (364): 1-8.
5. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 136-47.
6. Palmer BF, Naderi AS. Metabolic complications associated with use of thiazide diuretics. *J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 381-392.
7. Rose BD. Clinical use of diuretics. In: Rose BD, Post TW, editors. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed, New

York, McGraw Hill, 2001; p.p. 447-477.

8. Palmer BF. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin Nephrol* 2011; 31: 542-552.

9. Rose BD. Regulation of acid-base balance. In: Rose BD, Post TW, editors. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed, New York, McGraw Hill, 2001; p.p. 325-371.

10. Rose BD. Metabolic alkalosis. In: Rose BD, Post TW, editors. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed, New York, McGraw Hill, 2001; p.p. 551-577.

11. Maronde RF, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA* 1983; 249: 237-241.

12. Anderson LE, Henrich WL. Alkalemia-associated morbidity and mortality in medical and surgical patients. *South Med J* 1987; 80: 729-733.

13. Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM. Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. *Crit Care Med* 1980; 8: 725-728.

14. Rose BD, Post TW. Acid-base physiology. In: Wonsciewicz M, McCullough K, Davis K, eds. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. USA, McGraw Hill 2001: 299-324.

15. Tannen RL. Effect of potassium on renal acidification and acid-base homeostasis. *Semin Nephrol* 1987; 7: 263-273.

16. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011; 18: 233-245.

17. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med* 2004; 27: 153-160.

18. Oberleithner H, Greger R, Lang F. The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 451-455.

19. Saikawa T, Tsumabuki S, Nakagawa M, et al. QT intervals as an index of high serum calcium in hypercalcemia. *Clin Cardiol* 1988; 11(2): 75-78.

20. Rumancik WM, Denlinger JK, Nahrwold ML, Falk RB Jr. The QT interval and serum ionized calcium. *JAMA* 1978; 240: 366-368.

21. Chopra D, Janson P, Sawin CT. Insensitivity to digoxin associated with hypocalcemia. *N Engl J Med* 1977; 296: 917-918.

22. Hall JE. Membrane Potentials and Action Potentials. In: Hall JE,

eds. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011: pp 57-70.

23. Rinaldi GJ, Amado Cattaneo E, Cingolani HE. Interaction between calcium and hydrogen ions in canine coronary arteries. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 773-784.

24. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Nosaka K, Nakajima H. Alkalosis-induced coronary vasoconstriction: effects of calcium, diltiazem, nitroglycerin, and propranolol. *Am Heart J* 1981; 102: 206-210.

25. Wasserman AJ, Patterson JL. The cerebral vascular response to reduction in arterial carbon dioxide tension. *J Clin Invest* 1961; 40: 1297-1303.

26. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1: 375-389.

27. Hurn PD, Koehler RC, Traystman RJ. Alkalemia reduces recovery from global cerebral ischemia by NMDA receptor-mediated mechanism. *Am J Physiol* 1997; 272: H2557-2562.

28. Rout MW, Lane DJ, Wollner L. Prognosis in acute cerebrovascular accidents in relation to respiratory pattern and blood gas tensions. *Br Med J* 1971; 3: 7-9.

29. Plum F. Hyperpnea, hyperventilation, and brain dysfunction. *Ann Intern Med* 1972; 76: 328.

30. Relman AS. Metabolic consequences of acid-base disorders. *Kidney Int* 1972; 1: 347-359.

31. Elfar A, Sambandam KK. The Basic Metabolic Profile in Heart Failure-Marker and Modifier. *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14: 311-320.

32. Grodin JL. Pharmacologic Approaches to Electrolyte abnormalities in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2016; 13: 181-189.

33. Peixoto AJ, Alpern RJ. Treatment of severe metabolic alkalosis in a patient with congestive heart failure. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 822-827.

34. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852-1857.

35. Ram CV, Garrett BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1981; 141:1015-9.

36. Van Brummelen P, Schalekamp M, de Graeff J. Influence of sodium intake on hydrochlorothiazide-induced changes in blood pressure, serum electrolytes, renin and aldosterone in essential hypertension. Acta Med Scand 1978; 204: 151-7.

Ερωτήσεις

1. Ποια από τις παρακάτω κατηγορίες φαρμάκων αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες νοσηλείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών:

- α) Αντιβιοτικά;
- β) Σουλφονουλορίες;
- γ) Διουρητικά;
- δ) Ανταγωνιστές ασβεστίου;

2. Τη συχνότερη αιτία μεταβολικής αλκάλωσης στο γενικό πληθυσμό την αποτελούν:

- α) Οι έμετοι;
- β) Τα διουρητικά (θειαζιδικά διουρητικά και διουρητικά της αγκύλης);
- γ) Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός;
- δ) Εξωγενής λήψη ή χορήγηση αλκαλικών ενώσεων;

3. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που συνοδεύουν τη χρήση των διουρητικών συνήθως ολοκληρώνονται:

- α) Την πρώτη εβδομάδα από την έναρξη του φαρμάκου;
- β) Την δεύτερη εβδομάδα από την έναρξη του φαρμάκου;
- γ) Την τρίτη εβδομάδα από την έναρξη του φαρμάκου;
- δ) Την τέταρτη εβδομάδα από την έναρξη του φαρμάκου;

4. Ένας ασθενής 60 ετών χωρίς ιδιαίτερες συννοσηρότητες που λάμβανε 25 mg υδροχλωροθειαζίδης για τη θεραπεία υπέρτασης, τηλεφώνησε στον οικογενειακό του γιατρό επειδή είχε εμέτους από 48ώρου, ζάλη και πολλαπλές κράμπες. Ο γιατρός θα έπρεπε:

- α) Να τον καθησυχάσει και να του συστήσει κατάλληλη δίαιτα και ενυδάτωση;
- β) Να συστήσει τη διακοπή του διουρητικού και να τον εξετάσει με ραντεβού στο ιατρείο;

- γ) Να του συστήσει εργαστηριακό έλεγχο;
- δ) Να τον παραπέμψει άμεσα στο νοσοκομείο;

5. Η μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει:

- α) Αυξημένα αντανακλαστικά;
- β) Ευαισθησία στη δακτυλίτιδα
- γ) Κοιλιακή μαρμαρυγή;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

- 1. γ
- 2. β
- 3. γ
- 4. δ
- 5. δ

Μεταβολική οξέωση στη ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό εξωνεφρική κάθαρση

Κουτρούμπας Χ. Γιώργος,
Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογίας, Διευθυντής Νεφρολογικού
Τμήματος «Χρήστος Συργκάνης», ΓΝ Βόλου, «Αχιλλοπούλειο»

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Διαταραχές που σχετίζονται με τη μεταβολική οξέωση
 - 2.1. Μεταβολική οξέωση σε αιμοκάθαρση
 - 2.1.1. Εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση
 - 2.1.2. Οξεοβασικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης
 - 2.1.2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την προσυνεδριακή συγκέντρωση HCO_3^- των ασθενών υπό αιμοκάθαρση
 - 2.1.2.2. Παράγοντες που επηρεάζουν την μετασυνεδριακή συγκέντρωση HCO_3^- των ασθενών υπό αιμοκάθαρση
 - 2.1.3. Διαταραχές που σχετίζονται με την υψηλή συγκέντρωση HCO_3^- διαλύματος
 - 2.2. Μεταβολική οξέωση στην περιτοναϊκή
 - 2.2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την οξεοβασική ισορροπία στην ΠΚ
 - 2.2.2. Η μεταβολική οξέωση στην ΠΚ
 - 2.2.2.1. Κινητική των HCO_3^- κατά τη διάρκεια εισαγωγής του διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα
 - 2.2.2.2. Εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς υπό ΠΚ

Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές που σχετίζονται με τη μεταβολική οξέωση (ΜΟ) είναι η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ο υπερκαταβολισμός των λευκωμάτων, η οστεοπενία και οι διαταραχές ανάπτυξης στα παιδιά, οι αιμοδυναμικές διαταραχές, το ΜΙΑ σύνδρομο
 - Εκτίμηση με αέρια ή ολικό CO_2 (προ και ίσως μετά συνεδρίας)
 - Κατά τη συνεδρία συμβαίνει μεταφορά HCO_3^- από το διάλυμα στο αίμα κυρίως τις 2 πρώτες ώρες
- Οι διαταραχές που σχετίζονται με τα αυξημένα HCO_3^- διαλύματος είναι η αύξηση της pCO_2 , ηλεκτρολυτικές διαταραχές, καρδιακές αρρυθμίες & επιμήκυνση QTC, αιμοδυναμική αστάθεια
 - Προτείνονται HCO_3^- ορού $>22 \text{ mEq/L}$ προσυνεδριακά
 - Είναι πιο σταθερή η οξεοβασική ισορροπία σε ΠΚ

- Τα επίπεδα των HCO_3^- του ορού στην ΠΚ είναι συνήθως 24-26 mEq/L
- Περισσότεροι ΠΚ ασθενείς έχουν φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία σε σύγκριση με τους αιμοκαθαιρόμενους
- Είναι διαφορετική η κινητική των HCO_3^- ανάλογα με το ρυθμιστικό διάλυμα. Υπάρχει απώλεια HCO_3^- με τα διαλύματα με γαλακτικά. Ίσως καλύτερη διόρθωση της οξέωσης γίνεται με διαλύματα HCO_3^-
- Η εκτίμηση της οξεοβασικής κατάστασης γίνεται με αέρια ή ολικό CO_2 (1 ώρα μετά την πρωινή αλλαγή)

1. Εισαγωγή

Μεταβολική οξέωση (ΜΟ) είναι η παθολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αύξηση των ιόντων υδρογόνου (H^+) με μείωση των διπτανθρακικών (HCO_3^-). Ο μέσος ενήλικας παράγει περίπου 1 mEq/kgΣΒ ενδογενή ελεύθερα οξέα (με τη συνήθη Δυτική δίαιτα), ενώ τα παιδιά μπορεί να παράγουν 2-3 mEq/kgΣΒ⁽¹⁾. Η καθαρή ενδογενής παραγωγή οξέων ισούται με τα H^+ που παράγονται από την αποδόμηση των λευκωμάτων των τροφών, μείον τα HCO_3^- που παράγονται από το μεταβολισμό των οργανικών οξέων των τροφών (κυρίως από τα φρούτα και λαχανικά), επίσης μείον τα οργανικά οξέα που χάνονται στα ούρα⁽²⁾.

Οι τρεις κύριοι μηχανισμοί που μπορεί να προκληθεί μεταβολική οξέωση είναι η αύξηση της παραγωγής οξέων, η απώλεια HCO_3^- και η μείωση στην απέκκριση οξέων⁽³⁾. Στη νεφρική ανεπάρκεια η απέκκριση οξέων από τους νεφρούς παραβλάπεται, υπάρχει περίσσεια παραγόμενων H^+ και ΜΟ⁽³⁾. Στους ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση η επιδείνωση της ΜΟ οφείλεται σε μείωση της επανάκτησης HCO_3^- κατά τη διαδικασία της κάθαρσης (μειωμένα HCO_3^- διαλύματος, κακή κάθαρση ή απώλεια συνεδριών), δίαιτα πολύ πλούσια σε λευκώματα ή απώλεια HCO_3^- από το γαστρεντερικό⁽⁴⁾.

2. Διαταραχές που σχετίζονται με τη μεταβολική οξέωση

Στους ασθενείς με προτελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) η ΜΟ έχει συνδεθεί με ταχύτερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας⁽⁵⁾. Αυτό φαίνεται να οφείλεται σε αύξηση της ενδοθηλίνης^(6,7), της αγγειοτενσίνης-II⁽⁷⁾ και της αλδοστερόνης^(6,7) στο νεφρικό ιστό. Επίσης η αυξημένη παραγωγή αμμωνίας φαίνεται να βοηθά στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος και στην αυξημένη παραγωγή κυτοκινών, που αυξάνουν τη διάμεση ίνωση και οδηγούν σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας⁽⁸⁾. Ενώ

όμως, παθοφυσιολογικά με τους ίδιους μηχανισμούς, θα μπορούσε η ΜΟ να οδηγήσει στην απώλεια της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση, ωστόσο δεν υπάρχει μελέτη που να δείχνει κάτι τέτοιο.

Η ΜΟ των ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση έχει συνδεθεί και με αύξηση του καταβολισμού των λευκωμάτων και μείωση της παραγωγής τους, που οδηγεί σε σαρκοπενία και τελικά σε ΜΙΑ σύνδρομο (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) (κακή θρέψη, φλεγμονή, αθηροσκλήρυνση) και αυξάνει τη νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς^(2,3). Δεν είναι καν απαραίτητη η παρουσία μείωσης των HCO_3^- του ορού για να συμβεί αυτό, αφού σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα HCO_3^- , η χορήγηση σόδας οδήγησε σε θετικό ισοζύγιο αζώτου⁽⁹⁾. Μάλιστα από πολύ παλιά είναι γνωστό, ότι ο υπερκαταβολισμός των λευκωμάτων φαίνεται να υπερέρχει από τη μείωση της παραγωγής τους και σ' αυτόν να οφείλεται κυρίως η σαρκοπενία της μεταβολικής οξέωσης⁽¹⁰⁾. Ο κύριος μηχανισμός φαίνεται να είναι αυτός του δρόμου της ουμπικουϊίνης-πρωτεασώματος. Σε περιβάλλον ΜΟ παρατηρείται αύξηση στην παραγωγή mRNA ουμπικουϊίνης, αύξηση στην παραγωγή υποομάδων πρωτεασώματος και γενικά υπερδιέγερση όλου του μηχανισμού που οδηγεί τελικά στην αυξημένη αποδόμηση λευκωμάτων⁽¹¹⁾. Η μείωση της παραγωγής λευκωμάτων φαίνεται να πραγματοποιείται μέσω της αύξησης της ενδογενούς παραγωγής γλυκοκορτικοειδών που παρατηρείται σε ΜΟ. Τα τελευταία ενώνονται με την κινάση της φωσφατιδυλινοσιτόλης 3 και εμποδίζουν την φωσφορλίωση της Akt πρωτεΐνης, απαραίτητης για την ενδοκυττάρια πρωτεϊνική σύνθεση⁽¹²⁾. Η ΜΟ επίσης συνδέεται και με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, που αποτελεί έναν ακόμη αναβολικό παράγοντα⁽¹³⁾.

Η χρήση των οστών ως ρυθμιστικό διάλυμα εξουδετέρωσης της περίσσειας H^+ με πρόκληση οστεοπενίας είναι γνωστή από παλιά⁽¹⁴⁾. Η ΜΟ έχει συνδεθεί από παλιά με εγκατάσταση ή επιδείνωση της οστικής νόσου σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση⁽¹⁵⁾. Έτσι παρατηρείται μία μείωση του νατρίου και καλίου των οστών (πιθανή ανταλλαγή με H^+), μείωση των ανθρακικών τους (χρήση τους ως ρυθμιστικό διάλυμα) και αύξηση του ασβεστίου του ορού⁽¹⁵⁾. Στα παιδιά εκτός από τη μείωση της αύξησης των οστών, παρατηρείται καθυστέρηση της ανάπτυξής τους, πιθανά οφειλόμενη και σε διαταραχές του άξονα της αυξητικής ορμόνης και του αυξητικού παράγοντα που μοιάζει στην ινσουλίνη 1 (GH/IGF1), που διορθώνεται με τη διόρθωση της ΜΟ⁽¹⁶⁾.

Η ΜΟ συνδέεται επίσης με αιμοδυναμικές διαταραχές⁽³⁾. Ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για τη μείωση της ινότροπου δράσης της καρδιάς δεν είναι απόλυτα γνωστός. Ένας μηχανισμός που έχει προταθεί, είναι η μείωση της δράσης της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ που προκαλείται όταν το pH είναι $<7,2$. Αυτό οδηγεί σε μείωση του δυναμικού δράσης και τελικά σε μείωση της δύναμης συστολής του καρδιακού μυός⁽¹⁷⁾. Ένας άλλος μηχανισμός πιθανολογεί τη συμμετοχή του ασβεστίου. Το τελευταίο συναγωνίζεται με τα H^+ για τη σύνδεση με την τροπονίνη στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η μείωση της σύνδεσης του ασβεστίου με την τροπονίνη, επιδρά στην αλληλεπίδραση της ακτίνης-μυοσίνης και μειώνει τη δύναμη συστολής του καρδιακού μυός⁽¹⁸⁾. Μία ακόμη αιμοδυναμική επίδραση της ΜΟ είναι η περιφερική αγγειοδιαστολή που προκαλείται από την αύξηση του NO. Η δράση αυτή του NO επαυξάνεται από τη μείωση της συσταλτικής ικανότητας των μυικών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος με τον προηγούμενο μηχανισμό, καθώς και η μείωση της απαντητικότητας στις κατεχολαμίνες^(3,18). Όλες όμως οι προαναφερθείσες δράσεις σχετίζονται με την οξυαιμία και όχι μόνο με τη ΜΟ. Η χρόνια ΜΟ φαίνεται να σχετίζεται, άγνωστο πώς, με την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης⁽²⁾.

Η ΜΟ των ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση έχει συσχετιστεί όπως προαναφέρθηκε με σύνδρομο MIA^(2,3). Η φλεγμονή είναι σημαντικό κομμάτι του συνδρόμου και φαίνεται ότι σχετίζεται με την αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁽³⁾. Η νεφρική ανεπάρκεια φαίνεται να συνδέεται με αύξηση πολλών φλεγμονωδών διαδικασιών, με αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και με αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου⁽¹⁹⁾. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΜΟ συνεισφέρει σ' αυτό. Τα μακροφάγα σε οξεωτικό περιβάλλον αυξάνουν την παραγωγή TNF- α και ιντερλευκινών, ιδίως της IL-6 που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της φλεγμονής⁽²⁰⁾. Επίσης η ΜΟ σε πειραματόζωα έχει δείξει να συνδέεται με αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου, η οποία ως γνωστό οδηγεί στην εναπόθεση της οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης στο τοίχωμα των αρτηριών και επομένως σε αθηροσκληρυνση⁽²¹⁾.

2.1. Μεταβολική οξέωση σε αιμοκάθαρση

2.1.1. Εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Η εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

στην καθημερινή κλινική πράξη μπορεί να γίνει με δύο τρόπους. Είτε λαμβάνοντας από τους ασθενείς αρτηριακό αίμα σε ηπαρινισμένη σύριγγα για προσδιορισμό αερίων αίματος, είτε με τη συνήθη αιμοληψία για βιοχημικό έλεγχο γίνεται προσδιορισμός του ολικού CO_2 στο αίμα⁽²²⁾. Οι περισσότεροι λόγω ευκολίας, όταν υπάρχει η δυνατότητα, προτιμούν τη 2^η μέθοδο. Αυτή φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τη pCO_2 στο αίμα, άρα και από την παρουσία αναπνευστικής οξέωσης ή αλκάλωσης⁽²³⁾. Επειδή το ολικό CO_2 περιλαμβάνει και το διαλυμένο CO_2 , η μέτρηση αυτή δίνει τιμές HCO_3^- τελικά μεγαλύτερες κατά 1-1,5 mEq/L⁽²²⁾. Επίσης πρέπει η λήψη αίματος, η μεταφορά και η μέτρηση να γίνουν σε αναερόβιες συνθήκες. Το CO_2 είναι αέριο και η συγκέντρωσή του μειώνεται σε επαφή με τον ατμοσφαιρικό αέρα⁽²²⁾. Επίσης αν η μεταφορά καθυστερήσει και δεν έχουν διαχωριστεί τα έμμορφα συστατικά του αίματος (φυγοκέντρωση με γέλη), τα λευκά αιμοσφαίρια συνεχίζουν να παράγουν CO_2 αυξάνοντας τη συγκέντρωσή του⁽²²⁾.

Η μέτρηση πρέπει να γίνεται με έναν συγκεκριμένο τρόπο⁽²²⁾:

- λήψη αίματος με αναερόβιες συνθήκες σε μία καθορισμένη ώρα του εβδομαδιαίου προγράμματος του ασθενούς (συνήθως, ακριβώς πριν τη συνεδρία, μεσο-εβδομαδιαία συνεδρία),
- σε καμιά περίπτωση δεν αφαιρείται το πώμα του σωληναρίου,
- όσο το δυνατό πιο γρήγορα, το δείγμα αποστέλλεται για τους προσδιορισμούς (αν είναι δυνατό <90 λεπτά),
- γνωρίζουμε τις ιδιαιτερότητες και τις πιθανές διαφορές ή τη μεταβλητότητα των τιμών του εργαστηρίου που συνεργαζόμαστε και
- σε περίπτωση που η τιμή του tCO_2 είναι αυξημένη, λαμβάνεται και δείγμα μετά την αιμοκάθαρση (για να αποκλειστεί η πιθανότητα αλκάλωσης μετά την αιμοκάθαρση).

2.1.2. Οξεοβασικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μία τιμή HCO_3^- πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης 20-24 mEq/L. Βέβαια μεμονωμένες τιμές ασθενών μπορεί να είναι κάτω από <17 mEq/L ή και να υπερβαίνουν >27 mEq/L⁽²⁴⁾. Το διάλυμα περιέχει HCO_3^- από 30-39 mEq/L συνήθως και ένα οργανικό ανιόν σε ποσότητα 4-5 mEq/L. Αυτό μπορεί να είναι οξικό (που χρησιμοποιείται κυρίως στην Ελλάδα), διοξικό, κιτρικό, γαλακτικό κ.ά. Αυτό μεταβολίζεται στο ήπαρ σε HCO_3^- . Συνήθως το διάλυμα στην Ελλάδα έχει 35 mEq/L HCO_3^- . Έτσι

υπάρχει μία κλήση συγκέντρωσης HCO_3^- από το διάλυμα προς το αίμα, και κατά την αρχή της συνεδρίας αιμοκάθαρσης και μάλιστα κατά τις δύο πρώτες ώρες, παρατηρείται μία μεταφορά HCO_3^- από το διάλυμα προς το αίμα, παρατηρείται αύξηση των HCO_3^- του πλάσματος και παράλληλα μία μεταφορά οξικών από το διάλυμα στο αίμα⁽²⁵⁾. Τα οξικά αυτά ακόμη και στη μικρή αυτή συγκέντρωση είναι ικανά να οδηγήσουν σε αιμοδυναμική αστάθεια⁽²⁶⁾.

Μετά τις δύο πρώτες ώρες τα HCO_3^- του ορού δεν αυξάνονται πλέον ή αυξάνονται πολύ λίγο και τελικά καταλήγουν στο τέλος της συνεδρίας σε μία συγκέντρωση 4-7 mEq/L μικρότερη από τη συγκέντρωση που χρησιμοποιήθηκε στο διάλυμα^(25,27). Αυτό συμβαίνει επειδή αυξάνεται η ενδογενής παραγωγή οργανικών οξέων από το ήπαρ, που πυροδοτείται ακριβώς από την αύξηση των HCO_3^- του ορού⁽²⁵⁾. Παράλληλα καθ' όλη τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης παρατηρείται μία κάθαρση οργανικών οξέων (μεταφορά από το αίμα στο διάλυμα)⁽²⁸⁾. Η ποσότητα αυτή των οργανικών οξέων που παράγεται διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή⁽²⁸⁾. Αυτά τα γεγονότα συμβαίνουν και στην αιμοκάθαρση (low και high flux), αλλά και στην μετά φίλτρου on-line αιμοδιαδιήθηση και τελικά η συγκέντρωση των HCO_3^- στον ορό των ασθενών δε φαίνεται να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των μεθόδων⁽²⁹⁾.

Καθ' όλη τη διάρκεια της συνεδρίας παρατηρείται μία αύξηση της παραγωγής CO_2 στο φλεβικό σκέλος της αιμοκάθαρσης, αλλά αυτό αντirroπείται πολύ γρήγορα από το αναπνευστικό και τελικά δε φαίνεται να αυξάνει την pCO_2 των ασθενών. Αυτό αποκτά κλινική σημασία μόνο στις περιπτώσεις ασθενών με αναπνευστική νόσο που μπορεί να αυξηθεί η pCO_2 κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και να παρατηρηθεί και υποξυγοναιμία⁽³⁰⁾.

2.1.2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την προσυνεδριακή συγκέντρωση HCO_3^- των ασθενών υπό αιμοκάθαρση

- καθαρή ενδογενής παραγωγή οξέος. Αυτή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη δίαιτα του ασθενούς. Δίαιτα πλούσια σε ζωικά λευκώματα αυξάνει την παραγωγή οξέων, ενώ δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά μειώνει σημαντικά την παραγωγή αυτών⁽²⁴⁾,
- αύξηση βάρους μεταξύ συνεδριών. Μειώνει τα HCO_3^- αυξάνοντας το χώρο συγκέντρωσής τους-αραίωση^(31,32),

- ο χρόνος μεταξύ των συνεδριών. Μεγάλο ή μικρό διάστημα μεταξύ συνεδριών. Έχει υπολογιστεί μείωση HCO_3^- κατά 1 mEq/L τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του 3ημέρου διαστήματος μεταξύ συνεδριών⁽³³⁾,
- χρήση δεσμευτικών των φωσφορικών. Η υδροχλωρική σεβλαμέρη μειώνει τα HCO_3^- ενώ η ανθρακική σεβλαμέρη, το ανθρακικό λανθάνιο, το ανθρακικό ασβέστιο ή το οξικό ασβέστιο αυξάνουν τη συγκέντρωσή τους⁽³⁴⁾,
- η συγκέντρωση HCO_3^- μετά τη συνεδρία. Ουσιαστικά είναι το όριο από το οποίο ξεκινά η σταδιακή μείωση των HCO_3^- με την σταδιακή παραγωγή οξέων⁽³⁵⁾ και
- η υπολειμματική νεφρική λειτουργία με την παράλληλη χρήση διουρητικών της αγκύλης. Ενώ παθοφυσιολογικά σίγουρα η υπολειμματική νεφρική λειτουργία συμμετέχει στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, δεν έχει αποδειχτεί διαφορά μεταξύ των τιμών των HCO_3^- σε ασθενείς με και χωρίς υπολειμματική νεφρική λειτουργία. Ίσως αυτό οφείλεται και στην απώλεια οργανικών οξέων στα ούρα⁽²⁸⁾.

2.1.2.2. Παράγοντες που επηρεάζουν την μετασυνεδριακή συγκέντρωση HCO_3^- των ασθενών υπό αιμοκάθαρση⁽³⁵⁾

- συγκέντρωση HCO_3^- διαλύματος,
- συγκέντρωση οργανικών ανιόντων στο διάλυμα (οξικά, γαλακτικά, κιτρικά κ.ά),
- επάρκεια της αιμοκάθαρσης (διάρκεια, ροή αίματος, ροή διαλύματος, επανακυκλοφορία),
- μεταφορά διαμέσου της μεμβράνης HCO_3^- και οργανικών ανιόντων,
- ρυθμός υπερδιήθησης,
- παραγωγή ενδογενών οργανικών οξέων κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και
- προσυνεδριακή συγκέντρωση HCO_3^- .

2.1.3. Διαταραχές που σχετίζονται με την υψηλή συγκέντρωση HCO_3^- διαλύματος

Εφόσον δεν έχει αποδειχτεί αύξηση της θνησιμότητας με τη χρήση υψη-

λής συγκέντρωσης HCO_3^- διαλύματος, αυτές οι διαταραχές που θα αναφερθούν αποτελούν μόνο πιθανές αιτίες αύξησης της θνησιμότητας των ασθενών υπό αιμοκάθαρση⁽²⁸⁾.

- αυξημένη παραγωγή CO_2 . Το CO_2 παράγεται από την αύξηση των HCO_3^- του πλάσματος εξαιτίας της μεταφοράς του από το διάλυμα. Η αύξηση αυτή εύκολα διορθώνεται με μία μικρή υπέρπνοια, χωρίς να προκαλεί ιδιαίτερα προβλήματα. Σε ασθενείς όμως με αναπνευστικές νόσους μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της pCO_2 και υποξυγοναιμία⁽³⁰⁾,
- ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η απότομη αύξηση των HCO_3^- κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης οδηγεί σε μείωση του ιονισμένου ασβεστίου (Ca^{2+}) που προσροφάται στα λευκώματα, λόγω της αλλαγής φορτίου από την απότομη μεταβολή του pH. Αυτή η μείωση του ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συσταλτικής ικανότητας των λείων μυικών ινών της καρδιάς και των αγγείων⁽³⁶⁾,
 - επίσης η απότομη διόρθωση του pH μπορεί να οδηγήσει σε είσοδο K^+ ενδοκυττάρια. Έτσι μαζί με την αφαίρεση του K^+ στο διάλυμα, η ενδοκυττάρια είσοδός του μπορεί να οδηγήσει σε απότομη μείωση του K^+ του ορού⁽³⁷⁾. Αυτό προδιαθέτει σε αρρυθμίες,
- καρδιακές αρρυθμίες και επιμήκυνση του διαστήματος QTc. Ενώ παθοφυσιολογικά γνωρίζουμε ότι η απότομη μείωση του K^+ και του Ca^{2+} μπορεί να συμβεί χρησιμοποιώντας διάλυμα με υψηλά HCO_3^- κι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επιμήκυνση του διαστήματος QTc γεγονός που συμβάλλει στην εμφάνιση αρρυθμιών, αυτό δεν έχει αποδειχτεί κλινικά. Κλινικά έχει αποδειχτεί ότι η χρήση διαλύματος με $\text{K}^+=2 \text{ mEq/L}$, $\text{Ca}^{2+}=2,5 \text{ mEq/L}$ και $\text{HCO}_3^-=39 \text{ mEq/L}$ προκαλεί σημαντικότερη επιμήκυνση του διαστήματος QTc από το διάλυμα με $\text{K}^+=2 \text{ mEq/L}$, $\text{Ca}^{2+}=3,5 \text{ mEq/L}$ και $\text{HCO}_3^-=30 \text{ mEq/L}$ ³⁸,
- αιμοδυναμική αστάθεια. Αυτή μπορεί να εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης ή και αμέσως μετά από αυτή και μπορεί να οφείλεται σε καρδιακές αρρυθμίες, μείωση της καρδιακής συσταλτικότητας, διαταραχή του ρυθμιστικού μηχανισμού της αρτηριακής πίεσης και διαταραχή στην αιμάτωση του εγκεφάλου⁽²⁸⁾. Η χρήση διαλύματος με υψηλή συγκέντρωση HCO_3^- φαίνεται να συνδέεται με, συμπτωματικά και μη, επεισόδια υπότασης, μείωση της καρδιακής

απόδοσης και μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής^(39,40). Πιο συγκεκριμένα σε μία μελέτη⁽³⁹⁾ η χρήση διαλύματος με $\text{HCO}_3^- = 32 \text{ mEq/L}$ σε σχέση με διάλυμα με $\text{HCO}_3^- = 26 \text{ mEq/L}$ συνδέεται με μείωση της μέσης συστολικής και διαστολικής πίεσης, αύξηση των επεισοδίων συμπτωματικής και μη υπότασης και αύξηση της ανάγκης χρήσης υπέρτονων διαλυμάτων και χορήγησης ορού,

- κατακρήμνιση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου. Δεν υπάρχουν ούτε καν ενδείξεις ότι η χρήση διαλύματος με υψηλή συγκέντρωση HCO_3^- μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των αγγειακών (που μας ενδιαφέρουν περισσότερο) επασβεστώσεων. Η κατακρήμνιση ανθρακικού ασβεστίου στο μηχάνημα συνήθως διορθώνεται με τη προσθήκη οργανικού οξέος στο διάλυμα⁽²⁸⁾ και
- διαταραχές ανοσιακού μηχανισμού. Σε μία μελέτη παρατήρησης ασθενών της DOPPS συσχέτιστηκε η χρήση διαλύματος με υψηλή συγκέντρωση HCO_3^- με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και μάλιστα οφειλόμενου σε πνευμονία και σηπτικά επεισόδια⁽⁴¹⁾. Λόγω ακριβώς της φύσης της μελέτης αυτό αποτελεί απλώς ένδειξη. Παθοφυσιολογικά όμως η οξυαιμία του εξωκυττάριου χώρου φαίνεται να αυξάνει την αντιγονο-παρουσιαστική ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων⁽⁴²⁾ και αυξάνει και την προσκολλητικότητα των ουδετερόφιλων με το ενδοθήλιο⁽⁴³⁾.

Διτανθρακικά ορού, διτανθρακικά διαλύματος και επιβίωση Όλα τα δεδομένα σχετικά με την επιβίωση των ασθενών υπό αιμοκάθαρση ανάλογα με τα HCO_3^- του ορού προέρχονται από μελέτες παρατήρησης σε μεγάλο αριθμό ασθενών και πολύ συχνά σε ετερόκλητους πληθυσμούς με διαφορετικές συνήθειες και πρακτικές. Οι παλαιότερες μελέτες έδειξαν μία καμπύλη U όσο αφορά την επιβίωση, με χειρότερη επιβίωση σε τιμές HCO_3^- ορού $<17-18 \text{ mEq/L}$ και $>26-27 \text{ mEq/L}$ ^(44,45). Τα K/DOQI με αναφορά σ' αυτές τις μελέτες και σε 2 προοπτικές μελέτες που αυξάνοντας τα HCO_3^- του ορού $>22 \text{ mEq/L}$ μείωσαν τον μυϊκό υπερκαταβολισμό⁽⁴⁶⁾ και βελτίωσαν την απαντητικότητα των οστών στην παραθορμόνη⁽⁴⁷⁾, έθεσαν αυτό σαν όριο από το 2000⁽⁴⁸⁾ ενώ στο update του 2020⁽⁴⁹⁾ το έβαλαν μαζί με τους ασθενείς σε άλλα στάδια ΧΝΝ στα 24-26 mEq/L.

Συνολικά υπάρχουν 6 μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης^(23,41,44,45,50,51). Αυτές που διαφέρουν είναι των Tentori και συν.⁽⁴¹⁾ που υποδεικνύει 9% αύξηση θνησιμότητας για κάθε 4 mEq/L αύξηση των

HCO_3^- στο διάλυμα και των Yamamoto και συν.⁽⁵¹⁾ που δείχνει αύξηση της θνησιμότητας μόνο στους ασθενείς που είχαν προσυνεδριακά $\text{pH} > 7,40$. Οι Βρετανικές Κατευθυντήριες Οδηγίες προτείνουν τιμές HCO_3^- ορού από 18-26 mEq/L στηριζόμενες σ' αυτές τις μελέτες, αλλά με ταυτόχρονη εκτίμηση της θρέψης και της δίαιτας του ασθενούς⁽⁵²⁾.

Υπάρχουν πολύ διαφορετικές πρακτικές από Χώρα σε Χώρα. Στις ΗΠΑ τα HCO_3^- στο διάλυμα είναι συνήθως 38-39 mEq/L, στην Ιαπωνία είναι συνήθως 30 mEq/L, στην Ευρώπη είναι συνήθως 34 mEq/L και στην Ελλάδα στις περισσότερες μονάδες τεχνητού νεφρού (MTN) είναι 32-35 mEq/L. Ίσως να μην συνδέεται αλλά η Ιαπωνία παρουσιάζει τη χαμηλότερη θνησιμότητα ασθενών υπό αιμοκάθαρση.

2.2. Μεταβολική οξέωση στην περιτοναϊκή

Αντίθετα με τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση οι ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) έχουν ένα πολύ πιο σταθερό οξεοβασικό προφίλ. Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση μπορεί να βρίσκονται κάποια μεγάλα χρονικά διαστήματα σε ήπια έστω (ή αντιρροπούμενη καλύτερα) οξέωση και κάποια διαστήματα υπερδιόρθωσης σε αλκάλωση. Με την εξαίρεση της διαλείπουσας ΠΚ, όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς υπό ΠΚ λαμβάνουν συνήθως HCO_3^- από το διάλυμα για να αντιρροπήσουν την ενδογενή παραγωγή οξέων από το μεταβολισμό των λευκωμάτων των τροφών. Έτσι βρίσκονται σε μία πιο σταθερή κατάσταση όσο αφορά την οξεοβασική ισορροπία και γενικά θεωρείται ότι η ΠΚ διορθώνει καλύτερα τη ΜΟ της τελικού σταδίου ΧΝΝ⁽⁵³⁾. Μία ακόμη διαφορά των ασθενών υπό ΠΚ είναι η παρουσία υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών.

2.2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την οξεοβασική ισορροπία στην ΠΚ

Οι παράγοντες αυτοί είναι⁽⁵⁴⁾:

- η τεχνική που χρησιμοποιείται,
- το είδος του ρυθμιστικού διαλύματος (γαλακτικά, HCO_3^- ή συνδυασμός τους),
- η συγκέντρωση του ρυθμιστικού διαλύματος,
- τα χαρακτηριστικά των ασθενών (όγκος κατανομής HCO_3^- , όγκος

υπερδιηθήματος, υπολειμματική νεφρική λειτουργία),

- τα HCO_3^- του ορού,
- η δίαιτα (λευκώματα, φρούτα & λαχανικά) και
- υπόλοιπα φάρμακα (φουροσεμίδα, υδροχλωρική ή ανθρακική σεβελამέρη, ανθρακικό ή οξικό ασβέστιο, ανθρακικό λανθάνιο).

2.2.2. Η μεταβολική οξέωση στην ΠΚ

Οι ασθενείς υπό ΠΚ οφείλουν να έχουν φυσιολογική τιμή HCO_3^- στον ορό, δηλαδή 24-26 mEq/L. Έχουν ΜΟ όταν τα $\text{HCO}_3^- < 22$ mEq/L και μεταβολική αλκάλωση όταν τα $\text{HCO}_3^- > 28$ mEq/L. Στη βιβλιογραφία σε μικρές σχετικά μελέτες αναφέρονται αρκετά διαφορετικά αποτελέσματα⁽⁵⁴⁻⁶²⁾. Βέβαια η αλήθεια είναι ότι όλες οι μελέτες περιέχουν πολύ διαφορετικούς ασθενείς σε συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (ΣΦΠΚ), σε αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση (ΑΠΚ), με διαλύματα γαλακτικών, HCO_3^- ή και μίγματά τους. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα αποτελέσματα αυτών των μελετών:

| HCO_3^- | ≤ 22 | 22-28 | ≥ 28 | n |
|---------------------------------------|-----------|-------|-----------|-----|
| Chang et al 2013 ⁵⁵ | 4,1% | 76,6% | 19,3% | 441 |
| Tian et al 2005 ⁵⁶ | 33,1% | 60,4% | 6,5% | 154 |
| Kasimatis et al 2005 ⁵⁷ | 13,5% | | | 163 |
| Mujais 2003 ⁵⁸ | 20,2% | 51,2% | 28,6% | 252 |
| Kung et al 2001 ⁵⁹ | 20,9% | 58,1% | 20,9% | 43 |
| Kang et al 1999 ⁶⁰ | 10,5% | 58,7% | 30,8% | 143 |
| Feriani et al 1998 ⁶¹ | 78,5% | 12,3% | 9,2% | 69 |
| Georgoulidou et al 2015 ⁵⁴ | 35,6% | 29,5% | 25,0% | 132 |
| Fourtounas et al 2005 ⁶² | 8,0% | 70,0% | 22,0% | 35 |

Πίνακας 1: Η οξεοβασική ισορροπία ασθενών σε ΠΚ. Οι δύο τελευταίες μελέτες έχουν ασθενείς από Ελλάδα

Γενικά, οι ασθενείς υπό ΣΦΠΚ τείνουν να έχουν υψηλότερα επίπεδα HCO_3^- ορού από τους ασθενείς υπό ΑΠΚ^(54,55,62) και οι ασθενείς με διάλυμα HCO_3^- τείνουν επίσης να έχουν ίδια ή υψηλότερα επίπεδα HCO_3^- ορού σε σχέση μ' εκείνους που χρησιμοποιούν γαλακτικά^(54,55,62). Η ΠΚ με γαλακτικά (40 mEq/L) πολλές φορές έχει συσχετιστεί με σημαντική μεταβολική αλκάλωση και κυρίως σε μικρά παιδιά < 2 ετών⁽⁶³⁾.

Η υπολειμματική νεφρική λειτουργία φαίνεται να λειτουργεί με πολύ διαφορετικό τρόπο. Σε μία μελέτη φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλότερα

επίπεδα HCO_3^- ορού και MO και μάλιστα οι ερευνητές θεώρησαν ότι αυτό οφείλεται σε απώλεια HCO_3^- από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, δηλαδή σε νεφροσωληνιακή οξέωση⁽⁵⁶⁾. Στην αιμοκάθαρση άλλοι ερευνητές πιθανολογούν ότι αυτό οφείλεται σε απώλεια οργανικών ανιόντων από τα ούρα⁽²⁸⁾. Σε άλλες μελέτες η υπολειμματική νεφρική λειτουργία δε φαίνεται να επηρεάζει την οξεοβασική ισορροπία^(54,62), ενώ σε μελέτη φαίνεται να σχετίζεται με μεταβολική αλκάλωση⁽⁵⁵⁾.

2.2.2.1. Κινητική των HCO_3^- κατά τη διάρκεια εισαγωγής του διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα

Ανάλογα με το ρυθμιστικό διάλυμα που χρησιμοποιείται υπάρχει μία διαφορετική σειρά γεγονότων που λαμβάνουν χώρα και τελικά επηρεάζουν την οξεοβασική ισορροπία. Αυτό έχει σχέση με το διαφορετικό pH του διαλύματος γαλακτικών και διπτανθρακικών.

Το διάλυμα των γαλακτικών έχει χαμηλό pH (για να μην καραμελοποιείται η γλυκόζη κατά τη θερμική αποστείρωση) και δεν περιέχει HCO_3^- . Έτσι, κατά την είσοδό του στην περιτοναϊκή κοιλότητα, HCO_3^- από τον ασθενή μεταφέρονται στο διάλυμα και εξουδετερώνουν αυτό το χαμηλό pH και παράλληλα γαλακτικά μεταφέρονται από το διάλυμα στην κυκλοφορία (στο ήπαρ) για να μεταβολιστούν, είτε σε γλυκόζη, είτε σε ATP με κέρδος σε HCO_3^- ⁽⁵³⁾. Αυτή η μεταφορά των HCO_3^- γίνεται αρκετά γρήγορα και δεν μπορεί να γίνεται μέσω των πόρων της περιτοναϊκής μεμβράνης, δε φαίνεται να γίνεται μέσω ακουαπορινών και φαίνεται να συμμετέχει σ' αυτή τη διαδικασία η καρβονική ανυδράση⁽⁶⁴⁾. Και μάλιστα είναι οι ισομορφές CAII, CAIII, CAVB, CAIX και CAXIV, οι οποίες βρίσκονται σε διάφορα σημεία της περιτοναϊκής κοιλότητας και αναστέλλεται η δράση τους από την ακεταζολαμίδη, που έτσι καθυστερεί τη μεταφορά αυτή των HCO_3^- εκατέρωθεν της περιτοναϊκής κοιλότητας⁽⁶⁴⁾. Έτσι προτείνεται τελευταία μία διαφορετική κινητική για τα HCO_3^- , που περιλαμβάνει τη συγκέντρωση και μεταφορά του CO_2 εκατέρωθεν της περιτοναϊκής μεμβράνης με διάχυση και όχι μόνο και τελικά την απομάκρυνσή του με το αναπνευστικό⁽⁶⁵⁾.

Τα γαλακτικά του διαλύματος μεταφέρονται στην κυκλοφορία κατά ένα ποσοστό 75% περίπου⁽⁶⁶⁾. Έτσι, με απλούς υπολογισμούς σε 4 αλλαγές των δύο L το 24ωρο, με 1,5 L υπερδιήθημα σ' έναν ασθενή με HCO_3^- ορού 24 mEq/L το καθαρό κέρδος σε αλκάλια είναι 35 mEq/24ωρο⁽⁵³⁾. Αυτά θα

πρέπει να καλύψουν την ενδογενή παραγωγή οξέων από τη δίαιτα.

Όταν χρησιμοποιούνται HCO_3^- στο ρυθμιστικό διάλυμα, αυτή η έντονη μεταφορά HCO_3^- από τον ασθενή στο διάλυμα δεν παρατηρείται⁽⁵³⁾. Γενικά υπάρχουν διαφορούμενες μελέτες για το αν η χρήση διαλυμάτων με HCO_3^- βελτιώνει ή όχι τη ΜΟ των ασθενών⁽⁵³⁾. Υπάρχουν μελέτες που δεν δείχνουν ότι υπάρχει διαφορά μεταξύ διαλυμάτων, αλλά η σχέση υπάρχει μόνο όσο αφορά τα mEq αλκάλειος που προσφέρονται από το διάλυμα^(53,67). Υπάρχουν όμως μελέτες που δείχνουν καλύτερη διόρθωση της οξέωσης με τα διαλύματα HCO_3^- ^(53,68).

2.2.2.2. Εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς υπό ΠΚ

Γενικώς ακολουθείται ότι αναφέρθηκε για την αιμοκάθαρση με τη διαφορά ότι οι μετρήσεις γίνονται συνήθως 1 ώρα μετά την πρωινή αλλαγή του ασθενούς υπό ΣΦΠΚ ή 1 ώρα μετά τη λήξη του προγράμματος του μηχανήματος στην ΑΠΚ.

Βιβλιογραφία

1. Scialla JJ, Anderson CA. Dietary acid load: an ovenutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 141-149.
2. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD: An update. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 307-317.
3. Rezende LR, Souza PB, Pereira GRM, Lugon JR. Metabolic acidosis in hemodialysis patients: a review. *J Bras Nefrol* 2017; 39(3): 305-311.
4. Soudan K, Ricanati ES, Leon JB, Sehgal AR. Determinants of metabolic acidosis among hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2006; 10: 209-214.
5. Kraut JA. Effect of metabolic acidosis on progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(4): F828-F829.
6. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78(11): 1128-1135.
7. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and veg-

etables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2014; 86(5): 1031-1038.

8. Raj S, Scott DR, Nguyen T, Sachs G, Kraut JA. Acid stress increases gene expression of proinflammatory cytokines in Madin Darby canine kidney cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(1): F41-F48.

9. Frassetto L, Morris RC Jr, Sebastian A. Potassium bicarbonate reduces urinary nitrogen excretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 254-259.

10. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia. Influence of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1099-103.

11. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996; 335: 1897-905.

12. Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1388-94.

13. Williams RS, Heilbronn LK, Chen DL, et al. Dietary acid load, metabolic acidosis and insulin resistance - Lessons from cross-sectional and overfeeding studies in humans. *Clin Nutr* 2016; 35: 1084-90.

14. Cochran M, Wilkinson R. Effect of correction of metabolic acidosis on bone mineralization rates in patients with renal osteomalacia. *Nephron* 1975; 15(2): 98-110.

15. Bushinsky DA. Acidosis and bone. *Miner Electr Metab* 1994; 20: 40-52.

16. Brüngger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney Int* 1997; 51: 216-21.

17. Brown RH Jr, Cohen I, Noble D. The Interactions of protons, calcium and potassium ions on cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 1978; 282: 345-52.

18. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1: 375-89.

19. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.

20. Bellocq A, Suberville S, Philippe C, et al. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation. *J Biol Chem* 1998; 273: 5086-92.
21. Khazaei M, Nematbakhsh M. Effect of experimentally induced metabolic acidosis on aortic endothelial permeability and serum nitric oxide concentration in normal and high-cholesterol fed rabbits. *Arch Med Sci* 2012; 8: 719-23.
22. Kraut JA, Nagami GT. The use and interpretation of serum bicarbonate concentration in dialysis patients. *Semin Dial* 2014; 27(6): 577-9.
23. Kraut JA, Madias NE. Association of serum bicarbonate with clinical outcomes in CKD: could an increase in serum bicarbonate be a double-edged sword? *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 647-649.
24. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, McAllister CJ, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: Is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 70-78.
25. Park S, Paredes W, Custodio M, et al. Intradialytic acid-base changes and organic anion production during high versus low bicarbonate hemodialysis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 318(6): F1418-F1429.
26. Mercadal L, Franck JE, Metzger M, et al. Improved survival associated with acetate-free haemodialysis in elderly: a registry-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(9): 1560-8.
27. Basile C, Libutti P, Di Turo L, et al. Effect of dialysate calcium concentration on parathyroid hormone and calcium balance during a single dialysis session using bicarbonate hemodialysis: a crossover clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 92-101.
28. Basile C, Rossi L, Lomonte C. The choice of dialysate bicarbonate: do different concentrations make a difference? *Kidney Int* 2016; 89(5): 1008-1015.
29. Morel H, Jaffrin MY, Lux C, et al. A comparison of bicarbonate kinetics and acid-base status in high flux hemodialysis and on-line post-dilution hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2012; 35: 288-300.
30. Alfakir M, Moammar MQ, Ali MI, et al. Pulmonary gas exchange during hemodialysis: a comparison of subjects with and without COPD on bicarbonate hemodialysis. *Ann Clin Lab Sci* 2011; 41: 315-320.

31. Tzanatos H, Dalamangas A, Retsa K, Kapetanaki A, Agroyannis B. Relation of interdialytic water retention with apparent bicarbonate space, HCO₃⁻, and pH in hemodialyzed uremic patients. *Ren Fail* 2005; 27(2): 235-8.
32. Agroyannis B, Fourtounas C, Tzanatos H, Dalamangas A, Vlahakos DV. Relationship between interdialytic weight gain and acid-base status in hemodialysis by bicarbonate. *Artif Organs* 2002; 26(4): 385-7.
33. Marano M, Marano S, Gennari FJ. Beyond bicarbonate: Complete acid-base assessment in patients receiving intermittent hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 528-533.
34. Ketteler M, Rix M, Fan S, et al. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1125-1130.
35. Basile C, Rossi L, Lomonte C. Dialysate bicarbonate concentration: Too much of a good thing? *Semin Dial* 2018; 31(6): 576-582.
36. van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1): 125-31.
37. Heguilén RM, Sciarano C, Bellusci AD, Fried P, Mittelman G, Rosa Diez G, Bernasconi AR. The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(3): 591-7.
38. Di Iorio B, Torraca S, Piscopo C, et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol* 2012; 25(5): 653-60.
39. Gabutti L, Ferrari N, Giudici G, et al. Unexpected haemodynamic instability associated with standard bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2369-2376.
40. Gabutti L, Bianchi G, Soldini D, et al. Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 973-981.
41. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2013; 62(4): 738-46.
42. Vermeulen M, Giordano M, Trevani AS, et al. Acidosis improves

uptake of antigens and MHC class I-restricted presentation by dendritic cells. *J Immunol* 2004; 172(5): 3196-204.

43. Serrano CV Jr, Fraticelli A, Paniccia R, et al. pH dependence of neutrophil-endothelial cell adhesion and adhesion molecule expression. *Am J Physiol* 1996; 271(3 Pt 1): C962-70.

44. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(5): 458-82.

45. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 661-671.

46. Graham KA, Reiach D, Channon SM, et al. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 632-637.

47. Graham KA, Hoenich NA, Tarbit M, et al. Correction of acidosis in hemodialysis increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 627-631.

48. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6 Suppl 2): S17-S104.

49. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(3 Suppl 1): S1-S107.

50. Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Torlen K, Mehrotra R. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: Relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 254-264.

51. Yamamoto T, Shoji S, Yamakawa T, et al. Predialysis and postdialysis pH and bicarbonate and risk of all-cause and cardiovascular mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 469-478.

52. Ashby D, Borman N, Burton J, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol* 2019; 20(1): 379.

53. Kalogiannidou E, Mavromatidis K. Metabolic acidosis in end-stage renal disease patients on renal replacement therapy. *Hellenic Nephrology* 2009; 21: 316-326.

54. Georgoulidou A, Theodoridis M, Katsoudas S, et al. Acid-base disorders in patients on peritoneal dialysis. A multicenter study. *Hellenic Nephrology* 2015; 27 (3): 271-278.

55. Chang TI, Oh HJ, Kang EW, et al. A low serum bicarbonate concentration as a risk factor for mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2013; 8(12): e82912.

56. Tian XK, Shan YS, Zhe XW, Cheng LT, Wang T. Metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: the role of residual renal function. *Blood Purif* 2005; 23: 459-465.

57. Kasimatis E, Maksich D, Jassal V, Bargman JM, Oreopoulos DG. Predictive factors of low HCO_3^- levels in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2005; 63: 290-296.

58. Mujais S. Acid-base profile in patients on PD. *Kidney Int* 2003; 64(Suppl 88): S26-S36.

59. Kung SC, Morse SA, Bloom E, Raja RM. Acid-base balance and nutrition in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 235-237.

60. Kang DH, Yoon KI, Lee HY, Han DS. Impact of peritoneal membrane transport characteristics on acid-base status in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 294-302.

61. Feriani M, Kirchgessner J, La Greca G, Passlick-Deetjen J. Randomized long-term evaluation of bicarbonate buffered CAPD solution. *Kidney Int* 1998; 54: 1731-1738.

62. Fourtounas C, Savidaki E, Roumelioti M, et al. Acid-base profile and predictors of metabolic acidosis in patients undergoing peritoneal dialysis with lactate- and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 187-191.

63. Tzvi-Behr S, Bnaya A, Becker-Cohen R, et al. Metabolic alkalosis in infants treated with peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2022; 37(8): 1889-1895.

64. Sow A, Morelle J, Hautem N, Bettoni C, Wagner CA, Devuyst O. Mechanisms of acid-base regulation in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(5): 864-873.

65. Wolf MB. Mechanisms of peritoneal acid-base kinetics during peritoneal dialysis: A mathematical model study. *ASAIO J* 2021; 67(7): 809-816.

66. Uribarri J, Buquing J, Oh MS. Acid-base balance in chronic perito-

neal dialysis patients. *Kidney Int* 1995; 47(1): 269-73.

67. Feriani M. Buffers: bicarbonate, lactate and pyruvate. *Kidney Int* 1996; 56(Suppl): S75-S80.

68. Thongboonkerd V, Lumlertgul D, Supajatura V. Better correction of metabolic acidosis, blood pressure control, and phagocytosis with bicarbonate compared to lactate solution in acute peritoneal dialysis. *Artif Organs* 2001; 25(2): 99-108.

Ερωτήσεις

1. Η μεταβολική οξέωση ασθενών σε αιμοκάθαρση σχετίζεται με:

- α) Σύνδρομο MIA;
- β) Καταβολισμό λευκωμάτων;
- γ) Αιμοδυναμική αστάθεια;
- δ) Οστεοπενία;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

2. Στα KDOQI guidelines του 2000 προτείνεται για τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση:

- α) HCO_3^- ορού <22 mEq/L;
- β) HCO_3^- ορού >22 mEq/L;
- γ) HCO_3^- ορού >18 mEq/L;
- δ) HCO_3^- ορού >26 mEq/L;

3. Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης:

- α) Μεταφέρονται γαλακτικά από το διάλυμα στο αίμα;
- β) Μεταφέρονται HCO_3^- κυρίως από το αίμα στο διάλυμα;
- γ) Μεταφέρονται HCO_3^- κυρίως από το διάλυμα στο αίμα;
- δ) Δεν μεταφέρονται καθόλου HCO_3^- ;

4. Στην περιτοναϊκή κάθαρση οι περισσότεροι ασθενείς:

- α) Έχουν μεταβολική αλκάλωση;
- β) Έχουν αναπνευστική οξέωση από την πίεση από τη γεμάτη περιτοναϊκή κοιλότητα;
- γ) Έχουν μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων;
- δ) Έχουν φυσιολογικά HCO_3^- ορού;

5. Τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης με γαλακτικά:

α) Έχουν χαμηλό pH;

β) Έχουν υψηλό pH;

γ) Έχουν μεγάλη συγκέντρωση HCO_3^- ;

δ) Έχουν δείξει ότι βελτιώνουν την επιβίωση των ασθενών και της μεθόδου σε σχέση με τα διαλύματα με φυσιολογικό pH;

Απαντήσεις

1. ε

2. β

3. γ

4. δ

5. α

**Κλινικό φροντιστήριο: Φυσιολογία οξεοβασικής
ισορροπίας - Ερμηνεία αερίων αίματος - Αερισμός
πνευμόνων**

Εισηγητής: Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας - Ερμηνεία αερίων αίματος

Μαυροματίδης Κωνσταντίνος,
Δ/ντής ΜΧΑ «Δημοκρίτειο» Κομοτηνής

Περιεχόμενα

1. Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας
2. Περί αερίων αίματος και κυψελιδικού αερισμού
3. Ερμηνεία αερίων αίματος
 - 3.1. Μικτές διαταραχές
4. Βιβλιογραφία

Κύρια σημεία

- Οξέα είναι οι ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα παρέχουν πρωτόνια και βάσεις αυτές που προσλαμβάνουν πρωτόνια

- Είμαστε δηλαδή αλκαλικά όντα στο σχεδιασμό μας, όμως στη λειτουργία είμαστε παραγωγοί οξέων

- Αν το pH παρεκκλίνει πολύ προς την όξινη ή την αλκαλική πλευρά, τα κύτταρα δηλητηριάζονται από τις δικές τους τοξίνες και τελικά πεθαίνουν

Τα ρυθμιστικά διαλύματα αποτελούν την πρώτη γραμμή προστασίας του στις διακυμάνσεις του pH και δρουν μέσα σε κλάσματα του sec

- Οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την εξουδετέρωση ποσότητας οξέος ή βάσης που προστίθεται στον οργανισμό

- Πριν από κάθε παρακέντηση της κερκιδικής αρτηρίας είναι απαραίτητο να γίνεται η δοκιμασία Allen

- Ο «αερισμός» προσδιορίζεται από την αποβολή του CO₂ από τον οργανισμό (εξαρτάται από το ρυθμό και το βάθος των αναπνοών)

- Η PaCO₂ είναι η μόνη που παρέχει πληροφορίες για τον αερισμό, την οξυγόνοση και την οξεοβασική ισορροπία

- Πολλαπλασιάζοντας τον FiO₂ x 5 λαμβάνεται η αναμενόμενη PaO₂ για την δεδομένη FiO₂

- Η κλίση A-a δείχνει την κλίση που υπάρχει μεταξύ μερικής πίεσης O₂ στις κυψελίδες και στο αρτηριακό αίμα του πνεύμονα

- Ο λόγος PAO₂/PaO₂ προσδιορίζει τη διαφορά μεταξύ της πίεσης του O₂ στις κυψελίδες και αυτής στο αρτηριακό αίμα (φ.τ. > 0,85 για οποιονδήποτε FiO₂)

- Ο λόγος PaO₂/FiO₂ αποτελεί δείκτη υποξαιμίας και χρησιμοποιείται συχνά για τον προσδιορισμό της βαρύτητας της πνευμονικής βλάβης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς

- Ο SaO₂ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συγκέντρωση του διαλυμένου O₂ (PaO₂) και είναι παράμετρος που εκτιμά την υποξία, αλλά δεν είναι ευαίσθητη

- Φυσιολογικά αέρια αίματος δεν ισοδυναμούν με φυσιολογικό άτομο, διότι πολλές φορές άτομα με μικτές διαταραχές μπορεί να μην παρουσιάζουν διαταραχές από τα αέρα

- Κάθε πρωτοπαθής οξεοβασική διαταραχή πρέπει να εξετάζεται ως μία κατάσταση που προκαλείται από ειδική κλινική οντότητα ή νόσο και δεν πρέπει να θεωρείται ως μία απλή μεταβολή των παραμέτρων των αερίων του αίματος

- Πρέπει πάντοτε να γνωρίζουμε τα επίπεδα της αναμενόμενης αντιρρόπησης

- Η αντιρρόπηση δεν επαναφέρει ποτέ το pH στα φυσιολογικά επίπεδα

- Ο διαχωρισμός των οξεώσεων με βάση το χάσμα ανιόντων είναι ο καλύτερος κλινικός τρόπος ταξινόμησής τους

- Αν το χλώριο των ούρων είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα του Na^+ και K^+ ο νεφρός οξιντοποιεί

- Πολύ σημαντικό ρόλο στη διάγνωση των μικτών οξεοβασικών διαταραχών παίζει το ιστορικό του ασθενούς, το οποίο συνήθως δείχνει την οξεοβασική διαταραχή που υπάρχει

- Σημαντική και καθοριστική στη διάγνωση των μικτών διαταραχών είναι και η εκτίμηση των χασμάτων

- Το φυσιολογικό pH σημαίνει δύο πράγματα, ότι δεν υπάρχει οξεοβασική διαταραχή ή ότι υπάρχει μικτή

1. Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας

Οξέα είναι οι ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα παρέχουν πρωτόνια και βάσεις αυτές που προσλαμβάνουν πρωτόνια. Οξέα καθημερινής ή ευρείας χρήσεως είναι το οξικό οξύ (ξύδι), το κιτρικό οξύ (λεμόνια, λάιμ και πορτοκάλια), το θειικό οξύ (που χρησιμοποιείται στην παραγωγή λιπασμάτων, χάλυβα, χρωμάτων και πλαστικών, μπαταριών αυτοκινήτων) κ.ά. Βάσεις (αλκάλια) καθημερινής χρήσεως είναι η αμμωνία (βρίσκεται στα σαπούνια και πολλά άλλα προϊόντα καθαριότητας, όπου τα ιόντα OH^- αλληλεπιδρούν έντονα με ορισμένες ουσίες, όπως με ρύπους και το λίπος), τα καθαριστικά φούρνων κ.ά.

Με βάση το διαιτολόγιο του σύγχρονου ανθρώπου ο κυτταρικός μεταβολισμός συμβάλλει στη συνεχή παραγωγή οξέων (H^+). Έτσι ο οργανισμός παρά το ότι συνεχώς παράγει και προσπαθεί να απαλλαγεί από τα οξέα, τελικά λειτουργεί σε αλκαλικό περιβάλλον ($\text{pH}=7,37-7,43$). Είμαστε δηλαδή αλκαλικά όντα στο σχεδιασμό μας, όμως στη λειτουργία είμαστε παραγωγοί οξέων. Τελικά παράγονται το 24ωρο 22.200 mEq πτητικών οξέων (CO_2), τα οποία αποβάλλονται δια των πνευμόνων και 1-1,5 mEq $\text{H}^+/\text{kg-BΣ}/24\omega\rho$ μη πτητικών οξέων, τα οποία αποβάλλονται δια των νεφρών. Ωστόσο πρέπει να υπογραμμιστεί ότι παράγονται καθημερινά τεράστιες

ακόμη ποσότητες H^+ , οι οποίες επαναχρησιμοποιούνται σε διάφορες χημικές αντιδράσεις και δεν υπάρχει λόγος αποβολής τους, όπως το γαλακτικό (1.500 mEq/24ωρο), η ADP (80.000 mEq/24ωρο), το ATP (120.000 mEq/24ωρο) και στα μιτοχόνδρια (360.000 mEq/24ωρο).

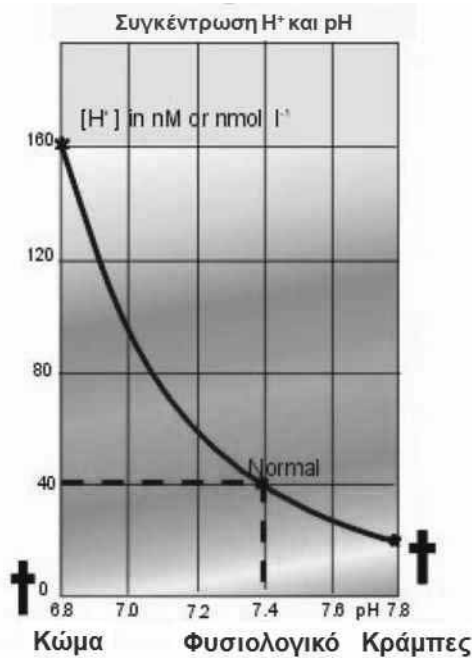
Όσο αφορά τα πτητικά οξέα προέρχονται από την πλήρη οξείδωση των υδατανθράκων και των λιπών, ενώ τα μη πτητικά από τον καταβολισμό των λευκωμάτων (αμινοξέα που περιέχουν θείο, όπως η κυστεΐνη, η κυστίνη και η μεθειονίνη που αποδίδουν H_2SO_4), τον καταβολισμό φωσφολιπιδίων (που αποδίδουν H_3PO_4), τον αναερόβιο μεταβολισμό των υδατανθράκων (που αποδίδει γαλακτικό οξύ) και την β-οξείδωση των λιπών που διαπιστώνεται σε ένδεια ινσουλίνης (που αποδίδει κετονικά σώματα). Αντίστοιχα πηγές υδροξυλίων είναι οι αλκαλικές τροφές, όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, τα οποία μεταβολιζόμενα αποδίδουν κιτρικό (εισέρχεται στον κύκλο του Krebs ή αποβάλλεται στα ούρων), όπως και α-κετογλουταρικό (το οποίο επίσης αποβάλλεται στα ούρα). Με τον τρόπο αυτό αποβάλλονται στα ούρα τα 2/3 των προσλαμβανόμενων αλκάλων.

Επειδή η οξύτητα του οργανισμού καθορίζεται από απειροελάχιστες ποσότητες H^+ (0,000040 mEq) και επειδή ήταν δύσκολο στην κλινική πράξη να υπάρχει συνεννόηση με τόσο μικρούς αριθμούς, εισήχθη ο όρος του pH. Το pH λοιπόν είναι ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της συγκέντρωσης των H^+ σε mEq/L ή mmol/L.

Όρος του pH Επειδή όσο αυξάνει το pH μειώνονται τα H^+ του αίματος (**Εικ. 1**) για αποφυγή λαθών κατά τη συζήτηση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι ασφαλές να αποφεύγονται οι όροι «αύξηση» ή «μείωση», αλλά να χρησιμοποιούνται οι όροι «πιο όξινο» και «πιο αλκαλικό». Και βέβαια το όριο του θανατηφόρου pH δεν είναι το 7,8 διότι όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στην εικόνα 2 ο ασθενής είχε $pH > 7,8$ και επέζησε (**Εικ. 2**).

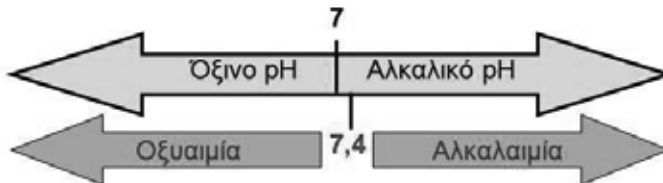
| pH | [H^+] |
|------|-----------|
| 7.80 | 16 |
| 7.70 | 20 |
| 7.60 | 26 |
| 7.50 | 32 |
| 7.40 | 40 |
| 7.30 | 50 |
| 7.20 | 63 |
| 7.10 | 80 |
| 7.00 | 100 |
| 6.90 | 125 |
| 6.80 | 160 |

Εικόνα 1: Σχέση pH και συγκέντρωσης H^+



Εικόνα 3: Φαίνεται ότι η απόσταση του φυσιολογικού pH από το θανατηφόρο είναι πολύ μικρή για την βαριά αλκάλωση (περίπου 24 nEq) και αρκετά μεγάλη για τη βαριά οξέωση (περίπου 120 nEq)

Τέλος σύγχυση προκαλεί στην ερμηνεία των αερίων αίματος, το γεγονός ότι το ουδέτερο pH δεν συμπίπτει με το πραγματικά ουδέτερο, που είναι το 7. Έτσι ενώ ουδέτερο είναι το pH=7,4 (που βρίσκεται στην αλκαλική πλευρά), μία τιμή λ.χ. ίση με 7,2 που επίσης βρίσκεται στην αλκαλική πλευρά αντιστοιχεί στην πράξη σε οξυαιμία (**Εικ. 4**).



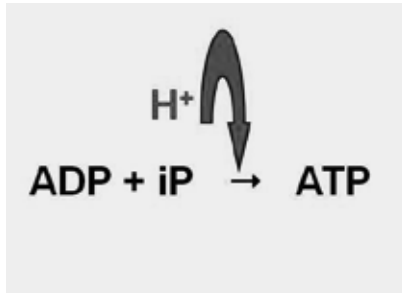
Εικόνα 4: Φαίνεται ότι το φυσιολογικό ουδέτερο pH που είναι το 7, δεν αντιστοιχεί στο ουδέτερο pH του αίματος που είναι το 7,4

Παρόλα όμως όσα αναφέρθηκαν, το pH αποτελεί τον παραδοσιακό τρόπο έκφρασης της δραστηριότητας των H⁺ που παραμένει και σήμερα σε

χρήση.

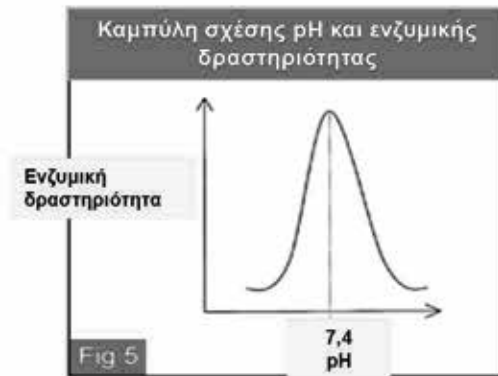
Σημασία του pH Αν το pH παρεκκλίνει πολύ προς την όξινη ή την αλκαλική πλευρά, τα κύτταρα δηλητηριάζονται από τις δικές τους τοξίνες και τελικά πεθαίνουν. Έτσι κάθε κύτταρο έχει τη δική του $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$, η οποία ρυθμίζει την ποσότητα Na^+ και K^+ που θα περιέχει (για τη λειτουργία της αντλίας αυτής καταναλώνεται το 25% της ημερησίως προσλαμβανόμενης ενέργειας). Λειτουργίες που είναι βασικές για την επιβίωση, όπως αυτή της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ των ερυθρών αδρανοποιούνται σε οξέωση.

Η σημαντικότερη λειτουργία των H^+ είναι η παραγωγή (γένεση) στα κύτταρα ATP (ενέργειας), που τα επιτρέπει να υφίστανται (**Εικ. 6**).



Εικόνα 6: Σχέση H^+ και ATP

Όσο αφορά τα λευκώματα περιέχουν στη δομή τους πολλές αρνητικά φορτισμένες ρίζες, οπότε η μεταβολή του pH μπορεί να μεταβάλλει το βαθμό ιονισμού τους, γεγονός που σχετίζεται με την τρισδιάστατη μορφή τους και φυσικά με τον τρόπο αυτό μπορεί να αλλάξει η λειτουργία τους. Τονίζεται επίσης ότι πολλές λευκωματούχες ουσίες είναι μεταφορείς ουσιών διαμέσου των μεμβρανών. Εξάλλου και τα ένζυμα (που είναι λευκώματα), ασκούν μεγάλο αριθμό λειτουργιών στον οργανισμό, με αποτέλεσμα μεταβολές του pH να έχουν σημαντικές επιπτώσεις, αφού η μέγιστη απόδοσή τους διαπιστώνεται μέσα σ' ένα πολύ στενό εύρος pH, οπότε κάθε μεταβολή του μεταβάλλει και την απόδοσή τους (**Εικ. 7**).



Εικόνα 7: Η μέγιστη δράση του κάθε ενζύμου επιτυγχάνεται σε $pH=7,4$

Απάντηση του οργανισμού στις μεταβολές του pH Όμως ποια είναι η απάντηση του οργανισμού σε κάθε μεταβολή του pH; Είναι μία προσπάθεια να το επαναφέρει στα φυσιολογικά επίπεδα με τρεις διαφορετικούς προστατευτικούς μηχανισμούς:

- με τα ρυθμιστικά συστήματα-διαλύματα,
- με τους πνεύμονες (αναπνευστικό) και
- με τους νεφρούς (μεταβολικό).

Τα ρυθμιστικά διαλύματα είναι υπεύθυνα για την εξουδετέρωση ποσότητας οξέος ή βάσης που προστίθεται στον οργανισμό. Αποτελούν την πρώτη γραμμή προστασίας του στις διακυμάνσεις του pH και δρουν μέσα σε κλάσματα του sec. Είναι ικανά να απελευθερώσουν ή να προσλάβουν H^+ και από τη δράση τους αποτρέπονται οι σημαντικές μεταβολές του pH. Με λίγα λόγια τα ρυθμιστικά συστήματα προστατεύουν από τις αιφνίδιες μεταβολές της οξύτητας και λειτουργούν με στόχο την ελαχιστοποίηση της μεταβολής του pH. Φυσικά δεν απαλλάσσουν τον οργανισμό από τα εξουδετερούμενα οξέα ή βάσεις, απλά εμποδίζουν προσωρινά την επίδρασή τους στο pH.

Η άμεσα διαθέσιμη αλκαλική παρακαταθήκη του οργανισμού είναι περίπου 15 mEq/kgΣΒ ή 1.200 mEq και αρκεί για την εξουδετέρωση του ημερήσιου φορτίου οξέων (κανονικής διαίτας) για 10-12 ημέρες. Υπάρχουν όμως και τα οστά, τα οποία έχουν πολύ μεγαλύτερες δυνατότητες (το $CaCO_3$ αποτελεί το ρυθμιστικό σύστημα που υπάρχει σε πολύ μεγάλες ποσότητες στα οστά [35.000 mEq]).

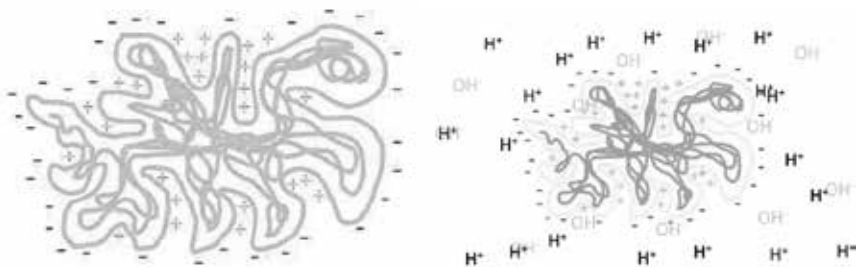
Ειδικότερα τα ρυθμιστικά διαλύματα είναι:

- των φωσφορικών (P_i),
- των λευκωμάτων (Hb, λευκώματα ορού, αμινοξέα),
- των διττανθρακικών και
- των οστών.

Τόσο ενδοκυττάρια, όσο και εξωκυττάρια βρίσκονται τα διττανθρακικά, ο φωσφόρος και τα λευκώματα, ενώ φωσφόρος βρίσκεται και στα ούρα (αυτός είναι υπεύθυνος για την αποβολή της πιλοποιήσιμης οξύτητας).

Το ρυθμιστικό σύστημα των λευκωμάτων όπως ήδη αναφέρθηκε υπάρχει στον ενδοκυττάριο και στον εξωκυττάριο χώρο (είναι 6 φορές λιγότερο αποτελεσματικό από την αιμοσφαιρίνη, λόγω 2πλάσιας ποσότητάς της και 3πλάσιου αριθμού ιστιδίνης/μόριο της τελευταίας). Η αιμοσφαιρίνη είναι με διαφορά η σημαντικότερη πρωτεϊνική ρυθμιστική ουσία. Εξουδετερώνει τα H^+ που προέρχονται από το μεταβολισμό (παραγόμενο CO_2) μόνο στο πλάσμα. Αυτή όταν απελευθερώνει O_2 δημιουργείται μεγάλη συγγένεια για τα H^+ (στους ιστούς η σύνδεση αυτή δεν επιτρέπει τη μεταβολή του pH του αίματος), ενώ στους πνεύμονες αυξάνει η συγγένεια με το O_2 και μειώνεται με τα H^+ , οπότε τα τελευταία αποβάλλονται υπό τη μορφή CO_2 .

Όσο αφορά τις πρωτεΐνες είναι πολύ μεγάλα, σύμπλοκα μόρια σε σύγκριση με το μέγεθος και τη δομή των οξέων και των βάσεων. Περιβάλλονται από μεγάλο αριθμό αρνητικά φορτισμένων σημείων στην εξωτερική τους επιφάνεια και από πολυάριθμα θετικά φορτισμένα σημεία σε εσοχές του μορίου τους (**Εικ. 8**).



Εικόνα 8: Θέσεις σύνδεσης των H^+ και OH^- στα μόρια λευκώματος που δρα ως ρυθμιστικό διάλυμα

Έτσι τα λευκώματα φαίνεται ότι μπορούν και αντιδρούν ακαριαία, τόσο με οξέα, όσο και με βάσεις (επαμφοτερίζοντα μόρια), καθιστάμενες το ισχυ-

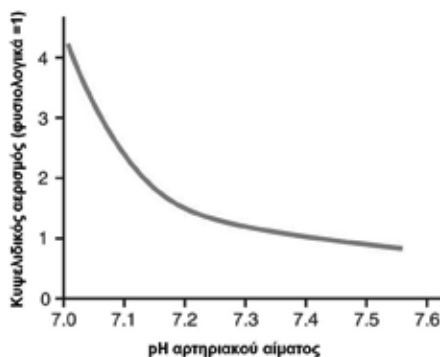
ρότερο ρυθμιστικό σύστημα του οργανισμού και αποτελούν το 75% της ρυθμιστικής του ικανότητας.

Το ρυθμιστικό διάλυμα των HCO_3^- είναι το σημαντικότερο όλων, διότι:

- βρίσκεται σε αφθονία (στο αίμα 24 mEq/L) και
- μπορεί και ρυθμίζεται η συγκέντρωση των δύο συστατικών του από τους πνεύμονες (ανθρακικό οξύ ή CO_2), δηλαδή είναι ένα ανοικτό σύστημα και τους νεφρούς (διπτανθρακικά).

Τα οστά «καταβολίζονται» και παρέχουν ρυθμιστικά διαλύματα, ικανά να εξουδετερώσουν οξέα στον εξωκυττάριο χώρο. Περιέχουν το 80% του CO_2 του οργανισμού, το οποίο βρίσκεται σ' αυτά υπό μορφή HCO_3^- (διαλυμένο στο H_2O τους και απελευθερώνεται άμεσα) και CO_3^{2-} (υπάρχει στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη και απελευθερώνεται βραδύτερα). Τα οστά αποδίδουν HCO_3^- με ιοντική ανταλλαγή (ανταλλάσσουν H^+ με Ca^{2+} , Na^+ , K^+ απελευθερώνοντας HCO_3^-) βασικά σε οξεία οξέωση και με διάλυση των κρυστάλλων (φυσικοχημικά και οστεοκλαστικά) σε χρόνια οξέωση.

Όμως τα ρυθμιστικά διαλύματα ενώ έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν με τα πλεονάζοντα οξέα ή βάσεις, δεν μπορούν να τα απομακρύνουν από τον οργανισμό. Αυτό επιτυγχάνεται μόνο με τους νεφρούς και τους πνεύμονες. Ειδικότερα οι πνεύμονες είναι επιφορτισμένοι να αποβάλλουν τις τεράστιες ποσότητες CO_2 που παράγονται καθημερινά (22.200 mEq/24ωρο), γεγονός που το επιτυγχάνουν, φτάνοντας στο μέγιστο της απόδοσής τους ως αντιροπιακά όργανα μετά από 12-24 ώρες. Έτσι μεταβολή του pH μεταβάλλει τον κυψελιδικό αερισμό, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (Εικ. 9). Ειδικότερα η αύξηση του CO_2 αυξάνει τον αερισμό, με αποτέλεσμα την αποβολή του.

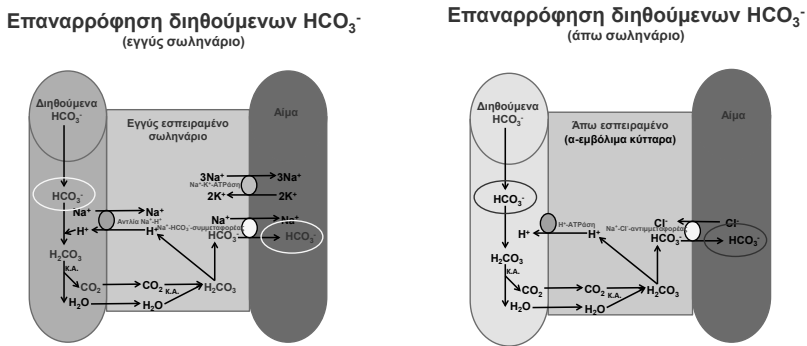


Εικόνα 9: Σχέση pH και κυψελιδικού αερισμού

Αντίστοιχα και οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την εξουδετέρωση ποσότητας οξέος ή βάσης που προστίθεται στον οργανισμό. Αποτελούν τον ισχυρότερο ρυθμιστή της οξεοβασικής ισορροπίας αν και αρχίζει η δράση τους μέσα σε ώρες από την ύπαρξη οξέωσης και ολοκληρώνεται η απάντησή τους μέσα σε 3-5 24ωρα (τότε μεγιστοποιείται η δράση της γλουταμινάσης). Η συμβολή τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας οφείλεται:

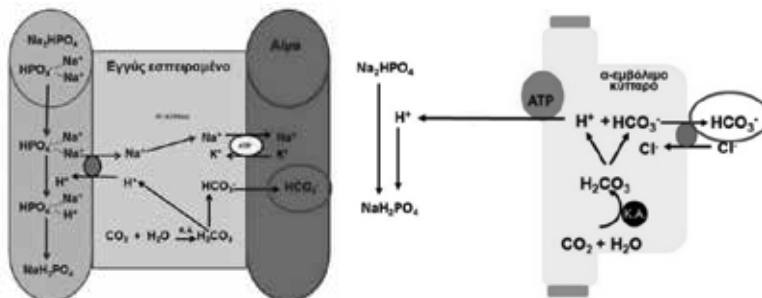
- στην επαναρρόφηση διηθούμενων HCO_3^- ,
- στην έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας και
- στην έκκριση NH_3 .

Η επαναρρόφηση των HCO_3^- κυρίως γίνεται στα εγγύς σωληνάκια, αλλά και στα άπω (Εικ. 10).



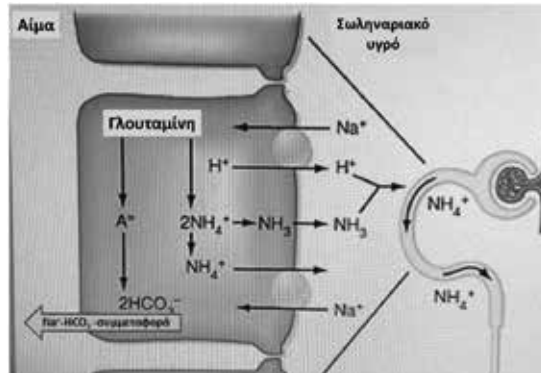
Εικόνα 10: Επαναρρόφηση HCO_3^- στα εγγύς και στα άπω σωληναρικά κύτταρα

Όμως και η τιτλοποιήσιμη οξύτητα εκκρίνεται, τόσο στα εγγύς, όσο και στα άπω σωληναρικά κύτταρα (Εικ. 11).



Εικόνα 11: Έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας στα εγγύς και στα άπω σωληναρικά κύτταρα

Όσο αφορά την έκκριση της NH_3 , αυτή παράγεται αρχικά από τα σωληναριακά κύτταρα (κυρίως τα εγγύς) από την γλουταμίνη (με τη βοήθεια της γλουταμινάσης) (Εικ. 12). Ο λόγος που οι νεφροί ολοκληρώνουν την απάντησή τους σ' ένα φορτίο οξέος σε 3-5 ημέρες είναι ότι τότε φτάνει στο μέγιστο της δράσης της η γλουταμινάση.



Εικόνα 12: Παραγωγή γλουταμίνης στα σωληναριακά κύτταρα

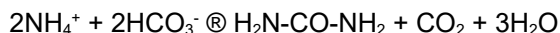
Τελικά το καθοριστικό όργανο ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας είναι οι νεφροί, αφού μόνο αυτοί:

- μπορούν να απαλλάξουν τον οργανισμό από τα μεταβολικά οξέα και
- είναι ικανοί να αντιμετωπίσουν ικανοποιητικά την αλκάλωση (αλλιώς θα έπρεπε να σταματήσουμε να αναπνέουμε).

Το ήπαρ ως μεταβολικά ενεργό όργανο συμμετέχει επίσης στην οξεοβασική ισορροπία, αφού μπορεί να παράγει ή να καταναλώνει H^+ . Αυτό φαίνεται από τα παρακάτω:

- παράγει CO_2 από την πλήρη οξείδωση υδατανθράκων και λιπών,
- μεταβολίζει οργανικά οξέα (γαλακτικό, κετοξέα, αμινοξέα) καταναλώνοντας H^+ ,
- μεταβολίζει το NH_4^+ και
- παράγει πρωτεΐνες (λευκωματίνη) και ουρικό (που είναι εξωκυτάρια ρυθμιστικά διαλύματα).

Καθημερινά λοιπόν από το μεταβολισμό των ουδέτερων αμινοξέων παράγονται στο ήπαρ περίπου 1.000 mEq HCO_3^- και 1.000 mEq NH_4^+ , τα περισσότερα από τα οποία αδρανοποιούνται κατά την παραγωγή ουρίας με την αντίδραση:



2. Περί αερίων αίματος και κυψελιδικού αερισμού

Πριν από κάθε παρακέντηση της κερκιδικής αρτηρίας είναι απαραίτητο να γίνεται η δοκιμασία Allen (**Εικ. 13**). Κατ' αυτή ελέγχεται η ακεραιότητα, τόσο της ωλενίου, όσο και της κερκιδικής αρτηρίας, έτσι ώστε να μην υπάρχει πρόβλημα ισχαιμίας σε περίπτωση σπασμού της προς παρακέντηση αρτηρίας.



Εικόνα 13: Δοκιμασία Allen

Αντί της δοκιμασίας Allen μπορεί να χρησιμοποιηθεί το κορεσιόμετρο, το οποίο σε περίπτωση στενωμένης αρτηρίας (κερκιδικής ή ωλενίου) δείχνει διαφορετικό κορεσμό (**Εικ. 13A**).



Εικόνα 13A. Το κορεσιόμετρο σε στενωμένη μία από τις δύο αρτηρίες, όταν η φυσιολογική δεν πιέζεται δείχνει χαμηλότερο κορεσμό

Η μη διαπίστωση αυτόματης επιστροφής αίματος στη σύριγγα ή έλλειψη σφύξεων κατά το γέμισμά της, όπως και οι μη συμβατές τιμές σε σχέση με την κλινική εικόνα (χαμηλή PaO_2 και ελαφρά ψηλότερη $PaCO_2$, SpO_2 υψηλότερος από SaO_2), υποδηλώνουν ότι το δείγμα είναι φλεβικό. Παράγοντες επίσης που προκαλούν μεταβολή των αποτελεσμάτων δειγμάτων αερίων αίματος είναι οι φυσαλίδες αέρα στο δείγμα (αυξάνουν την PaO_2) και η καθυστέρηση εξέτασης του δείγματος (σε πάγο όχι >60 min, χωρίς πάγο όχι >10 min), διότι αυξάνεται η περιεκτικότητα σε γαλακτικά και μειώνεται το pH, αλλά επίσης μεταβάλλονται η PaO_2 , η $PaCO_2$ και η γλυκόζη του αίματος, επειδή συνεχίζεται ο μεταβολισμός των κυττάρων.

Από τα δείγματα αερίων αίματος λαμβάνονται πληροφορίες για την οξεοβασική κατάσταση του ασθενούς (pH, $PaCO_2$, HCO_3^-), αλλά και για τον αερισμό του (PaO_2 , SaO_2). Όμως για τη σωστή ερμηνεία των αερίων αίματος χρειάζονται εκτός από τα αποτελέσματα του δείγματος των αερίων και:

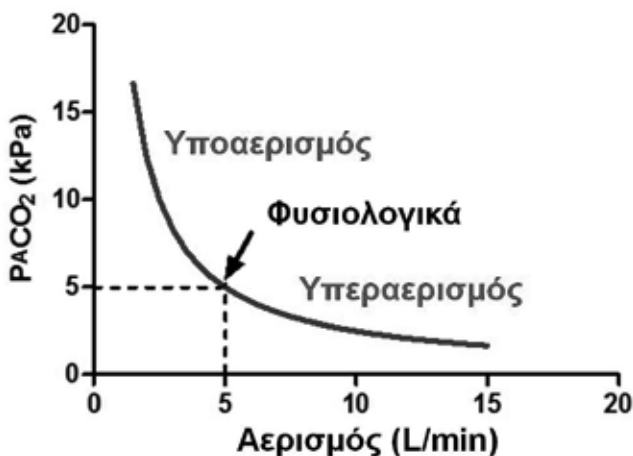
- πληροφορίες σχετικές με το περιβάλλον του ασθενούς (FiO_2 , βαρομετρική πίεση),
- άλλα εργαστηριακά (προηγούμενα αέρια αίματος, ακτινογραφία θώρακα, λειτουργικά test πνεύμονα, αιμοσφαιρίνη),
- ο αριθμός αναπνοών/min και άλλα ζωτικά σημεία και ο βαθμός της αναπνευστικής προσπάθειας,
- η νοητική κατάσταση του ασθενούς και
- η κατάσταση της ιστικής αιμάτωσης.

Ο «αερισμός» προσδιορίζεται από την αποβολή του CO_2 από τον οργανισμό (εξαρτάται από το ρυθμό και το βάθος των αναπνοών). Αρχικά πρέπει να είναι γνωστό ότι ο εισπνεόμενος αέρας περιέχει 21% O_2 , 78% άζωτο και 0% CO_2 , ενώ ο εκπνεόμενος 17% O_2 , 78% άζωτο και 4% CO_2 .

$PaCO_2$ Κάθε συζήτηση για την ανταλλαγή των αερίων και τα αέρια του αρτηριακού αίματος, πρέπει να αρχίζει από την $PaCO_2$. Όμως η $PaCO_2$ δεν παρέχει πληροφορίες για την κλινική εικόνα (δεν υπάρχει καμία συσχέτιση επιπέδων $PaCO_2$ και κλινικής εικόνας). Οποιοσδήποτε συνδυασμός συχνότητας αναπνοών, βάθους και αναπνευστικής προσπάθειας μπορεί να σχετίζεται με οποιαδήποτε τιμή $PaCO_2$. Και η $PaCO_2$ είναι η μόνη που παρέχει πληροφορίες:

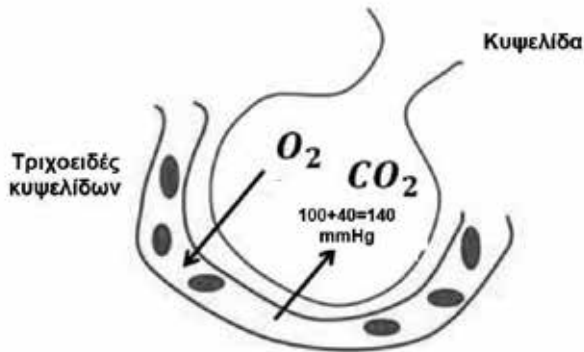
- για τον αερισμό,
- την οξυγόνωση και
- την οξεοβασική ισορροπία.

Έτσι η υψηλή PaCO_2 (>45 mmHg) υποδηλώνει την ύπαρξη κυψελιδικού υποαερισμού, ενώ η χαμηλή PaCO_2 (<35 mmHg) υποδηλώνει κυψελιδικό υπεραερισμό. Μάλιστα σε άτομο που ήταν πριν φυσιολογικό, μία αύξηση της PaCO_2 κατά >5 mmHg παριστάνει την οξεία υπερκαπνία, ενώ σε άτομο με χρόνια υπερκαπνία μία αύξηση της PaCO_2 κατά πάνω από 5 mmHg από τα προηγούμενα σταθερά επίπεδα, παριστάνει την οξεία επί χρόνιας (υπερκαπνική) αναπνευστική ανεπάρκεια. Τελικά υπάρχει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ αερισμού και PaCO_2 . Διπλασιασμός της PaCO_2 υποδηλώνει μείωση κατά 50% του φυσιολογικού αερισμού που είναι απαραίτητος για την αποβολή του CO_2 και αντίθετα μείωση κατά 50% της PaCO_2 υποδηλώνει διπλασιασμό του φυσιολογικού αερισμού (**Εικ. 14**).



Εικόνα 14: Σχέση αερισμού και PaCO_2

Μία άλλη παράμετρος που πρέπει να τονιστεί είναι ότι μέσα στην κυψελίδα το άθροισμα των μερικών πιέσεων του O_2 και του CO_2 είναι σταθερό, γεγονός που σημαίνει ότι η αύξηση της PaCO_2 συνοδεύεται υποχρεωτικά από υποξαιμία σε ασθενείς που αναπνέουν σε αέρα δωματίου (**Εικ. 15**). Μάλιστα υψηλή PaCO_2 μπορεί να οδηγήσει σε ασύμβατη με τη ζωή PaO_2 . Ειδικότερα αν η PaCO_2 μειωθεί κατά 1 mmHg, η PaO_2 αυξάνει περίπου κατά 1-1,2 mmHg.



Εικόνα 15: Φαίνεται η σχέση της PAO₂ της PACO₂ (συνολικό άθροισμα πιέσεων=140 mmHg) (PAO₂ και PACO₂ οι μερικές πιέσεις των αερίων αυτών στις κυψελίδες)

Η υπερκαπνία επίσης αποτελεί απειλή για τον ασθενή διότι:

- μία αύξηση της PaCO₂ μειώνει την PAO₂ ($PAO_2 = (P_B - P_{H_2O}) \times FiO_2 - 1,2 \times PaCO_2$) και
- μία αύξηση της PaCO₂ μειώνει το pH ($pH = 6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{0,03 \times PaCO_2}$).

Μία παράμετρος που δεν αξιοποιείται όπως θα έπρεπε είναι και η FiO₂. Ειδικότερα πολλαπλασιάζοντας τον FiO₂ x 5 λαμβάνεται η αναμενόμενη PaO₂ για την δεδομένη FiO₂ (θεωρώντας ότι οι πνεύμονες είναι φυσιολογικοί). Έτσι αν λ.χ. FiO₂ = 21% (αναπνοή σε αέρα δωματίου) η αναμενόμενη PaO₂ = 5 x 21 = 105 mmHg, ενώ όταν εισπνέεται αέρας με 50% O₂ (FiO₂ = 50%), τότε η αναμενόμενη PaO₂ = 5 x 50 = 250 mmHg. Έτσι η μετρούμενη PaO₂ είναι σημαντικά κατώτερη από την αναμενόμενη, υπάρχει πρόβλημα στην ανταλλαγή των αερίων. Δηλαδή άλλη σημασία έχει μία χαμηλή PaO₂ αν ο ασθενής εισπνέει συμπληρωματικά O₂ και άλλη αν εισπνέει αέρα δωματίου.

PaO₂ Όσο αφορά την PaO₂ αποτελεί μη ειδικό δείκτη της δυνατότητας των πνευμόνων να ανταλλάσουν αέρια (O₂, CO₂) με τον ατμοσφαιρικό αέρα. Και πρέπει πάντοτε να ερμηνεύεται σε σχέση με την περιεκτικότητα του αέρα σε O₂ (FiO₂), τη βαρομετρική πίεση (υψόμετρο) και την ηλικία ($PAO_2 = [P_B - P_{H_2O}] \times FiO_2 - 1,2 \times PaCO_2$). Η PaO₂ δεν εξαρτάται από την ποσότητα της Hb, ωστόσο, όσο υψηλότερη είναι η PaO₂, τόσο περισσότερο O₂ συνδέεται με την διαθέσιμη Hb (SaO₂). Βέβαια η φυσιολογική της τιμή μειώνεται με την ηλικία ($PaO_2 = 100 - [\text{έτη ηλικίας άνω των } 40]$), γεγονός

που οφείλεται στη φυσική απώλεια της ευενδοτότητας των πνευμόνων. Παρόλα αυτά μία $PaO_2 < 40$ mmHg υποδηλώνει πάντοτε σοβαρή υποξαιμία.

Μεγάλη σημασία αποδίδεται και στην ανταλλαγή των αερίων στις κυψελίδες. Οι δείκτες A-a, PaO_2/FiO_2 , PAO_2/PaO_2 αποτελούν εργαλεία που αποκαλύπτουν την ευκολία ή δυσκολία με την οποία το O_2 διαχέεται σ' αυτές και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αερίων αίματος ασθενούς.

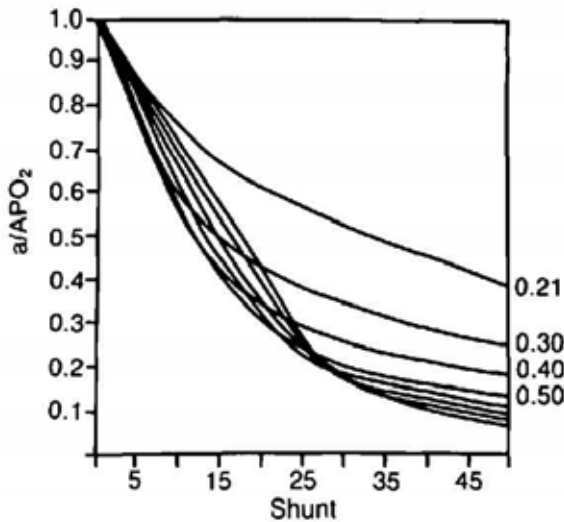
Κλίση A-a Όσο η απόσταση μεταξύ κυψελίδων και τριχοειδούς αυξάνει, αυξάνει και η τιμή της κλίσης A-a. Αυτή την αύξηση μπορεί να την προκαλέσει το οίδημα (ύδωρ στο διάμεσο χώρο του πνεύμονα-πνευμονικό οίδημα), αίμα, λοίμωξη (βακτηρίδια) καθώς και πάχυνση των μεμβρανών.

Η κλίση A-a δείχνει την κλίση που υπάρχει μεταξύ μερικής πίεσης O_2 στις κυψελίδες και στο αρτηριακό αίμα του πνεύμονα. Ειδικότερα μία διαφορά $A-a > 10$ (σε μη ηλικιωμένα άτομα), δείχνει μία δυσκολία στη διάχυση των αερίων στις κυψελίδες. Βοηθά στη διάγνωση της αιτίας της υποξαιμίας (υποαερισμού και V/Q αναντιστοιχίας), όμως εξαρτάται από την ηλικία (σε 80χρονο μπορεί να κυμαίνεται από 25-38), τον FiO_2 (αυξάνει κατά 5-7 mmHg για κάθε αύξηση της FiO_2 κατά 10%), τη βαρομετρική πίεση, όπως φαίνεται από την εξίσωση προσδιορισμού της $P(A-a)O_2 = [(P_B - P_{H_2O}) \times FiO_2 - PaCO_2/R] - PaO_2$ και είναι περίπλοκος ο προσδιορισμός της. Η κλίση A-a όμως απαντά στο σημαντικό ερώτημα: Είναι οι πνεύμονες σε θέση να μεταφέρουν σωστά το O_2 από τον ατμοσφαιρικό αέρα στην πνευμονική κυκλοφορία; Εάν η κλίση A-a είναι αυξημένη, η απάντηση είναι «όχι», εάν η κλίση A-a είναι φυσιολογική η απάντηση είναι «ναι».

Η κλίση A-a επηρεάζεται όπως ήδη αναφέρθηκε από την FiO_2 και την ηλικία. Για κάθε 10ετία που έχει ζήσει ένα άτομο, η κλίση A-a αναμένεται να αυξηθεί κατά 1 mmHg. Μία απλή εκτίμηση της κανονικής κλίσης A-a πρέπει να είναι $< \text{Ηλικία}/4+4$.

Λόγος PaO_2/PAO_2 Δείχνει ότι και η κλίση A-a. Αν προσδιοριστεί ο λόγος PAO_2/PaO_2 , δεν υπάρχει λόγος να προσδιοριστεί και η κλίση A-a. Προσδιορίζει τη διαφορά μεταξύ της πίεσης του O_2 στις κυψελίδες και αυτής στο αρτηριακό αίμα (φ.τ. $> 0,85$ για οποιοδήποτε FiO_2), δηλαδή φυσιολογικά η PaO_2 είναι 15% μικρότερη από την PAO_2 . Ο λόγος αυτός προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια σ' ένα μεγάλο εύρος FiO_2 . Η διαφορά μεταξύ αυτών των δύο μερικών πιέσεων δίνει μία ιδέα για το πόσο καλά μετακινείται το O_2 από τις κυψελίδες στο αρτηριακό αίμα. Είναι προφανές ότι και σε μία μόνι-

μη πνευμονική βλάβη όπως σε βρογχεκτασίες, ο λόγος αυτός θα είναι παθολογικός, αφού θα υπάρχουν περιοχές του πνεύμονα όπου θα υπάρχει αιμάτωση και δεν θα υπάρχει οξυγόνωση (shunting). Διότι όπως είναι γνωστό περίπου 6 L αίματος τροφοδοτούν τους πνεύμονες κάθε min, όπως και 6 L αέρα (σχέση 1:1). Φυσικό λοιπόν είναι σε αναντιστοιχία αυτών (μείωση της προσφοράς O_2 ή μείωση του αέρα στις κυψελίδες) να υπάρχει τελικά μείωση της προσφοράς O_2 στο αίμα (**Εικ. 15A**).



Εικόνα 15A: Φαίνεται η σχέση της PAO_2 με το FiO_2 σε ποικίλα επίπεδα shunt

V/Q αναντιστοιχία υπάρχει σε φλεβική πρόσμιξη, σε πλήρωση των κυψελίδων με υγρό (πνευμονία, πνευμονικό οίδημα καρδιογενές ή μη καρδιογενές), σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (μία συχνή κατάσταση με χαμηλό λόγο V/Q και σε μείωση της διάχυσης ή σε shunt. Πάντως χαμηλός λόγος V/Q δεν σημαίνει μειωμένο αερισμό, ούτε υποαερισμό (εκτός αν τόσο το V , όσο και το Q είναι χαμηλά).

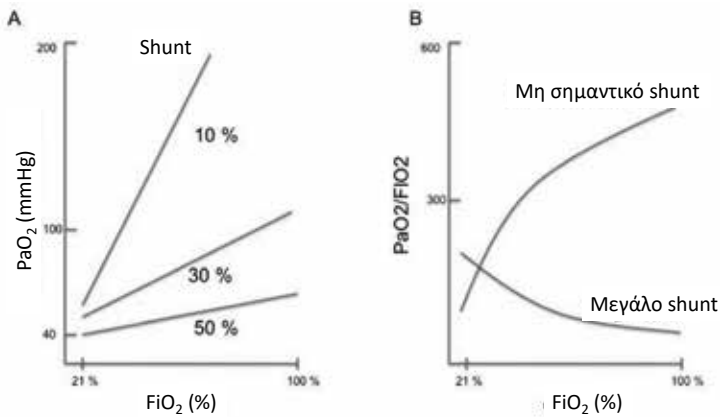
Κακή διάχυση μπορεί επίσης να υπάρχει σε πάχυνση της μεμβράνης των τριχοειδών των κυψελίδων (πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αγγειίτιδα, πνευμονική εμβολή), σε καταστροφή της κυψελιδο-τριχοειδικής μεμβράνης (εμφύσημα), σε πνευμονική διάμεση πάχυνση (πνευμονική ίνωση) και σε πλήρωση των κυψελίδων με υγρό (πνευμονικό οίδημα, αίμα, πνευμονία).

Λόγος PaO_2/FiO_2 Ο λόγος PaO_2/FiO_2 αποτελεί δείκτη υποξαιμίας και χρησιμοποιείται συχνά για τον προσδιορισμό της βαρύτητας της πνευμονικής βλάβης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς. Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί ότι ο λόγος αυτός εξαρτάται εκτός από την FiO_2 και από το υπάρχον shunting. Η μη γραμμική σχέση μεταξύ των PaO_2/FiO_2 και η FiO_2 υπογραμμίζουν τους περιορισμούς που περιγράφουν τη βαρύτητα της υποξαιμίας. Ο λόγος PaO_2/FiO_2 πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για να γίνει αντιληπτή η κλίση A-a:

- όταν η $PaCO_2$ είναι φυσιολογική και
- όταν δεν υπάρχει υποψία shunting.

Ο λόγος PaO_2/FiO_2 είναι ένας συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης της λειτουργίας των πνευμόνων σε ασθενείς με σημαντικής βαρύτητας νόσο. Για πολλά χρόνια, οι γιατροί στηρίχτηκαν σ' αυτόν για να καθορίσουν και να χαρακτηρίσουν τη βαρύτητα του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσφορίας (ARDS) και αυτός ο λόγος εξακολουθεί να είναι κεντρικός στο νέο ορισμό του ARDS (ορισμός του Βερολίνου που θέλει τον λόγο αυτό <300). Επιπλέον, οι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν το λόγο αυτό για να παρακολουθήσουν τις μεταβολές στη λειτουργία του πνεύμονα, να καθορίσουν τη θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (PEEP), να αξιολογήσουν την ανταπόκριση σε διαφορετικούς τρόπους αερισμού και/ή να αποφασίσουν σχετικά με την ανάγκη για πιο επεμβατικούς τρόπους αερισμού (λ.χ. Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). Ωστόσο παρά το γεγονός ότι έχει την αξία του (απλός και εύκολα διαθέσιμος), ο λόγος PaO_2/FiO_2 μπορεί ορισμένες φορές να είναι παραπλανητικός. Πάντως όσο χαμηλότερη τιμή έχει ο λόγος PaO_2/FiO_2 , τόσο χειρότερη είναι η πνευμονική νόσος. Τιμή λόγου $PaO_2/FiO_2 < 300$ διαπιστώνεται σε όλες τις πνευμονικές βλάβες, ενώ τιμή < 200 βρίσκεται σε ARDS.

Έτσι για την υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια και ειδικότερα για το ARDS, ο λόγος PaO_2/FiO_2 είναι ο συχνότερα αναφερόμενος δείκτης, που φανερώνει τη μείωση της ανταλλαγής αερίων στις κυψελίδες (**Εικ. 15B**). Διότι ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του ARDS είναι η παρουσία shunt.



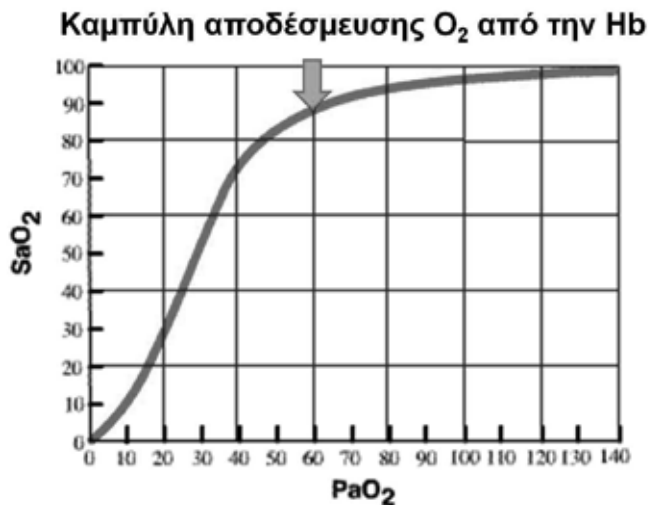
Εικόνα 15B: Φαίνεται η σχέση FiO₂ και PaO₂ σε ποικίλης βαρύτητας shunt (ARDS). Σε μεγάλο shunt (εικόνα B, δεξιά) φαίνεται ότι η αύξηση της FiO₂ μειώνει πολύ τον λόγο

Συνοψίζοντας ο λόγος PaO₂/FiO₂ δεν μπορεί να ξεχωρίσει την υποξαιμία εξαιτίας υποαερισμού (υψηλή PaCO₂) από άλλες αιτίες υποξαιμίας όπως εξαιτίας αναντιστοιχίας V/Q. Εξαρτάται επίσης ο λόγος αυτός σε μεγάλο βαθμό από την CaO₂-CvO₂ (που παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις σε σήψη). Έτσι θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την διαπίστωση της κλίσης P(A-a)O₂, όταν όμως η PaCO₂ είναι φυσιολογική και δεν υπάρχει υποψία shunt.

SaO₂ Όσο αφορά τον SaO₂ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συγκέντρωση του διαλυμένου O₂ (PaO₂) και είναι παράμετρος που εκτιμά την υποξία, αλλά δεν είναι ευαίσθητη. Είναι φυσικά καλύτερος δείκτης από την PaO₂, αφού περίπου το 97% του O₂ μεταφέρεται με το αίμα συνδεδεμένο με την Hb. Πιο ειδικά η μέτρηση του κορεσμού με παλμικό οξύμετρο (SpO₂) είναι γενικά ακριβέστερη από τον SaO₂ του αρτηριακού αίματος και υπερέχει όσο αφορά την εκτίμηση της υποξαιμίας (**Εικ. 16**). Αποτελεί τη σημαντικότερη τεχνολογική ανακάλυψη που έγινε ποτέ, όσο αφορά την παρακολούθηση του «καλώς έχουν» και της ασφάλειας των ασθενών κατά την αναισθησία, την ανάνηψη και τη νοσηλεία σε ΜΕΘ. Ωστόσο πολλές φορές χρησιμοποιείται εσφαλμένα και οι μετρήσεις του παρερμηνεύονται, διότι η παλμική οξύμετρία:

- δεν διαφοροδιαγιγνώσκει (δίνει το άθροισμα) την καρβοξυαιμοσφαιρίνη από την οξυαιμοσφαιρίνη (δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε δηλητηρίαση με CO),

- δεν διαχωρίζει την μεθοξυαιμοσφαιρίνη (δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε μεθαιμοσφαιριναιμία),
- δίνει λανθασμένα την αίσθηση ασφάλειας αν ο ασθενής έχει ικανοποιητικό SrO_2 , αλλά χαμηλή PaO_2 ,
- είναι αναξιόπιστη αν υπάρχει ιστική υποξία, αγγειοσύσπαση ή υποθερμία,
- μπορεί να χρησιμοποιείται εσφαλμένα από άτομα που δεν είναι εξοικειωμένα με το πως δουλεύει και τι μετράει και
- σε τιμές $<80\%$ είναι αναξιόπιστη μέθοδος.



Εικόνα 16: Σχέση PaO_2 και SaO_2

Σύμφωνα λοιπόν με την καμπύλη αποδέσμευσης του O_2 από την Hb, ο SaO_2 μπορεί να μειωθεί μέχρι το 90% και η PaO_2 να είναι ακόμη σε ανεκτά επίπεδα (60 mmHg), όμως σε χαμηλότερο κορεσμό (λ.χ. έως 75%) η μείωση της PaO_2 είναι σημαντική (από 60-40 mmHg) και χτυπά καμπανάκι συναγερμού.

Για να εκτιμηθεί η ολική ποσότητα του O_2 που περιέχεται στο αίμα (CaO_2) του ασθενούς πρέπει να γνωρίζουμε:

- την PaO_2 (O_2 διαλυμένο στο πλάσμα),
- τον SaO_2 (O_2 συνδεδεμένο με Hb) και
- την Hb (επίπεδα Hb στο αίμα).

Εξίσωση περιεκτικότητας O_2 ($CaO_2 = [Hb \times 1,34 \times SaO_2] + [0,003 \times$

PaO₂) εκτιμά την προσφερόμενη ποσότητα O₂ στο επίπεδο των ιστών (φυσιολογική τιμή: 19 - 21 ml O₂/dl).

Με τον όρο οξυγόνωση εκτιμάται η ποσότητα του O₂ που μεταφέρεται από τις κυψελίδες στο αίμα, για προσφορά του στη συνέχεια στους ιστούς. Ως υποξαιμία (χαμηλή PaO₂, SaO₂ ή CaO₂) ορίζεται η παρουσία PaO₂ < 80 mmHg στην επιφάνεια της θάλασσας, σε ενήλικα που αναπνέει σε αέρα δωματίου (ή SaO₂ < 95%) και εξαρτάται από την PAO₂. Αντίστοιχα ως υποξία (ανεπαρκής οξυγόνωση των ιστών) ορίζεται η ένδεια O₂ στους ιστούς και τα κύτταρα (η υποξία σχεδόν πάντοτε σχετίζεται με σοβαρή υποξαιμία [PaO₂ < 45 mmHg]). Υποξία μπορεί να είναι:

- υποξαιμική (χαρακτηρίζεται από μειωμένη PaO₂, μειωμένος SaO₂ και μειωμένη CaO₂,
- μειωμένης παροχής O₂ στους ιστούς (όπως συμβαίνει σε μειωμένη καρδιακή παροχή, shock, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και shunt από δεξιά προς τ' αριστερά) και
- μειωμένης πρόσληψης O₂ από τους ιστούς (όπως συμβαίνει σε δηλητηρίαση μιτοχονδρίων από κυάνιο και σε αριστερά μετακίνηση της καμπύλης απόδοσης του O₂ από την Hb).
- Η υποξία κλινικά εκτιμάται από την διαπίστωση κυάνωσης, όμως αυτό έχει τα εξής προβλήματα:
- η εκτίμησή της είναι υποκειμενική και ποικίλλει ανάλογα με τον εκτιμητή,
- απαιτούνται 5 gr/dl αποξυγονωμένης Hb για να γίνει έκδηλη και άτομα αναιμικά δύσκολα επιτυγχάνουν την ποσότητα αυτή και
- τα συνοδά επικουρικά συμπτώματα (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, μεταβολές των νοητικών λειτουργιών) και ευρήματα της υποξαιμίας δεν είναι ειδικά.

Όσο αφορά την καμπύλη αποδέσμευσης του O₂ είναι σιγμοειδούς μορφολογίας και παριστάνει τη σχέση μεταξύ του κορεσμού της Hb (SaO₂) και της PaO₂, ενώ η μορφή της αντανακλά την ικανότητα της Hb να συνδέεται ή να αποσυνδέεται με το O₂ σε ποικίλες καταστάσεις.

Το Haldane effect περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Σκοτσέζο γιατρό John Scott Haldane. Υποστηρίζει ότι η αποξυγονωμένη Hb είναι καλύτερος δέκτης πρωτονίων (CO₂) και αντίστροφα (η οξυγονωμένη Hb έχει μειωμένη ικανότητα μεταφοράς του CO₂). Δηλαδή ότι η Hb παραλαμβάνει το CO₂ στους ιστούς, όπου η PaO₂ είναι μειωμένη και απελευθερώνει CO₂

στους πνεύμονες, όπου η PaO_2 είναι αυξημένη (Haldane effect). Σύμφωνα με το φαινόμενο Haldane, η Hb μεταφέρει ταυτόχρονα O_2 και CO_2 , αλλά η παρουσία του ενός αερίου μειώνει τη δύναμη σύνδεσης με το άλλο.

Αντίστοιχα η επίδραση Bohr είναι μία ιδιότητα της Hb που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1904 από το Δανό φυσιολόγο Christian Bohr, κατά την οποία η μείωση του pH οδηγεί σε μικρότερη συγγένεια της Hb με το O_2 . Δηλαδή η μείωση του pH των ιστών (ή η αύξηση του CO_2) αυξάνει την αποδέσμευση του O_2 από την Hb, επιτρέποντας τον ιστό να λάβει περισσότερο O_2 . Δηλαδή το φαινόμενο Bohr υποστηρίζει ότι η συγγένεια της Hb με το O_2 είναι αντιστρόφως ανάλογη με την οξύτητα.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι:

- οξέα είναι οι ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα παρέχουν πρωτόνια και βάσεις αυτές που προσλαμβάνουν πρωτόνια,
- τα οξέα διακρίνονται σε πτητικά και μη (επαναχρησιμοποιούμενα και μη),
- η κυτταρική λειτουργία (μεταβολισμός) προκαλεί τη συνεχή παραγωγή οξέων (H^+),
- σημαντικότερη λειτουργία των H^+ είναι η γένεση στα κύτταρα ATP, που τα επιτρέπει να εκτελούν τις λειτουργίες τους,
- το pH είναι ένας τρόπος έκφρασης ιδιαίτερα μικρών συγκεντρώσεων ενός οξέος σ' ένα διάλυμα, που έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα,
- η οξεοβασική ισορροπία στηρίζεται στη λειτουργία των ρυθμιστικών συστημάτων, των νεφρών και των πνευμόνων,
- τα ρυθμιστικά συστήματα ολοκληρώνουν τη δράση τους σε min, οι πνεύμονες σε ώρες και οι νεφροί σε ημέρες,
- η PaO_2 εξαρτάται από το εισπνεόμενο O_2 , την ηλικία και τη βαρομετρική πίεση (σε φυσιολογικούς πνεύμονες),
- για τη σωστή ερμηνεία των αερίων αίματος χρειάζονται και άλλες παράμετροι, όπως ο FiO_2 , η βαρομετρική πίεση και η ηλικία,
- η PaCO_2 επηρεάζει την PaO_2 , αφού από αυτήν εξαρτάται η PAO_2 ,
- η PaCO_2 έχει μεγάλη σημασία αφού σχετίζεται με τον αερισμό, την οξυγόνωση και την οξεοβασική ισορροπία,
- ο κορεσμός της Hb είναι καλύτερο να εκτιμάται με το παλμικό οξύμετρο και όχι από τα αέρια (όμως δεν διαχωρίζει την καρβοξυ- και μεθοξυ-Hb από την οξυ-Hb),

- ο SaO_2 , η CaO_2 και η σχέση SaO_2 και PaO_2 είναι χρήσιμα εργαλεία στην εκτίμηση της οξυγόνωσης των ιστών και
- το Haldane effect και το φαινόμενο Bohr εξετάζουν τη μεταφορά των αερίων (O_2 και CO_2) σε σχέση με τη μερική πίεση του CO_2 και το pH.

3. Ερμηνεία αερίων αίματος

Φυσιολογικά αέρια αίματος δεν ισοδυναμούν με φυσιολογικό άτομο, διότι πολλές φορές άτομα με μικτές διαταραχές μπορεί να μην παρουσιάζουν διαταραχές από τα αέρα. Επίσης με την κατάληξη -αιμία (αλκαλ-αιμία, οξυ-αιμία) ορίζεται η παρουσία αυξημένου ή μειωμένου pH στο αίμα, ενώ με την κατάληξη -ωση (οξέ-ωση, αλκάλ-ωση) η υποκείμενη οξεοβασική διαταραχή. Βεβαίως μπορεί να υπάρξει οξέωση χωρίς οξυαιμία και αλκάλωση χωρίς αλκαλαιμία.

Αυτό που χρειάζεται σε κάθε εξέταση αερίων αίματος είναι να μη εξετάζονται όλοι οι αριθμοί του αποτελέσματος «με τη μία». Πρέπει να χρησιμοποιείται «μεθοδικό σύστημα», για την λεπτομερειακή μελέτη των αριθμών και σχεδόν ποτέ να μη κολλάει κανείς σε κάτι. Τέλος, δεν πρέπει να παραβλέπονται δεδομένα και δεν πρέπει να προχωρά κανείς «βιαστικά», αν δεν γίνουν πρώτα όλοι οι απαιτούμενοι υπολογισμοί. Πρέπει να αναγνωρίζεται αρχικά η πρωτοπαθής διαταραχή (ακόμη κι όταν είναι προφανής) και να κτίζεται πάνω σ' αυτή όλη η διαγνωστική σκέψη. Όταν εκτιμηθεί η αντιρροπήση, συχνά αποκαλύπτεται η παρουσία και δεύτερης διαταραχής. Ενώ αν υπολογιστούν τα χάσματα (χάσμα ανιόντων, δέλτα χάσμα, ωσμωτικό χάσμα, χάσμα ανιόντων ούρων), μπορεί να αποκαλυφθεί και τρίτη διαταραχή.

Κάθε πρωτοπαθής οξεοβασική διαταραχή πρέπει να εξετάζεται ως μία κατάσταση που προκαλείται από ειδική κλινική οντότητα ή νόσο και δεν πρέπει να θεωρείται ως μία απλή μεταβολή των παραμέτρων των αερίων του αίματος. Οι απλές μάλιστα οξεοβασικές διαταραχές πρέπει να γνωρίζουμε ότι δεν οδηγούν σε φυσιολογικό pH. Αν το pH και η PaCO_2 δεν είναι φυσιολογικά, είναι πιθανό να υπάρχει τουλάχιστον μία οξεοβασική διαταραχή. Οκτώ είναι τα βήματα προσέγγισης για λύση προβλημάτων οξεοβασικών διαταραχών.

Το πρώτο βήμα διαχωρίζει πια είναι η πρωτοπαθής οξεοβασική διαταραχή. Έτσι αν το pH είναι χαμηλό, θα υπάρχει μεταβολική οξέωση (αν τα

HCO_3^- είναι χαμηλά) ή αναπνευστική οξέωση (αν η PaCO_2 είναι αυξημένη) και αν το pH είναι αυξημένο, θα υπάρχει ή μεταβολική αλκάλωση (αν τα HCO_3^- είναι αυξημένα) ή αναπνευστική αλκάλωση (αν η PaCO_2 είναι μειωμένη).

Το δεύτερο βήμα εξετάζει την ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Εξετάζει ειδικότερα αν κάποιο από τα αποτελέσματα δεν είναι φυσιολογικό, γνωρίζοντας το κάθε pH σε ποια ποσότητα H^+ αντιστοιχεί. Στη συνέχεια με την εξίσωση Henderson βρίσκεται η τιμή της παραμέτρου που ελέγχεται.

$$\text{H}^+ = 24 \times \frac{\text{PaCO}_2}{\text{HCO}_3^-}$$

Το τρίτο βήμα εξετάζει αν υπάρχει οξυαιμία ή αλκαλαιμία. Αυτό φυσικά φαίνεται από την τιμή του pH. Αν είναι $<7,35$ πρόκειται για οξυαιμία (μεταβολική αν τα HCO_3^- είναι μειωμένα και αναπνευστική αν η PaCO_2 είναι αυξημένη) και αν είναι $>7,45$ πρόκειται για αλκαλαιμία (μεταβολική αν τα HCO_3^- είναι αυξημένα και αναπνευστική αν η PaCO_2 είναι μειωμένη). Όταν η μεταβολή του pH εξηγείται, τόσο από την PaCO_2 όσο και από τα HCO_3^- , η πρωτοπαθής διαταραχή διαπιστώνεται από τη μεγαλύτερη επί τοις % μεταβολή των παραμέτρων αυτών.

Το τέταρτο βήμα ελέγχει την αντιρρόπηση. Πράγματι οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί του οργανισμού προσπαθούν να διατηρήσουν τον λόγο $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$ στα φυσιολογικά πλαίσια, με στόχο τη φυσιολογοποίηση του pH. Αυτό αποτελεί την αντιρρόπηση.

Έτσι όταν εξαιτίας κάποιου προβλήματος μεταβάλλεται το pH, το όργανο που δεν πάσχει προσπαθεί να αντιρροπήσει. Λ.χ. όταν οι πνεύμονες αδυνατούν να αποβάλλουν το CO_2 , οι νεφροί επίσης δεν θα αποβάλλουν HCO_3^- (νεφρική αντιρρόπηση). Και αντίστροφα, όταν οι νεφροί αδυνατούν να αποβάλλουν τα οξέα, οι πνεύμονες αποβάλλουν περισσότερο CO_2 (αναπνευστική αντιρρόπηση). Στην περίπτωση της αντιρρόπησης αυτό που είναι χρήσιμο είναι να γνωρίζει ο γιατρός το μέγεθός της, έτσι ώστε να αντιλαμβάνεται όταν αυτή είναι πλήρης τότε ο ασθενής έχει απλή οξεοβασική διαταραχή ή μικτή (**Εικ. 17**).

| | |
|---------------------------------------|---|
| Μεταβολική οξέωση | Μείωση της PaCO₂ κατά 1,2 mmHg, για κάθε πτώση των HCO₃⁻ κατά 1 mEq/L |
| Μεταβολική αλκάλωση | Αύξηση της PaCO₂ κατά 0,7 mmHg για αύξηση των HCO₃⁻ κατά 1 mEq/L |
| Αναπνευστική οξέωση Οξεία | Αύξηση των HCO₃⁻ κατά 1 mEq/L για κάθε αύξηση της PaCO₂ κατά 10 mmHg (πάνω από τα 40) |
| Χρόνια | Αύξηση των HCO₃⁻ κατά 4 mEq/L για κάθε αύξηση της PaCO₂ κατά 10 mmHg |
| Αναπνευστική αλκάλωση Οξεία | Μείωση των HCO₃⁻ κατά 2 mEq/L για κάθε μείωση της PaCO₂ κατά 10 mmHg (κάτω από τα 40) |
| Χρόνια | Μείωση των HCO₃⁻ κατά 5 mEq/L για κάθε μείωση της PaCO₂ κατά 10 mmHg |

Εικόνα 17: Αναμενόμενες αντιρροπήσεις σε απλές οξεοβασικές διαταραχές

Πρέπει λοιπόν να γνωρίζουμε τα επίπεδα της αναμενόμενης αντιρρόπησης. Όταν αυτή δεν βρίσκεται μέσα στα αναμενόμενα όρια, συν-υπάρχει και μία άλλη διαταραχή (ή δεν δόθηκε ο χρόνος για να ολοκληρωθεί η αντιρρόπηση). Υπερ-αντιρρόπηση δεν υπάρχει κι όταν διαπιστώνεται πρέπει να υποψιαζόμαστε τη συνύπαρξη κι άλλης οξεοβασικής διαταραχής.

Τελικά η γνώση των φυσιολογικών και αναμενόμενων αντιρροπήσεων:

- βοηθά να κατανοήσουμε την ύπαρξη και δεύτερης ή και τρίτης διαταραχής και
- αποκαλύπτει την επάρκεια του οργάνου που ευθύνεται για την αντιρρόπηση.

Σημειώνεται ωστόσο ότι η αντιρρόπηση δεν επαναφέρει ποτέ το pH στα φυσιολογικά επίπεδα, γι' αυτό αν αυτό βρίσκεται στην όξινη πλευρά, υποδηλώνει ότι η πρωτοπαθής διαταραχή είναι προς την πλευρά αυτή. Βέβαια η έλλειψη της αναμενόμενης αντιρρόπησης υποδηλώνει ότι υπάρχει και δεύτερη πρωτοπαθής διαταραχή, όμως:

- πρέπει να γνωρίζουμε πότε ακριβώς άρχισε η οξεοβασική διαταραχή (αν δεν το γνωρίζουμε δε μπορούμε λ.χ. σε αναπνευστικές διαταραχές να αποφανθούμε αν η αντιρρόπηση είναι η αναμενόμενη κι αν συνυπάρχει και άλλη διαταραχή),

- πρέπει να γνωρίζουμε πότε αναμένεται η ολοκλήρωση της αντιρρόπησης (βοηθά να κατανοήσουμε αν η διαταραχή είναι απλή ή μικτή) και
- πρέπει να γνωρίζουμε ποια είναι τα όρια μέσα στα οποία κυμαίνεται (αν είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη τίθεται υποψία και δεύτερης διαταραχής, λ.χ. $\text{PaCO}_2 > 15 \text{ mmHg}$ σε μεταβολική οξέωση σημαίνει αδυναμία των πνευμόνων να μειώσουν την PaCO_2).

Φυσικά δεν πρέπει να προσπαθεί κανείς να υπολογίσει την αναμενόμενη PaCO_2 για μία πρωτοπαθή μεταβολική οξέωση, αν συνυπάρχει ταυτόχρονα και μία αναπνευστική διαταραχή ή αν $\text{HCO}_3^- > 24 \text{ mEq/L}$ (διότι λόγω του προβλήματος στους πνεύμονες δεν θα επιτευχθεί), ούτε και επί υπάρξεως μεταβολικής αλκάλωσης όταν συνυπάρχει και υποξαιμία μπορεί να διαπιστωθεί η αναμενόμενη αύξηση της PaCO_2 (διότι λόγω της υποξυγοναιμίας θα διεγερθεί η αναπνοή και θα μειωθεί αναγκαστικά η PaCO_2).

Σημειώνεται ότι η αντιρρόπηση επί μεταβολικής οξέωσης δεν μπορεί να είναι αρκετά ικανοποιητική διότι:

- η προοδευτική μείωση της PaCO_2 οδηγεί σε αύξηση του pH του ENY (μείωση έντασης διεγέρτη),
- η εργώδης αναπνοή οδηγεί σε κόπωση των αναπνευστικών μυών (παύση έντονης αναπνευστικής λειτουργίας) και
- μείωση του CO_2 οδηγεί σε μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης των HCO_3^- .

Το πέμπτο βήμα είναι η εκτίμηση του χάσματος των ανιόντων. Το χάσμα των ανιόντων αποτελεί τη διαφορά μεταξύ μετρούμενων κατιόντων και μετρούμενων ανιόντων και δίδεται από τη σχέση:

$$\text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 10 - 12 \text{ mEq/L}$$

Ο διαχωρισμός των οξεώσεων με βάση το χάσμα ανιόντων είναι ο καλύτερος κλινικός τρόπος ταξινόμησής τους (τις διαχωρίζει σ' εκείνες με αυξημένο χάσμα και στις υπερχλωραιμικές). Αυτό που έχει όμως ιδιαίτερη σημασία είναι να γνωρίζουμε ότι η αύξηση του χάσματος των ανιόντων συνοδεύεται από ίση μείωση των HCO_3^- . Οι μνημοτεχνικές λέξεις που χρησιμοποιούνται για να θυμόμαστε ποιες είναι οι μεταβολικές οξεώσεις με χάσμα είναι: MUDPILES, KUSMAUL, MUDPILERS, AT MUDPILES (όπου M=μεθανόλη, U=ουραιμία, D=διαβήτης, P=παραλαδεΰδη, φενφορ-

μίνη, E=αιθυλενογλυκόλη, S=σαλικυλικά, K=κετοξέωση, L=γαλακτικά, R=ραβδομύωση, T=τολουένιο) και GOLD MARK (Glucols, Oxoproline, -lactate, D-Lactate, Methanol, Aspirin, Renal failure, Ketoacidosis). Οι αντίστοιχες υπερχλωραιμικές είναι: γαστρεντερικές απώλειες HCO_3^- , νεφρικές απώλειες HCO_3^- , νεφρικές δυσλειτουργίες (XNN, ΝΣΟ) και εξωγενής λήψη (NH_4Cl , αμινοξέα). Η μνημονοτεχνική φράση που περιλαμβάνει τις διαταραχές αυτές είναι USED CAR (U=ορητηρο-σιγμοειδοστομία, S=φίστουλα-συρίγγιο λεπτού εντέρου, E=πλεονάζον χλώριο, D=διάρροια, C=αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, A=ανεπάρκεια επινεφριδίων, R=νεφρο-σωληναριακή οξέωση).

Βέβαια όταν υπολογίζεται το χάσμα των ανιόντων, πρέπει να εκτιμώνται παράλληλα και τα επίπεδα της λευκωματίνης του ορού, η οποία το επηρεάζει σημαντικά. Για κάθε 1 gr/dl μείωσης της λευκωματίνης του ορού κάτω από τα 4,5 gr/dl, διαπιστώνεται μείωση στο χάσμα των ανιόντων κατά 2,5 mEq/L. Η συχνότερη όλων είναι οι διάρροιες.

Οι οξέώσεις με αυξημένο χάσμα διαχωρίζονται σε δύο ομάδες, ανάλογα με το αν έχουν ή όχι αυξημένο ωσμωτικό χάσμα, το οποίο δίδεται από τη σχέση:

$$\text{Ωσμωτικό χάσμα} = \text{Μετρούμενη } \Omega\text{Π} - \text{Υπολογιζόμενη } \Omega\text{Π}$$

Όταν είναι αυξημένο μπορεί αυτό να οφείλεται μόνο σε μεταβολική οξέωση από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη (η λήψη ισοπροπανόλης, αιθανόλης, μαννιτόλης, γλυκίνης και η σοβαρή υπερλευκωματιναιμία και υπερλιπιδαιμία αυξάνουν το ωσμωτικό χάσμα, αλλά δεν προκαλούν μεταβολική οξέωση). Η σημασία προσδιορισμού του ωσμωτικού χάσματος έγκειται στο γεγονός ότι όταν διαπιστώνεται αυξημένο πρέπει άμεσα να αναστέλλεται ο μεταβολισμός της υπεύθυνης ουσίας (μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη) με οινόπνευμα ή φομεπιζόλη, έτσι ώστε στη συνέχεια να δίδεται χρόνος να απομακρυνθεί η τοξική ουσία, η οποία στην ουσία δεν βλάπτει η ίδια, αλλά οι μεταβολίτες της (οξαλικό για την αιθυλενογλυκόλη και φορμικό για την μεθανόλη).

Όσο αφορά το χάσμα των ανιόντων των ούρων βοηθά να κατανοήσουμε αν οι νεφροί οξινοποιούν ή όχι. Αν είναι ίσο με αρνητικό αριθμό, τότε οξινοποιούν και αν είναι ίσο με θετικό σίγουρα δεν οξινοποιούν. Δίδεται από τη σχέση:

$$\text{ΧΑ ούρων} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{Cl}^-$$

Αυτό σημαίνει ότι το χλώριο πρέπει πάντοτε να είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα του Na^+ και K^+ για να οξινοποιεί ο νεφρός, δηλαδή με άλλα λόγια σημαίνει ότι μέσα στα ούρα φυσιολογικά πρέπει να υπάρχει κάποιο κατιόν, το οποίο είναι μη μετρήσιμο και το οποίο δείχνει τη λειτουργία των νεφρών (NH_4^+). Βέβαια σε ασθενείς που θεραπεύονται με πενικιλίνη (είναι αρνητικά φορτισμένο μόριο), σε παρουσία στα ούρα μεγάλων ποσοτήτων β-υδροξυβουτυρικού οξέος (κετοξέωση) ή σαλικυλικών, σε παρουσία λοίμωξης του ουροποιητικού από μικρόβια που διασπούν την ουρία (πρωτέας), οπότε παράγεται NH_4^+ και σε υπογκαιμία, το χάσμα των ανιόντων των ούρων είναι παραπλανητικά χαμηλό.

Το ίδιο χρήσιμο είναι και το ωσμωτικό χάσμα των ούρων. Το μισό της διαφοράς μεταξύ μετρούμενου ωσμωτικού χάσματος ούρων και υπολογιζόμενου αποδίδεται κυρίως στο NH_4^+ .

Μία άλλη παράμετρος που επίσης χρησιμοποιείται είναι και το δέλτα χάσμα (στις περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένο χάσμα ανιόντων). Δείχνει αν συνυπάρχει κι άλλη διαταραχή εκτός από τη μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα (υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση ή μεταβολική αλκάλωση) και δίδεται από τη σχέση:

$$\text{Δέλτα χάσμα} = \text{Na}^+ - \text{Cl}^- - 39$$

Όταν η σχέση αυτή είναι $>+10$ (ή $+6$) τότε συνυπάρχει και μεταβολική αλκάλωση και όταν είναι <-10 (ή -6), συνυπάρχει και υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Το δέλτα χάσμα βέβαια δίδεται και από την έννοια των προϋπαρχόντων διττανθρακικών (αυτά δηλαδή που προκύπτουν αν στα διττανθρακικά του ασθενούς προστεθεί η μεταβολή του χάσματος των ανιόντων:

Προϋπάρχοντα $\text{HCO}_3^- = \text{Διαφορά χάσματος ανιόντων} + \text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς}$

Το ιστορικό επίσης δίνει πολύ χρήσιμες πληροφορίες. Πολλές μάλιστα διαγνώσεις μικτών διαταραχών τίθενται από το ιστορικό του ασθενούς (Εικ. 18). Δεν επιτρέπεται να γίνεται καμία ερμηνεία αερίων αίματος χωρίς να είναι γνωστό το ιστορικό του ασθενούς. Βλέπουμε πάντοτε τον ασθενή.

| | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Υπογκαιμία, shock | Γαλακτική οξέωση |
| Διάρροια | Μεταβολική οξέωση |
| Εμετοί, ρινογαστρική αναρρόφηση | Μεταβολική αλκάλωση |
| Διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά | Μεταβολική αλκάλωση |
| Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια | Μεταβολική οξέωση |
| Σακχαρώδης διαβήτης | Διαβητική κετοξέωση |
| Ηπατικό κώμα, σήψη | Αναπνευστική αλκάλωση |
| Εγκυμοσύνη | Αναπνευστική αλκάλωση |
| Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια | Αναπνευστική οξέωση |

Εικόνα 18: Συμβολή του ιστορικού στη διάγνωση των οξεοβασικών διαταραχών

Βεβαίως και οι ηλεκτρολύτες βοηθούν διαγνωστικά στις οξεοβασικές διαταραχές. Έτσι μία ηλεκτρολυτική διαταραχή είναι συχνά το πρώτο εργαστηριακό εύρημα μιας οξεοβασικής διαταραχής. Η παρουσία λ.χ. υποχλωραιμίας και υποκαλιαιμίας υποδηλώνουν την ύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης. Η παρουσία υπερχλωραιμίας υποδηλώνει την ύπαρξη μεταβολικής οξέωσης. Ενώ η υπερφωσφαταιμία συνοδεύει τη μεταβολική οξέωση και η υποφωσφαταιμία τη μεταβολική αλκάλωση.

Τέλος σε μεταβολική οξέωση με χαμηλό νάτριο και κάλιο ούρων, η αιτία είναι οι διαρροϊκές κενώσεις και το υψηλό νάτριο και κάλιο των ούρων δείχνει ότι η αιτία είναι μία ΝΣΟ (I και II). Ακόμη, το υψηλό νάτριο ούρων με χαμηλό κάλιο δείχνει ότι υπάρχει υποαλδοστερονισμός (μεταβολική αλκάλωση).

Στα πλαίσια των ούρων αν υπάρχει μεταβολική οξέωση, επιβάλλεται έλεγχος του pH τους. Αν αυτό είναι $> 6,0$ και υπάρχει οξέωση σημαίνει ότι ευθύνεται μία νεφροσωληνιακή οξέωση. Αν το pH των ούρων είναι $> 6,0$ υποδηλώνει νεφρική αιτία μεταβολικής οξέωσης και αν το pH των ούρων είναι $< 6,0$ υποδηλώνει γαστρεντερικές απώλειες HCO_3^- . Όμως αν το pH ούρων είναι $< 6,0$ μπορεί να υπάρχει χρόνια υπερκαλιαμία (μείωση παραγωγής NH_3 , οπότε δεσμεύονται μικρές ποσότητες H^+ των ούρων).

Συμπεραίνεται ότι δεν πρέπει να πανικοβάλλεστε, αλλά να αναγνωρίζετε την πρωτοπαθή διαταραχή (ακόμη κι αν είναι προφανής) και να χτίζετε

πάνω σ' αυτή. Όταν απαντήσετε στο ερώτημα που αφορά την αντιρρόπηση, συχνά αποκαλύπτεται και η δεύτερη διαταραχή. Όταν υπολογίσετε το δέλτα χάσμα (όπου υπάρχει μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα), αποκαλύπτεται και η τρίτη διαταραχή! Τελικά έτσι σιγά-σιγά θα γίνουν κατανοητές οι οξεοβασικές διαταραχές του κάθε ασθενούς.

3.1. Μικτές διαταραχές

Μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είναι η ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων απλών διαταραχών, με μεταβολή της οξύτητας του αίματος προς:

- την ίδια κατεύθυνση
- αντίθετες κατευθύνσεις

Σ' αυτές συμπεριλαμβάνονται και οι περιπτώσεις όπου υπάρχουν δύο ή περισσότεροι τύποι, ως προς την παθογένεια ή τη χρονική εξέλιξη, μιας απλής διαταραχής. Έτσι μπορεί να είναι δύο ή περισσότερες απλές διαταραχές με συνεργική (λ.χ. μεταβολική οξέωση και αναπνευστική οξέωση) ή ανταγωνιστική δράση (λ.χ. μεταβολική οξέωση και αναπνευστική αλκάλωση) στο pH. Μπορεί επίσης να είναι δύο ή περισσότερες απλές διαταραχές που έχουν όμως διαφορετική χρονική εξέλιξη (λ.χ. οξεία σε έδαφος χρόνιας αναπνευστική οξέωση) ή παθοφυσιολογία (λ.χ. υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση μαζί με μεταβολική οξέωση αυξημένου χάσματος ανιόντων) ή και συνδυασμός αυτών. Διαπιστώνονται συχνότερα σε βαριά πάσχοντες ασθενών των ΜΕΘ, όπου συχνότερος όλων είναι ο συνδυασμός μεταβολικής οξέωσης με αναπνευστική αλκάλωση (25%).

Πολύ σημαντικό ρόλο στη διάγνωση των μικτών οξεοβασικών διαταραχών παίζει το ιστορικό του ασθενούς, το οποίο συνήθως δείχνει την οξεοβασική διαταραχή που υπάρχει. Έτσι αν από αυτό αναμένεται οξεοβασική διαταραχή, τότε αυτή θεωρείται υπάρχουσα λ.χ. καπνιστής με ΧΑΠ αναμένεται να έχει αναπνευστική οξέωση, ενώ ασθενής με ταχύπνοια έχει οπωσδήποτε αναπνευστική αλκάλωση. Φυσικά δεν επιτρέπεται να γίνεται καμία ερμηνεία αερίων αίματος χωρίς να είναι γνωστό το ιστορικό του ασθενούς.

Βέβαια βοηθά διαγνωστικά και η υπάρχουσα κλινική εικόνα. Έτσι η ύπαρξη κυάνωσης θέτει υπόνοιες αναπνευστικής οξέωσης, ίκτερου, αναπνευστικής αλκάλωσης, υψηλού πυρετού αναπνευστικής αλκάλωσης, ρινογαστρικού καθετήρα μεταβολικής αλκάλωσης και θετικού σημείου

Trousseau αλκαλαιμίας.

Ειδικότερα μικτή αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική οξέωση υπάρχει σε υπερδοσολογία σαλικυλικών, σήψη και ηπατική ανεπάρκεια, ενώ μικτή αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση υπάρχει σε ΧΑΠ με υπερβολική χρήση διουρητικών, ηπατική ανεπάρκεια και χρήση διουρητικών και σε υπεραερισμός σε ασθενή με ΧΑΠ. Μικτή αναπνευστική οξέωση και μεταβολική οξέωση διαπιστώνεται σε καρδιο-αναπνευστική ανακοπή και σε πολυοργανική ανεπάρκεια, ενώ μικτή μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και μεταβολική αλκάλωση σε νεφρική ανεπάρκεια και εμέτους και σε διαβητική κετοξέωση και εμέτους.

Η εκτίμηση της αντιρρόπησης θέτει πολύ εύκολα την υπόνοια της παρουσίας μικτής διαταραχής. Έτσι σε ανεπαρκή αντιρρόπηση μπορεί να ευθύνονται ο μικρός χρόνος που μεσολάβησε από την εγκατάσταση της πρωτοπαθούς διαταραχής, η ανεπάρκεια (αδυναμία) του οργάνου που αντιρροπεί, αλλά και μία πρόσθετη βλάβη που δεν επιτρέπει την πλήρη αντιρρόπηση. Φυσικά είναι άσκοπη η προσπάθεια υπολογισμού της αναμενόμενης PaCO_2 σε μία πρωτοπαθή μεταβολική οξέωση, αν συνυπάρχει ταυτόχρονα και μία αναπνευστική διαταραχή ή αν $\text{HCO}_3^- > 24 \text{ mEq/L}$, όπως επίσης επί υπάρξεως μεταβολικής αλκάλωσης όταν συνυπάρχει και υποξαιμία, οπότε δεν διαπιστώνεται η αναμενόμενη αύξηση της PaCO_2 .

Σημαντική και καθοριστική στη διάγνωση των μικτών διαταραχών είναι και η εκτίμηση των χασμάτων (χρειάζεται προσοχή κατά την εκτίμηση του χάσματος των ανιόντων και στα επίπεδα της λευκωματίνης του ορού). Ο διαχωρισμός των οξεώσεων με βάση το χάσμα ανιόντων είναι ο καλύτερος κλινικός τρόπος ταξινόμησής τους. Έτσι επί υπάρξεως μεταβολικής οξέωσης η εκτίμηση του δέλτα χάσματος βοηθά στην αποκάλυψη και δεύτερης διαταραχής (υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης ή μεταβολικής αλκάλωσης (αντί αυτού μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα προϋπάρχοντα διπτανθρακικά, δηλαδή τα υπάρχοντα συν η αύξηση του χάσματος των ανιόντων). Το χάσμα ανιόντων των ούρων αποκαλύπτει την ικανότητα των νεφρών να οξινοποιούν, ενώ το ωσμωτικό χάσμα θέτει τη διάγνωση ειδικών μεταβολικών οξεώσεων με αυξημένο χάσμα ανιόντων (από αιθυλενογλυκόλη ή από μεθανόλη).

Στις μικτές διαταραχές μπορεί να βοηθήσουν έμμεσα και άλλα εργαστηριακά, όπως οι ηλεκτρολύτες, το σάκχαρο, κρεατινίνη κ.ά. Έτσι η αυξημένη κρεατινίνη θέτει υπόνοιες για ύπαρξη μεταβολικής οξέωσης, το αυξημέ-

νο σάκχαρο για κετοξέωση, η υποκαλιαιμία για μεταβολική αλκάλωση, η υπερκαλιαιμία για μεταβολική οξέωση, η θετική καλλιέργεια αίματος για αναπνευστική αλκάλωση και η παθολογική σπιρομέτρηση για αναπνευστική οξέωση.

Ειδικότερα μία ηλεκτρολυτική διαταραχή είναι συχνά το πρώτο εργαστηριακό εύρημα μιας οξεοβασικής διαταραχής. Έτσι η παρουσία υποχλωραιμίας και υποκαλιαιμίας υποδηλώνουν την ύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης, η παρουσία υπερχλωραιμίας υποδηλώνει μεταβολική οξέωση και η παρουσία υπερφωσφαταιμίας συνοδεύει τη μεταβολική οξέωση και η υποφωσφαταιμία τη μεταβολική αλκάλωση.

Τελικά από τα αέρια αίματος διαπιστώνεται σχετικά εύκολα η παρουσία ή μη οξεοβασικής διαταραχής (όχι βέβαια πάντοτε). Όσο σοβαρότερη είναι μία οξεοβασική διαταραχή, τόσο πιθανότερο είναι να συνοδεύεται και από μία δεύτερη. Βεβαίως υπάρχει μικτή οξεοβασική διαταραχή όταν η μεταβολή των διττανθρακικών δεν είναι ίση με τη μεταβολή του χάσματος των ανιόντων. Γνωρίζοντας ότι η μεταβολή του pH οφείλεται πάντοτε τουλάχιστον σ' ένα από τα δύο συστήματα (αναπνευστικό/μεταβολικό), είναι απίθανο το pH να είναι όξινο, όταν τόσο η αναπνευστική, όσο και η μεταβολική παράμετρος βρίσκονται προς την αλκαλική πλευρά.

Είναι βασικό να γνωρίζουμε ότι η αντιρρόπηση ποτέ δεν επαναφέρει το pH στα φυσιολογικά επίπεδα (εκτός από την χρόνια αναπνευστική αλκάλωση). Αν συμβαίνει κάτι τέτοιο υπάρχει μικτή διαταραχή. Και βέβαια σε μία απλή οξεοβασική διαταραχή πρέπει να υπάρχει η αναμενόμενη αντιρρόπηση (αν δεν υπάρχει, ενώ δόθηκε ο κατάλληλος χρόνος, πρόκειται περί μικτής).

Πρέπει λοιπόν να υποπτεύεται κανείς μικτή οξεοβασική διαταραχή όταν:

- η μεταβολή των HCO_3^- δεν είναι ίση με τη μεταβολή του ΧΑ,
- τα HCO_3^- είναι φυσιολογικά με αυξημένο pH,
- τα HCO_3^- είναι φυσιολογικά με μειωμένο pH,
- η PaCO_2 και τα HCO_3^- έχουν μεταβληθεί προς αντίθετη κατεύθυνση και
- το pH είναι φυσιολογικό και παράλληλα είναι παθολογικά, τόσο τα HCO_3^- όσο και η PaCO_2 .

Αποτελεί κανόνα σε μία απλή υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, η αύξηση του Cl^- πρέπει να ισούται με τη μείωση των HCO_3^- . Αν δεν συμβαίνει αυτό πρέπει να υπάρχει μικτή διαταραχή. Και αν το pH ή τα HCO_3^- είναι

υψηλότερα ή χαμηλότερα απ' ό,τι αναμένεται για τη μεταβολή της PaCO_2 , ο ασθενής έχει πιθανότατα και μία μεταβολική οξεοβασική διαταραχή.

Το φυσιολογικό pH σημαίνει δύο πράγματα, ότι δεν υπάρχει οξεοβασική διαταραχή ή ότι υπάρχει μικτή. Υπάρχει οξεοβασική διαταραχή αν το pH είναι φυσιολογικό και τα HCO_3^- αυξημένα ή όταν τα HCO_3^- είναι φυσιολογικά με αυξημένο χάσμα ανιόντων, όπως επίσης αν το pH είναι φυσιολογικό και τα HCO_3^- είναι φυσιολογικά με μειωμένο χάσμα ανιόντων. Τέλος μπορεί να συνυπάρχουν δύο αντίθετης κατεύθυνσης οξεοβασικές διαταραχές, που οδηγούν σε φυσιολογικό pH.

Η θεραπεία των μικτών οξεοβασικών διαταραχών επιτυγχάνεται με ταυτόχρονη αντιμετώπιση των υφιστάμενων διαταραχών. Έτσι σε αλκαλαιμία στόχος είναι η ελάττωση του pH αίματος $< 7,5$. Ειδικότερα σε διασωληνωμένο ασθενή απαιτείται ρύθμιση του αερισμού, σε μεταβολική αλκάλωση με ένδεια ηλεκτρολυτών επιβάλλεται η χορήγηση NaCl και KCl (προσοχή σε χρόνια υπονατριαιμία, από τις περαιτέρω απώλειες καλίου κατά τη νεφρική αποβολή των HCO_3^-). Σε γαστρική παροχέτευση χορήγηση αναστολέων της αντλίας H^+ , ενώ σε κατακράτηση NaHCO_3 , σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να χρειαστεί αιμοκάθαρση με διάλυμα χαμηλό σε HCO_3^- .

Σε μικτές οξεοβασικές διαταραχές, η εντόπιση και η αντιμετώπιση της μιας μόνο από αυτές, συχνά αναδεικνύει τη δεύτερη. Αν γίνει προσπάθεια αντιμετώπισης μόνο της μεταβολικής αλκάλωσης με χορήγηση NaCl , θα αποκαλυφθεί η οξυαιμία από τη συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση. Απαιτείται η συγχορήγηση και NaHCO_3 για αναπλήρωση του ελλείμματος HCO_3^- .

4. Βιβλιογραφία

1. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998; 24(4): 378-398.
2. Adams BD, Bonzani TA, Hunter CJ. The anion gap does not accurately screen for lactic acidosis in emergency department patients. *Emerg Med J* 2006; 23(3): 179-182.
3. Adrogue HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009; 76: 1239-1247.

4. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998; 338(2): 107-112.
5. Ayers P, Warrington L. Diagnosis and treatment of simple acid-base disorders. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 122-127.
6. Balakrishnan S, Gopalakrishnan M, Alagesan M, Sankaranarayanan Prasash E. What is the ultimate goal in acid-base regulation? *Adv Physiol Educ* 2007; 31: 51-54.
7. Brown T, Gwinnutt C, Wardle T. A simple guide to blood gas analysis. *BMJ Publishing Group*, 1997.
8. Γεωργουλίδου Α, Μπακαλούδης Α, Ντέμκα Α και συν. Βαριά μεταβολική αλκάλωση σε ασθενή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια από λήψη σόδας και εμέτους. *Ελληνική Νεφρολογία* 2014; 26: 37-44.
9. Cibulka R, Racek J. Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. *Physiol Res* 2007; 56: 697-705.
10. Eccles R. *Electrolytes body fluids and acid base balance*. Edward Arnold, London, 1993.
11. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 38-54.
12. Englehart MS, Schreiber MA. Measurement of acid-base resuscitation endpoints: lactate, base deficit, bicarbonate, or what? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 569-574
13. Figge J, Jabor A, Kazda A, et al. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26(1): 807-1810.
14. Fletcher S, Dhrampal A. Acid-base balance and arterial blood gas analysis. *Surgery* 2003; 21(3): 61-65.
15. Ghos AK. Diagnosing acid-base disorders. *JAPI* 2006; 54: 720-724.
16. Gurthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Ann Rev Nutrition* 1995; 15: 133-159
17. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: another commentary. *Crit Care Med* 2005; 33: 2420-2422.
18. Halpenin ML, Goldstein MB. Acid-base physiology. In: *Fluid, electrolyte and acid-base emergencies*, eds. Halpenin ML, Goldstein MB, WB Saunders Company, Philadelphia 1988; p.p. 2-39.
19. Halperin M, Kamel K, Goldstein M. *Fluid, electrolyte and acid-base physiology, a problem base approach* 4th Edition, 2010.

20. Hamm L, Simon EE. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. *Am J Physiol* 1987; 253: F595-F605.

21. Heitz U, Horne M. Eds. Fluid, electrolyte and acid-base balance. Elsevier Mosby, 5th Edition, 2005.

22. Holmes O. Human acid-base physiology: a student text, London, Chapman & Hall Medical, 1993.

23. Jameson J, Loscalzo J. Harrison's nephrology and acid-base disorders. McGraw-Hill, New York, 2nd Edition, 2012.

24. Kalogiannidou E, Passadakis P, Panagoutsos S, Mavromatidis K, Vargemezis V. Effects of parenteral infusion of amino acid solutions in acid-base balance in patients with advanced chronic renal failure. *Nephrology & Therapeutics* 2011; S3 (<http://dx.doi.org/10.4172/2161-0959.S3-004>).

25. Kalogiannidou I, Tersi M, Sivridis D, Sotirakopoulos N, Mavromatidis K. Severe metabolic alkalosis in hemodialysed patients. *SJKDT* 2012; 23(1): 58-62.

26. Καλογιαννίδου Ε, Τσίσιος Τ, Τέρση Μ, Σιβρίδης Δ, Σωτηρακόπουλος Ν, Μαυροματίδης Κ. Βαριά μεταβολική αλκάλωση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. *Ελληνική Νεφρολογία* 2009; 21: 247-251.

27. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 2000; 4: 6-14.

28. Kellum JA. Determinants of plasma acid-base balance. *Crit Care Clin* 2005; 21: 329-346.

29. Koeppen BM, Stanton BA. Renal physiology. Mosby Physiology Monograph Series, St Luis, 3rd Edition 2001.

30. Lote CJ. Principles of renal physiology. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 4th Edition 2000.

31. Louden JD, Roberts RR, Goodship TH. Acidosis and nutrition. *Kidney Int* 1999; 73(Suppl): S85-S88.

32. Martin L. All you really need to know to interpret arterial blood gases. Lippincott Williams & Wilkins, Second edition, Philadelphia, 1999.

33. Mavromatidou P, Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Skandalos I, Peiou M, Mavromatidis K. Acid-base disorders in patients with hypoproteinemia. *BANTAO J* 2006; 4: 99-103.

34. McNamara J, Worthley LIG. Acid-base balance: Part I. Physiology. *Critical Care Resuscitation* 2001; 3: 181-187.

35. Nitu M, Montgomery G, Eigen H. Acid-base disorders. *Pediatr Rev*

2011; 32; 240-251. DOI: 10.1542/pir.32-6-240.

36. Oakes D. Oakes ABG instructions guide. 2009.
37. Rastegar A. Mixed acid-base disorders. In: Acid-base disorders and their treatment, edited by: Gennari FJ, Adrouge HJ, Galla JH, Madias NE, Boca Raton, Taylor & Francis 2005, p.p. 681-696.
38. Reddi AS. Essentials of renal physiology, College Book Publishers, L.L.C., East Hanover, NJ 1999.
39. Reilly RF, Perazella MA. Instant access acid-base, fluids & electrolytes. McGraw-Hill, Lange, Boston, 2007.
40. Remer T. Influence of nutrition on acid-base balance. Eur J Nutr 2001; 40: 214-220.
41. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5th Edition, 2001.
42. Roudenko I, Tsiliras T, Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Mavromatidis K. The effect of intense passive apnea in the acid-base balance and serum electrolytes. Ren Fail 2003; 25: 545-551.
43. Sotirakopoulos N, Kalogiannidou I, Tersi M, Armentzioiou K, Sivridis D, Mavromatidis K. Acid-base and electrolyte disorders in patients with diabetes mellitus. SJKDT 2012; 23(1): 58-62.
44. Story D A, Poustie S, Bellomo R. Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion-gap, base-deficit, and strong-ion-gap. Anaesthesia 2002; 57: 1109 1114.
45. Sue DY, Vintch JRE. Respiratory failure. In: Bogard FS, Sue DY, Vintch JRE Current diagnosis and treatment in critical care, 3rd edition McGraw Hill, 2008: 247-313.
46. Thomson WST, Adams JF, Cowan RA. Clinical acid-base balance. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo, 1997.
47. Wood LDH. The pathophysiology and differential diagnosis of acute respiratory failure. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH, eds. Principles of Critical Care, New York, Mc-Graw Hill, 2005: 417-426.
48. Yucha C. Renal regulation of acid-base balance. Nephrol Nurs J 2004; 31(2).

Ερωτήσεις

1. Ασθενής με pH 7,40, HCO_3^- =24 mEq/L και PaCO_2 =40 mmHg έχει μία, δύο ή πάνω από δύο ή καμία οξεοβασικές διαταραχές;

- α) Μία;
- β) Καμία;
- γ) Δύο ή >2;

2. Ασθενής με φυσιολογικά HCO_3^- και $\text{pH}<7,3$ ποιές διαταραχές μπορεί να έχει;

- α) Μεταβολική οξέωση;
- β) Μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Σίγουρα μεταβολική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση;

3. Πως αντιμετωπίζεται μία μικτή αναπνευστική και μεταβολική οξεοβασική διαταραχή;

- α) Πρώτα αντιμετωπίζεται η οξέωση επειδή είναι πιο σοβαρή;
- β) Πρώτα αντιμετωπίζεται η αλκάλωση διότι συνοδεύεται από αρρυθμίες που είναι επικίνδυνες;
- γ) Αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα, ειδάλλως υπάρχει κίνδυνος το pH να μετακινηθεί σε επικίνδυνα επίπεδα;

4. Τι είναι αυτό που επηρεάζει την PaO_2 σε μεγάλο υψόμετρο;

- α) Η περιεκτικότητα του αέρα σε O_2 στο σημείο με το μεγάλο ύψος;
- β) Η βαρομετρική πίεση στο ύψος αυτό;
- γ) Τα α και β;

5. Γιατί το χάσμα ανιόντων των ούρων φυσιολογικά έχει αρνητικό πρόσημο;

- α) Διότι οξινοποιούν οι νεφροί και άρα θα πρέπει εκτός από το νάτριο, το κάλιο και το χλώριο να περιέχουν και αμμώνιο;
- β) Διότι τα ούρα περιέχουν λιγότερα ελεύθερα H^+ ;
- γ) Διότι τα ούρα περιέχουν ρίζες SO_4^{2-} και PO_4^{3-} ;

Απαντήσεις

1. γ
2. γ
3. γ
4. β
5. α

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ

| | |
|--------------------------------------|--|
| [K ⁺] | Συγκέντρωση του καλίου K ⁺ πλάσματος |
| √RR | Τετραγωνική ρίζα του διαστήματος |
| 1,25(OH) ₂ D ₃ | Βιταμίνη D |
| 11β-HSD ₂ | 11β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση τύπου 2 |
| 20-HEETE | 20-υδροξυεικοσατετρανοϊκό |
| AASLD | American association for the study of liver diseases |
| ADH | Αντιδιουρητική ορμόνη ή αργινίνη βαζοπρεσσίνη |
| ADP | Διφωσφορική αδενοσίνη |
| AH | Associated weak acids |
| AHF | Acute heart failure |
| ALD | Aldosterone |
| ALDO | Αλδοστερόνη |
| Ang-II | Αγγιοτενσίνη-II |
| ANP | Κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο |
| APACHE | Acute physiology and chronic health evaluation |
| APS-1 | Αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο-1 |
| AQP2 | Υδατοπορίνη-2 |
| ARB | Αναστολέας υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II |
| ARDS | Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων |
| ARNi | Angiotensin-neprilysin inhibitors |
| A- | Associated weak acids |
| A _{TOT} | Total weak acid concentration, ολική συγκέντρωση ασθενών οξέων |
| ATP | Τριφωσφορική αδενοσίνη |
| a-v O ₂ | Αρτηριοφλεβική διαφορά O ₂ |
| AVP | Αργινίνη βαζοπρεσσίνη |
| BGP | Bone GLA protein |
| BMP2 | Bone morphogenetic protein 2 |
| BMP7 | Bone morphogenetic protein 7 |
| BNP | Brain natriuretic peptide |
| Ca | Ασβέστιο |
| CA | Καρβονική ανυδράση |
| Ca ²⁺ | Ιονισμένο ασβέστιο |
| cAMP | Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη |
| CaR | Calcium sensing receptor |

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

| | |
|-----------------|--|
| CARRESS-HF | Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure |
| CBF | Εγκεφαλική ροή αίματος |
| CDI | Central diabetes insipidus |
| CICR | Calcium Induced Calcium release |
| Cl ⁻ | Χλώριο |
| CLICK | Chlorthalidone in advanced CKD |
| CLMD | Chronic latent magnesium deficit |
| CONFESS-HF | Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure |
| COX1 | Κυκλοξυγενάση 1 |
| COX2 | Κυκλοξυγενάσης 2 |
| CRH | Κορτικοτροπίνη |
| CSWS | Cerebral salt wasting syndrome |
| CVVH | Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση |
| D ₃ | Χοληκαλσιφερόλη |
| DsW | Dextrose in water |
| DAD | Καθυστερημένη μετεκπόλωση |
| dDAVP | Οξική δεσμοπρεσσίνη |
| DOSE | Diuretic optimization strategies evaluation |
| EAD | Πρώιμη μετεκπόλωση |
| EASL | European association for the study of the liver |
| ECV | Εξωαγγειακός όγκος |
| EGF | Epidermal growth factor |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate |
| EGFR | Υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα |
| EMA | European medicines agency |
| ENaC | Επιθηλιακά κανάλια νατρίου |
| eNOS | Συνθάσης νιτρικού οξειδίου |
| ERA-EDTA | Ευρωπαϊκή εταιρεία νεφρολογίας, εξωνεφρικής κάθαρσης και μεταμόσχευσης |
| ERBP | Ευρωπαϊκές οδηγίες κλινικής πρακτικής στη νεφρολογία |
| ESC | European society of cardiology |
| ESE | Ευρωπαϊκή εταιρεία ενδοκρινολογίας |
| ESICM | Ευρωπαϊκή εταιρεία εντατικής θεραπείας |
| ESLD | Ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου |
| FDA | Food and drug administration |

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

| | |
|-------------------------------|---|
| FEMg | Κλασματική απέκκριση μαγνησίου |
| FEUA | Fractional excretion of uric acid |
| FGF-23 | Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 |
| FHHNC type I | Οικογενής υπομαγνησισαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση τύπου I |
| GFR | Glomerular filtration rate, Ρυθμός σπειραματικής διήθησης |
| GH | Αυξητική ορμόνη |
| HCO ₃ ⁻ | Διτανθρακικά |
| HCTZ | Υδροχλωροθειαζίδη |
| HF _r EF | Heart failure reduced ejection fraction |
| HF _p EF | Heart failure preserved ejection fraction |
| HF _{mr} EF | Heart failure midrange ejection fraction |
| HNE | Hyponatremic encephalopathy |
| HF | Heart failure |
| HR | Hazards ratio |
| HSH | Υπομαγνησισαιμία με δευτεροπαθή υπασβεστιαμία |
| ICV | Ενδαγγειακός όγκος |
| IDWG | Αύξηση σωματικού βάρους μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης |
| IGF1 | Αυξητικός παράγοντας που μοιάζει στην ινσουλίνη 1 |
| IMCT | Inner medullary collecting duct |
| ISE | Ιοντοεπιλεκτικό ηλεκτρόδιο |
| JGA | Παρασπειραματική συσκευή |
| K ⁺ | Κάλιο |
| LAFB | Left anterior fascicular block |
| LBBB | Left bundle branch block |
| LDH | Γαλακτική αφυδρογονάση |
| LR | Lactated ringer's |
| LVEF | Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας |
| MALPINES | Microbes-Autocrine-Luminal-Paracrine-Immune-Neural-Endocrine-Signals |
| Matrix GLA protein | Πρωτεΐνης MGP |
| MCU | Mitochondrial calcium uniporter |
| MDMA | 3, 4-μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη |
| MELD | Model for end-stage liver disease, Μοντέλο για ηπατική νόσο τελικού σταδίου |
| Mg ²⁺ | Μαγνήσιο |

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

| | |
|---|--|
| mPTP | Mitochondrial permeability transition pore |
| MR | Υποδοχέας αλατοκορτικοειδών |
| MRAs | Ανταγωνιστές του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών |
| Na ⁺ | Νάτριο |
| NaHCO ₃ | Διπτανθρακικό νάτριο |
| Na ⁺ -K ⁺ -ATPάση | Na ⁺ -K ⁺ -Adenosine TriPhosphatase |
| NaPi-IIb | Τύπου II συμμεταφορέας Na ⁺ -Pi |
| NCC | Sodium chloride cotransporter |
| NCX | Αντιμεταφορέας Na ⁺ -Ca ²⁺ |
| Nedd4-2 | Neural precursor cell-expressed, developmentally downregulated 4-2 |
| NHERF1 | Αντιμεταφορέας Na ⁺ /H ⁺ |
| NIHSS σκορ | National institute of health stroke scale |
| NKCC2 | Συμμεταφορέας νατρίου/καλίου/χλωρίου |
| NO | Μονοξειδίο αζώτου |
| NOS | Συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου |
| NYHA | New York heart association |
| ODM | Osmotic demyelination syndrome |
| ODS | Osmotic demyelination syndrome |
| OR | Odds ratio |
| PAP | Positive airway pressure |
| PCWP | Pulmonary capillary wedge pressure |
| PDH | Πυρουβική δεϋδρογενάση |
| PGI ₂ | Προστακυκλίνη |
| PGs | Προσταγλανδίνες |
| PHP | Ψευδοϋπερπαραθυρεοειδισμός |
| Pi | Φωσφόρος |
| PMCA1b | Plasma membrane calcium-ATPase |
| polyPi | Ανόργανα πολυφωσφορικά πολυμερή |
| PTH | Παραθορμόνη |
| PTHR | Parathormone receptor |
| PVN | Paraventricular nucleus |
| RAAS | Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης |
| RBBB | Right bundle branch block |
| RBF | Νεφρική ροή αίματος |
| ROMK | Renal outer medullary K |
| RUNX2 | Runt-related transcription factor 2 |
| RyR | Ρυανοδίνη |

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

| | |
|------------------|--|
| SALT-1 | Study of ascending levels of tolvaptan in hyponatremia 1 |
| SBE | Standard base excess |
| SERCA type | Sarcoplasmic-endoplasmic type of calcium ATPases |
| SERCA | ΑΤΡάση του ΣΕΔ |
| Sgk1 | Serum glucocorticoid-regulated kinase 1 |
| SGLT-2 | Αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης/νατρίου τύπου 2 |
| SIADH | Syndrome inappropriate antidiuretic hormone secretion |
| SID | Strong Ion Difference, διαφορά ισχυρών ιόντων |
| SPS | Sodium polystyrene sulfonate |
| SZC | Sodium zirconium cyclosilicate |
| TBW | Total body weight |
| tCa | Ολικό ασβέστιο οργανισμού |
| TEMPO | Tolvaptan efficacy and safety in management of autosomal dominant polycystic kidney disease and its outcomes |
| THAM | Trometamol, tris-hydroxymethyl, aminomethane |
| TRPM6 | Transient receptor potential channel melastatin member-6 |
| TRPV5 | Transient Receptor Potential Vanillin 5 |
| TXA ₂ | Θρομβεξάνη A ₂ |
| UF | Υπερδιήθηση |
| V ₂ R | Υποδοχέας βαζοπρεσσίνης |
| VDR | Vitamin D receptor |
| VR | Vasopressin receptor |
| VRAs | Ανταγωνιστές των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης |
| XRP1 | Xenotropic and polytropic retroviral receptor 1 |
| ZS-9 | Sodium zirconium cyclosilicate |

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ

| | |
|----------------|--|
| ΑΑ | Αναπνευστική αλκάλωση |
| ΑΕΕ | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο |
| ΑΕΣ | Άπω εσπειραμένο σωληνάριο |
| ΑΕΦ | Αιματοεγκεφαλικός φραγμός |
| A-II | Αγγειοτενσίνη II |
| ΑΚ | Αιμοκάθαρση |
| α-ΜΕΑ | Αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης |
| αΜΕΑ | Αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης |
| ΑΟ | Αναπνευστική οξέωση |
| ΑΠΚ | Αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση |
| αΑΤ1 | Ανταγωνιστής υποδοχέων ΑΤ1 |
| ΒΕ | Base excess |
| ΓΕΣ | Γαστρεντερικός σωλήνας |
| ΔΑΟ | Δραστικός αρτηριακός όγκος |
| ΔΚΟ | Δραστικός κυκλοφορούν όγκος |
| ΔΟ | Διαλυμένες ουσίες |
| ΕΒ | Ειδικό βάρος ούρων |
| ΕΕΣ | Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο |
| ΕΞΚΥ | Εξωκυττάριος όγκος υγρών |
| Εξωκυτ V | Εξωκυττάριος όγκος |
| ΕΦ | Ενδοφλέβια |
| H ⁺ | Ιόντα υδρογόνου |
| ΗΚΓ/κά | Ηλεκτροκαρδιογραφικά |
| ΗΚΓ/κές | Ηλεκτροκαρδιογραφικές |
| ΗΚΓ/κή | Ηλεκτροκαρδιογραφική |
| ΗΚΓ/κών | Ηλεκτροκαρδιογραφικών |
| ΗΚΓ/μα | Ηλεκτροκαρδιογράφημα |
| ΗΚΓ/τος | Ηλεκτροκαρδιογραφήματος |
| ΗΠΑ | Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής |
| ΗΧΜΒ | Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους |
| ΚΑ | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| ΚΑΡΠΑ | Καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση |
| ΚΕ | Κλάσμα εξώθησης |
| ΚΝΣ | Κεντρικό νευρικό σύστημα |
| ΚΦΠ | Κεντρική φλεβική πίεση |

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

| | |
|-----------------|---|
| ΜΑ | Μεταβολική αλκάλωση |
| ΜΑΠ | Μέση αρτηριακή πίεση |
| ΜΕΑ | Ένζυμο μετατροπής αγγειοτενσίνης |
| ΜΕΘ | Μονάδες εντατικής θεραπείας |
| ΜΙΑ | Malnutrition, inflammation, atherosclerosis |
| ΜΟ | Μεταβολική οξέωση |
| ΜΣΑΦ | Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα |
| ΜΤΝ | Μονάδα τεχνητού νεφρού |
| ΝΗ ₃ | Αμμωνία |
| ΝΣΟ | Νεφρική σωληναριακή οξέωση |
| ΟΒΙ | Οξεοβασική ισορροπία |
| ΟΔ | Οστεοδυστροφία |
| ΟΔΝ | Οξεία διάμεση νεφρίτιδα |
| ΟΕΜ | Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου |
| ΟΝΒ | Οξεία νεφρική βλάβη |
| ΟΠΟ | Οξύ πνευμονικό οίδημα |
| ΠΚ | Περιτοναϊκή κάθαρση |
| ΠΟΥ | Παγκόσμιος οργανισμός υγείας |
| ΡΑΑ | Ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη |
| ΣΔ | Σακχαρώδης διαβήτης |
| ΣΕΔ | Σαρκοενδοπλασματικό δίκτυο |
| ΣΚΑ | Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια |
| ΣΝΣ | Συμπαθητικό νευρικό σύστημα |
| ΣΡΑ | Σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης |
| ΣΡΑΑ | Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης |
| ΣΦΠΚ | Συνεχής φορητής περιτοναϊκή κάθαρση |
| ΤΕΠ | Τμήμα επειγόντων περιστατικών |
| ΤΣΧΝΝ | Τελικό στάδιο ΧΝΝ |
| ΥΑ | Υπαραχνοειδής αιμορραγία |
| ΥΝΛ | Υπολειμματική νεφρική λειτουργία |
| ΧΑ | Χάσμα ανιόντων |
| ΧΑΠ | Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια |
| ΧΝΝ | Χρόνια νεφρική νόσος |
| ΩΧ | Ωσμωτικό χάσμα |

