

Συνδιοργάνωση:



Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
**Υγρών, Ηλεκτρολυτών  
& Οξεοβασικής Ισορροπίας**

8<sup>ο</sup> Σεμινάριο  
Διαταραχές ύδατος και νατρίου

**26 & 27 Σεπτεμβρίου 2014**

Συνεδριακό Κέντρο Ξενοδοχείου «Αρκάδια»

**Κομοτηνή**

Χορηγούνται 11 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης  
από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

**Βιβλίο Πρακτικών**

SHIRE

## **ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας  
26 & 27 Σεπτεμβρίου 2014  
Συνεδριακό Κέντρο Ξενοδοχείου «Αρκάδια»  
Κομοτηνή

**8<sup>ο</sup> Σεμινάριο:** Διαταραχές ύδατος και νατρίου

**Συνδιοργάνωση:**  
Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία  
Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν. Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα:

Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης

**Επιμέλεια έκδοσης: Κ. Μαυροματίδης**

Copyright

**Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση - Εκτύπωση AltaVista, 2310 283949

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

# Περιεχόμενα

Χαιρετισμός Οργανωτικής Επιτροπής ..... 9

Οργάνωση Σεμιναρίου ..... 10

Ομιλητές / Προεδρεία / Σχολιαστές ..... 11

## **Στρογγυλό τραπέζι I: Φυσιολογία ισοζυγίου του ύδατος**

Προεδρείο: **Χ. Ντιούδης, Χ. Κασίνας**

Η συμβολή του νεφρού στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος ..... 16

**Ε. Φράγκου**

Η σημασία της δίψας ως ρυθμιστή του ισοζυγίου του ύδατος ..... 31

**Ρ. Καλαϊτζίδης**

Κινητική του ύδατος και των ηλεκτρολυτών μεταξύ των  
διαμερισμάτων του οργανισμού ..... 48

**Π. Σαραφίδης**

Η προσαρμογή του εγκεφάλου σε διαταραχές του όγκου  
(υπέρταση), της ωσμωτικότητας και της αιμάτωσης (ΑΕΕ) ..... 73

**Μ. Σονικιάν**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Κ. Φουρτούνας**

# Περιεχόμενα

## **Στρογγυλό τραπέζι II: Παθοφυσιολογία του ισοζυγίου του ύδατος**

Προεδρείο: **Ν. Τσιάνας, Δ. Σταματιάδης**

Υπονατριαιμία: Μήπως αποτελεί κάτι παραπάνω από έναν απλό δείκτη σοβαρότητας της νόσου; ..... 114

**Δ. Πετράς**

Η νεφρική, ενδοκρινική και καρδιακή απάντηση στην υπογκαιμία ή την υπερογκαιμία ..... 119

**Χ. Μπαντής**

Προσέγγιση του ασθενούς με διαταραχές της ωσμωρρύθμισης ..... 141

**Κ. Αδαμίδης**

Ανεξήγητο και εντοπισμένο οίδημα (διάγνωση, διαφορική διάγνωση, θεραπεία) ..... 173

**Σ. Κατσούδας**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Κ.Χ. Σιαμόπουλος**

## **Στρογγυλό τραπέζι III: Διαταραχές ισοζυγίου του ύδατος σε ποικίλες καταστάσεις-I**

Προεδρείο: **Φ. Παπουλίδου, Φ. Χρηστίδου**

Ισοζύγιο νατρίου και ύδατος σε απρόσφορη έκκριση ADH (διάγνωση και θεραπεία της υπονατριαιμίας) ..... 186

**Α. Γεωργουλίδου**

Υπονατριαιμία σε νευρολογικούς και νευροχειρουργικούς ασθενείς (εκτός SIADH) ..... 201

**Σ. Μιχαήλ**

Διάγνωση και θεραπεία της υπονατριαιμίας των καρκινοπαθών ..... 219

**Ε. Μάνου**

Υπονατριαιμία σε προχωρημένη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια ..... 239

**Ν. Καπλάνης**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Ν. Αφεντάκης**

# Περιεχόμενα

## **Στρογγυλό τραπέζι IV: Διαταραχές ισοζυγίου του ύδατος σε ποικίλες καταστάσεις-II**

Προεδρείο: **Β. Βαργεμέζης, Ι. Γριβέας**

Διαταραχές του ισοζυγίου του νατρίου σε ασθενείς  
μετά από διουρηθρική προστατεκτομή ..... 260

**Γ. Κουτρούμπας**

Ισοζύγιο του νατρίου και του ύδατος στην κύηση ..... 273

**Χ. Πλέρος**

Διαταραχές στο ισοζυγίου του νατρίου στους αλκοολικούς ..... 287

**Μ. Θεοδωρίδης**

Ισοζύγιο του νατρίου και του ύδατος σε χειρουργικούς ασθενείς ..... 305

**Ε. Ντουνούση**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Π. Πασσαδάκης**

## **Στρογγυλό τραπέζι V: Διαταραχές ισοζυγίου του ύδατος σε ποικίλες καταστάσεις-III**

Προεδρείο: **Ν. Νικολακάκης, Θ. Αποστόλου**

Σχέση διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, καλίου και  
διττανθρακικών και η επίπτωσή τους στην υγεία μας

**Ν. Παπαγαλάνης**

Φάρμακα που σχετίζονται με διαταραχές του ισοζυγίου  
του νατρίου και του ύδατος ..... 326

**Ε. Μητσόπουλος**

Ο πνιγμός (κάθε αιτιολογίας) και οι διαταραχές του ύδατος  
και του νατρίου ..... 359

**Ε. Κασιμάτης**

Ποιος είναι ο καταλληλότερος ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας -  
Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας ..... 367

**Θ. Ελευθεριάδης**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Δ. Γούμενος**

# Περιεχόμενα

## **Στρογγυλό τραπέζι VI: Διαταραχές ισοζυγίου του ύδατος και νατρίου στη ΜΕΘ**

Προεδρείο: **Ν. Ζουμπαρίδης, Σ. Παναγούτσος**

Υπονατριαιμία και εγκεφαλικό οίδημα στη ΜΕΘ  
(αιτιολογία, αντιμετώπιση) ..... 386

### **Γ. Φιλντίσης**

Η υπο- και υπερογκαιμία στη ΜΕΘ  
(αίτια, διάγνωση, αντιμετώπιση) ..... 406

### **Α. Γαβαλά**

Πρόγνωση και αντιμετώπιση υπονατριαιμίας ασθενών της ΜΕΘ ..... 430

### **Δ. Λαγονίδης**

Νοσηρότητα και θνητότητα της υπονατριαιμίας της ΜΕΘ ..... 448

### **Β. Καραλή**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Γ. Μπαλτόπουλος**



## Χαιρετισμός

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο **8<sup>ο</sup> Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας** που διεξάγεται στις **26 & 27 Σεπτεμβρίου 2014** στο Συνεδριακό Κέντρο του Ξενοδοχείου «Αρκάδια» στην **Κομοτηνή**.

Το σεμινάριο που φέτος έχει ως θέμα **«Διαταραχές ύδατος και νατρίου»** συνδιοργανώνεται από την Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία και το Νεφρολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο» και είναι υπό την Αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

Το επιστημονικό πρόγραμμα περιλαμβάνει έξι θεματικά στρογγυλά τραπέζια όπου θα αναλυθούν σε βάθος θέματα σημαντικά αλλά και αμφιλεγόμενα, τα οποία θα συνδυαστούν με την παρουσίαση των σύγχρονων ερευνητικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών εξελίξεων με την κλινική εφαρμογή τους ενώ την Παρασκευή, 26 Σεπτεμβρίου 2014 και ώρα 10:00-14:00 θα προηγηθεί το Κλινικό Φροντιστήριο με θέμα την ανάλυση του ισοζυγίου του ύδατος και νατρίου για την καλύτερη ενημέρωση των νεότερων συναδέλφων.

Ευχαριστούμε για την παρουσία και την ενεργό συμμετοχή σας στο **8<sup>ο</sup> Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας**.

Με εκτίμηση  
Εκ μέρους της οργανωτικής επιτροπής

**Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**  
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος  
Γ.Ν. Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

## Συνδιοργάνωση



Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα:



Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης

## Οργανωτική Επιτροπή:

**Πρόεδρος:** Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

**Μέλη:** Νικόλαος Σωτηρακόπουλος  
Αναστασία Γεωργουλίδου  
Αθανάσιος Μπακαλούδης  
Αλεξάνδρα Ντέμκα  
Ιωάννης Παρόγλου  
Ιωάννης Χαντζής  
Δημήτριος Θεμελίδης  
Ιωάννης Κουραβάνας  
Λάμπρος Σίμογλου









Στρογγυλό τραπέζι I: **Φυσιολογία ισοζυγίου του ύδατος**

Προεδρείο: **Χρήστος Ντιούδης, Χρήστος Κασίνας**

Η συμβολή του νεφρού στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος

**Ελένη Φράγκου**

Η σημασία της δίψας ως ρυθμιστή του ισοζυγίου του ύδατος

**Ρήγας Καλαϊτζίδης**

Κινητική του ύδατος και των ηλεκτρολυτών μεταξύ των διαμερισμάτων του οργανισμού

**Παντελεήμων Σαραφίδης**

Η προσαρμογή του εγκεφάλου σε διαταραχές του όγκου (υπέρταση), της ωσμωτικότητας και της αιμάτωσης (ΑΕΕ)

**Μάκρω Σονικιάν**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Κωνσταντίνος Φουρτούνας**

## Η συμβολή του νεφρού στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος

**Φράγκου Ελένη**

*Νεφρολόγος, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών*

### **Κύρια σημεία**

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

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

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

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

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

### **1. Εισαγωγή**

Στον υγιή ενήλικα, του ύδωρ του οργανισμού αποτελεί περίπου το 60% του σωματικού βάρους και είναι καταμεμημένο στον εξωκυττάριο χώρο κατά 1/3 και στον ενδοκυττάριο κατά 2/3. Ο κυριότερος ρυθμιστής της κατανομής του ύδατος στους χώρους αυτούς είναι η ωσμωτική πίεση, η οποία είναι ανάλογη του αριθμού των ωσμωτικά δραστικών σωματιδίων. Επειδή το ύδωρ μετακινείται ελεύθερα κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών, ο εξωκυττάριος και ο ενδοκυττάριος χώρος βρίσκονται σε ωσμωτική ισορροπία. Κάθε αλλαγή της ωσμωτικότητας οδηγεί σε μετακίνηση ύδατος από τον χώρο μεγάλης περιεκτικότητας σε ύδωρ (χαμηλής ωσμωτικότη-



τας) προς το χώρο μικρής περιεκτικότητας σε ύδωρ (υψηλής ωσμωτικότητας). Επομένως, σε διαταραχές της ωσμωτικότητας, για να διατηρηθεί η ωσμωτική ισορροπία, το ύδωρ μετακινείται κατά μήκος όλων των κυτταρικών μεμβρανών του οργανισμού, μεταξύ των οπιοίων και κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών των νευρικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών νευρολογικών συμπτωμάτων που μπορούν να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο. Για την αποφυγή της κατάστασης αυτής, το ισοζύγιο ύδατος είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της ωσμωτικότητας του οργανισμού σε σταθερά όρια<sup>(1-5)</sup>.

## 2. Ισοζύγιο ύδατος

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

Η νεφρική αποβολή ύδατος συσχετίζεται άμεσα με την αποβολή διαλυτών (διαλυμένων μορίων). Σε φόρτιση του οργανισμού με νερό, το ύδωρ πρέπει να αποβληθεί σε περίσσεια των διαλυτών, επομένως για διατήρηση του ισοζυγίου ύδατος και της ωσμωτικής ισορροπίας, ο οργανισμός θα αποβάλει ούρα υποωσμωτικά (αραιά) σε σχέση με το πλάσμα. Αντίθετα, σε καταστάσεις στέρησης νερού, το ύδωρ πρέπει να επαναρροφηθεί, επομένως για διατήρηση του ισοζυγίου ύδατος και ωσμωτικής ισορροπίας, ο οργανισμός θα αποβάλει ούρα υπερωσμωτικά (πυκνά) σε σχέση με το πλάσμα. Η ικανότητα αραίωσης των ούρων, δηλαδή η δημιουργία ούρων υποωσμωτικών σε σχέση με το πλάσμα και η ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων, δηλαδή η δημιουργία ούρων υπερωσμωτικών σε σχέση με το πλάσμα, οφείλεται στο μηχανισμό αντιρρεύματος των νεφρών, ο οποίος περιλαμβάνει την αγκύλη του Henle, τα φλοιώδη και μυελικά αθροιστικά σωληνάκια και τα ευθέα αγγεία. Έτσι, η ωσμωτικότητα του πλάσματος διατηρείται στα φυσιολογικά επίπεδα των 275-290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Μεταβολές της ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά 1-2% γίνονται αντιληπτές από

τους ωσμωυποδοχείς των κυττάρων του υποθαλάμου, που επηρεάζουν την πρόσληψη νερού διαμέσου της δίψας και τη νεφρική αποβολή ύδατος διαμέσου δράσης της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) στα αθροιστικά σωληνάρια. Για παράδειγμα, ένα φορτίο νερού θα μειώσει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, η οποία θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου. Αυτοί θα καταστείλουν την έκκριση της ADH, με αποτέλεσμα τη μείωση της επαναρρόφησης ύδατος στον άπω νεφρώνα και την αύξηση της αποβολής του από τους νεφρούς. Αντίθετα, η στέρση νερού αυξάνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, η οποία θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου. Αυτοί θα ενεργοποιήσουν το μηχανισμό της δίψας, αλλά και θα αυξήσουν την έκκριση της ADH, μειώνοντας τελικά τη νεφρική αποβολή ύδατος. Κατακράτηση ύδατος που οδηγεί σε *υποωσμωτικότητα και υπονατριαιμία παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής αποβολής ύδατος. Αντίθετα, υπερωσμωτικότητα και υπερνατριαιμία παρατηρείται μόνο σε άτομα με νευρολογικά νοσήματα, με παθολογικό μηχανισμό δίψας και σε άτομα που δεν έχουν ελεύθερη πρόσβαση στο νερό.*

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

Στο εγγύς σωληνάριο επαναρροφάται το 55-60% του διηθήματος. Το πρώτο βήμα στη λειτουργία του εγγύς σωληναρίου είναι η λειτουργία της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  της βασικοπλάγιας επιφάνειας, η οποία με την έξοδο από το κύτταρο τριών ιόντων  $\text{Na}^+$  και την είσοδο δύο ιόντων  $\text{K}^+$ , δημιουργεί ηλεκτροχημική κλίση και παθητική είσοδο  $\text{Na}^+$  στα κύτταρα. Η επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  δημιουργεί ωσμωτική κλίση εξαιτίας της οποίας το ύδωρ, για διατήρηση της ωσμωτικής ισορροπίας, μετακινείται από το χώρο χαμηλής ωσμωτικότητας στο χώρο υψηλής ωσμωτικότητας. Έτσι, το υγρό που απομακρύνεται από τα εγγύς σωληνάρια είναι ισοωσμωτικό με το πλάσμα.

Σε περιπτώσεις στέρσης ή φόρτισης με νερό, η αποβολή ισοωσμωτικών ούρων δεν είναι επαρκής για τη διατήρηση της ωσμωτικότητας του οργανισμού, με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητες οι διαδικασίες της συμπύκνωσης (δημιουργία υπερωσμωτικών ούρων σε σχέση με το πλάσμα) και αραίωσης (δημιουργία υποωσμωτικών ούρων σε σχέση με το πλάσμα) των ούρων αντίστοιχα. *Η συμπύκνωση και η αραίωση των ούρων συμβαίνουν εξαιτίας του μηχανισμού αντιρρεύματος, ο οποίος περιλαμβάνει*

τον πολλαπλασιασμό αντιρρεύματος στην αγκύλη του Henle, στα αθροιστικά σωληνάκια με τη δράση της ADH, την ανακύκλωση της ουρίας και την ανταλλαγή αντιρρεύματος στα ευθέα αγγεία. Για την αποβολή συμπτυκνωμένων ούρων είναι απαραίτητη:

α) η δημιουργία υπερωσμωτικού μυελώδους διάμεσου χώρου, που γίνεται με την επαναρρόφηση NaCl χωρίς ύδωρ στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, αλλά και με την είσοδο ουρίας σε αυτόν και

β) η ωσμωτική εξισορρόπηση των ούρων του μυελώδους αθροιστικού σωληναρίου με τον υπερωσμωτικό διάμεσο χώρο, που γίνεται με τη βοήθεια της ADH. Σε απουσία της ADH τα ούρα παραμένουν αραιά, αφού η επαναρρόφηση του ύδατος στα αθροιστικά σωληνάκια είναι μικρή.

*Πολλαπλασιασμός αντιρρεύματος στην αγκύλη του Henle* Ο πολλαπλασιασμός αντιρρεύματος έλαβε το όνομά του από την αντίθετη ροή που παρατηρείται στα δύο σκέλη της αγκύλης του Henle και προκαλείται εξαιτίας της διαμόρφωσής της. Ο ακριβής μηχανισμός πολλαπλασιασμού αντιρρεύματος δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Είναι, όμως, διαπιστωμένο ότι προκαλείται εξαιτίας των διαφορετικών ιδιοτήτων και της διαφορετικής διαπερατότητας του κατιόντος και ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Το κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle είναι διαπερατό στο ύδωρ, όχι όμως και στο NaCl και την ουρία, ενώ το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle είναι αδιαπέραστο στο ύδωρ και ικανό να μεταφέρει NaCl στο διάμεσο χώρο. Οι διαφορές αυτές προκαλούνται εξαιτίας της ύπαρξης στο κατιόν σκέλος και της απουσίας στο ανιόν σκέλος του καναλιού ύδατος, που ονομάζεται υδατοπορίνη-1.

Το διήθημα που εισέρχεται από το εγγύς σωληνάριο στο κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, όπως προαναφέρθηκε, είναι ισοωσμωτικό με το πλάσμα. Το πρώτο βήμα στο μηχανισμό αντιρρεύματος είναι η επαναρρόφηση NaCl από το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle στο διάμεσο χώρο. Επειδή το ανιόν σκέλος είναι αδιαπέραστο στο ύδωρ, η επαναρρόφηση του NaCl χωρίς ύδωρ αυξάνει την ωσμωτικότητα του διάμεσου χώρου. Για διατήρηση ωσμωτικής ισορροπίας, το σωληναριακό υγρό του κατιόντος σκέλους εξισορροπείται ωσμωτικά με το διάμεσο χώρο με τη μετακίνηση ύδατος έξω από το σωληνάριο. Φυσιολογικά, η μετακίνηση αυτή του ύδατος θα αραιώνει το διάμεσο χώρο. Αυτό, όμως, δεν συμβαίνει εξαιτίας της συνεχούς επαναρρόφησης NaCl από το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle

στο διάμεσο χώρο. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει η δημιουργία μιας ωσμωτικής κλίσης μεταξύ του ανιόντος σκέλους και των σχετικά υπερωσμωτικών κατιόντος σκέλους και διαμέσου χώρου. Εξαιτίας της συνεχούς επαναρρόφησης NaCl χωρίς ύδωρ, το σωληναριακό υγρό του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle αραιώνεται περαιτέρω ώστε, τελικά κατά την έξοδό του από την αγκύλη, να είναι υποωσμωτικό σε σχέση με το πλάσμα<sup>(8-10)</sup>.

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

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

Η ADH απελευθερώνεται στην κυκλοφορία σε απάντηση στην αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, αλλά και σε απάντηση σε μη ωσμωτικά ερεθίσματα, για παράδειγμα στην υπογκαιμία, στη ναυτία, στο μετεγχειρητικό πόνο και στην εγκυμοσύνη. Η ADH δεσμεύεται σε τρεις υποδοχείς, τους V<sub>1a</sub>, V<sub>1b</sub> και V<sub>2</sub>. Ο υποδοχέας V<sub>2</sub> βρίσκεται στην αυλική μεμβράνη των αθροιστικών σωληναρίων και αυξάνει τη διαπερατότητα των κυττάρων στο ύδωρ διαμέσου του καναλιού ύδατος που ονομάζεται υδατοπορίνη-2, η οποία βρίσκεται αποκλειστικά στην αυλική επιφάνεια και στα ενδοκυττάρια κυστίδια των θεμελίων κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων. Η ADH ρυθμίζει την υδατοπορίνη-2 βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Ως προς τη βραχυπρόθεσμη δράση της ADH, η αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος γίνεται αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου, που οδηγούν σε αύξηση της απελευθέρωσης της ADH. Η πρόσδεση της ADH στους υποδοχείς V<sub>2</sub> των θεμελίων κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων ενεργοποιεί, διαμέσου της αδενυλικής κυκλάσης ένα καταρράκτη γεγονότων, που οδηγεί τα προσχηματισμένα κυστίδια που περιέχουν υδατοπορίνη-2 στην αυλική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων.

Έτσι, το ύδωρ επαναρροφάται σύμφωνα με την ωσμωτική κλίση που επικρατεί, με αποτέλεσμα να διορθώνεται η ωσμωτικότητα του πλάσματος. Όταν η επίδραση της ADH παύει, τα κανάλια ύδατος συσσωρεύονται μέσα σε κυστίδια, ενδοκυτταρώνονται και επιστρέφουν στο κυτταρόπλασμα. Ως προς τη μακροπρόθεσμη δράση της, η ADH επάγει την έκφραση γονιδίων που συσχετίζονται με την παραγωγή υδατοπορίνης-2. Επίσης, η ADH διαμέσου της δράσης της στην υδατοπορίνη-3 της βασικοπλάγιας επιφάνειας των θεμελίων κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων αυξάνει την επαναρρόφηση ουρίας στο διάμεσο χώρο<sup>(13-18)</sup>.

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

*Αθροιστικά σωληνάρια* Όπως τα σκέλη της αγκύλης του Henle, έτσι και τα φλοιώδη και μυελώδη αθροιστικά σωληνάρια εμφανίζουν διαφορετική διαπερατότητα. Στη βασική κατάσταση, είναι αδιαπέραστα στο  $\text{NaCl}$  και με εξαίρεση το έσω τμήμα του μυελώδους αθροιστικού σωληναρίου, είναι αδιαπέραστα στην ουρία και το ύδωρ. Αυτό είναι απαραίτητο ώστε η αυξημένη συγκέντρωση  $\text{NaCl}$  στο διάμεσο χώρο να λειτουργήσει ως ωσμωτική κλίση μεταξύ του σωληναρίου και του διαμέσου χώρου.

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

Η ADH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αποβολής ύδα-

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

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

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

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

*Ανταλλαγή αντιρρέυματος στα ευθέα αγγεία* Τα ευθέα αγγεία προέρχονται από τα απαγωγά αρτηριόλια των παραμυελικών σπειραμάτων και

έχουν ίδια διαμόρφωση με την αγκύλη του Henle. Ο ρόλος τους είναι σημαντικός αφού, από τη μία επιστρέφουν το NaCl και το ύδωρ που επαναρροφήθηκαν στη συστηματική κυκλοφορία και από την άλλη διατηρούν την ωσμωτική κλίση της μυελώδους μοίρας. Οι δυνάμεις του Starling στα ευθέα αγγεία ευνοούν την πρόσληψη ύδατος, με αποτέλεσμα η ροή του υγρού στα αγγεία που εξέρχονται του μυελού να είναι 2πλάσια από τη ροή του υγρού που εισέρχεται στο μυελό. Τα ευθέα αγγεία είναι σε ωσμωτική ισορροπία με το διάμεσο χώρο, αφού είναι διαπερατά στους διαλύτες και το ύδωρ. Στο κατιόν τριχοειδικό σκέλος, οι διαλύτες εισέρχονται και το ύδωρ εξέρχεται του τριχοειδούς εξαιτίας κλίσης συγκέντρωσης. Τα γεγονότα αυτά αντιστρέφονται στο ανιόν τριχοειδικό σκέλος με αποτέλεσμα να διατηρείται η ωσμωτική κλίση. Σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ωσμωτικότητας του διάμεσου χώρου διαδραματίζει και η χαμηλή αιματική ροή στη μυελώδη μοίρα. Αύξηση της αιματικής ροής οδηγεί προοδευτικά σε μείωση της ωσμωτικότητας του μυελώδους διάμεσου χώρου και σε αύξηση, τόσο της ποσότητας των ούρων, όσο και της περιεκτικότητάς τους σε  $\text{Na}^{+(27,28)}$ .

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

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

Η ποσότητα των ούρων επηρεάζεται, τόσο από την ADH, όσο και από την αποβολή των διαλυτών. Για παράδειγμα, ένας υγιής ενήλικας βάρους 80 kg, παράγει και πρέπει να αποβάλει 100 mOsm/kgΣΒ, δηλαδή 800 mOsm/24ωρο. Εάν η ελάχιστη ωσμωτικότητα των ούρων είναι 80 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , επί απουσίας ADH, οι 800 mOsm θα αποβληθούν με 10 kg ύδατος. Εάν το άτομο αυτό πρέπει να αποβάλει δύο λίτρα, ώστε να διατηρηθεί το ισοζύγιο ύδατός του, τότε η ωσμωτικότητα των ούρων του θα είναι 400 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Η σημασία της αποβολής διαλυτών ουσιών στην ποσότητα των ούρων διαπιστώνεται σε ασθενείς με κεντρικό άπιοιο διαβήτη, όπου απουσιάζει η ADH. Στην περίπτωση αυτή, η μέγιστη ωσμωτικότητα των ούρων είναι 80 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Χρησιμοποιώντας το προηγούμενο παρά-

δειγμα, εάν η παραγωγή ωσμωλών μειωθεί στις 400 mOsm/24ωρο, τότε για τη διατήρηση του ισοζυγίου απαιτούνται 4 kg ούρων. Η μείωση της αποβολής διαλυτών με τα ούρα επιτυγχάνεται με τον περιορισμό πρόσληψης NaCl και πρωτεϊνών (που μεταβολίζονται σε ουρία), με αποτέλεσμα να είναι ολοφάνερη η σημασία τροποποίησης της δίαιτας σε ασθενείς με άπιοιο διαβήτη. Διαπιστώνεται λοιπόν, ότι η μέτρηση της ωσμωτικότητας των ούρων δεν αποτελεί ακριβή μέθοδο προσδιορισμού της ικανότητας του νεφρού να αποβάλει ή να επαναρροφήσει ύδωρ. Η μέτρηση της ποσότητας του ελεύθερου ύδατος που ο νεφρός μπορεί να αποβάλει γίνεται με τον υπολογισμό της *κάθαρσης ελεύθερου ύδατος* ( $C_{H_2O}$ ).

Στην περίπτωση των υποωσμωτικών ούρων, υποτίθεται ότι ο συνολικός όγκος ούρων αποτελείται από δύο τμήματα, το ένα περιλαμβάνει όλους τους διαλύτες που πρέπει να αποβληθούν και είναι ισοωσμωτικό με το πλάσμα και το άλλο τμήμα περιλαμβάνει το καθαρό ύδωρ που θα κάνει, τελικά, τα ούρα υποωσμωτικά σε σχέση με το πλάσμα. Έτσι, εάν ο συνολικός όγκος ούρων V είναι:

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

άρα,  $C_{H_2O} = V - C_{osm}$

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

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

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

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

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

Στο προηγούμενο παράδειγμά, στον ασθενή με τον άπιοιο διαβήτη, η  $C_{H_2O}$  είναι  $10 - (80 \times 10)/280 = 7,14$  λίτρα/24ωρο. Άρα, από τα 10 λίτρα των συνολικών ούρων τα 7,14 θα είναι ελεύθερα ύδατος και τα υπόλοιπα θα περιλαμβάνουν, ισοωσμωτικά με το πλάσμα τους διαλύτες που πρέπει να αποβληθούν. Οι φυσικοί παράγοντες που επηρεάζουν την κάθαρση ύδατος είναι: α) η δημιουργία ελεύθερου ύδατος στην αγκύλη του Henle και β) η αποβολή του παραγόμενου ελεύθερου ύδατος με τη διατήρηση



των αθροιστικών σωληναρίων αδιαπέραστων στο ύδωρ εξαιτίας της ADH. Ο νεφρός μπορεί να αποβάλει μεγάλες ποσότητες ύδατος, μέχρι και 10-20 λίτρα/24ωρο. Με εξαίρεση την ψυχογενή πολυδιψία (όπου ο ασθενής προσλαμβάνει ύδωρ περισσότερο από αυτό που μπορεί ο φυσιολογικός νεφρός του να αποβάλει), κατακράτηση ύδατος που οδηγεί σε *υποωσμωτικότητα και υπονατριαιμία παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής αποβολής ύδατος* και αυτό προϋποθέτει τη διαταραχή του ενός ή και των δύο φυσικών παραγόντων που προαναφέρθηκαν. Έτσι, μειωμένη δημιουργία ελεύθερου ύδατος παρατηρείται σε κάθε κατάσταση μειωμένης διήθησης ούρων (λ.χ. οξεία νεφρική ανεπάρκεια και υπογκαιμία) και επομένως, σε κάθε κατάσταση μειωμένου ρυθμού ροής στην αγκύλη του Henle, αλλά και σε καταστάσεις μειωμένης επαναρρόφησης NaCl (λ.χ. θειαζιδικά διουρητικά). Καταστάσεις στις οποίες διατηρείται το αθροιστικό σωληνάριο αδιαπέραστο στο ύδωρ, αφού παρατηρείται υπερέκκριση ADH, είναι η υπογκαιμία, το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH, ο υποθυρεοειδισμός και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

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

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

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

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

Οι φυσικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση ελεύθερου ύδατος είναι: α) η δημιουργία και διατήρηση ωσμωτικής κλίσης στο μυελώδη διάμεσο χώρο και β) η ωσμωτική εξισορρόπηση των ούρων στο αθροιστικό σωληνάριο με τον υπερωσμωτικό διάμεσο χώρο διαμέσου της ADH. Αδυναμία επαναρρόφησης ελεύθερου ύδατος και εμφάνιση πολυουρίας προκαλείται σε κάθε κατάσταση δυσλειτουργίας του μηχανισμού αντιρεύματος και σε κάθε κατάσταση απουσίας ADH (κεντρικός ή νεφρογενής άποιος διαβήτης), με αποτέλεσμα την αύξηση της ωσμωτικότητας του

πλάσματος. Η υπερωσμωτικότητα θα γίνει αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου, οι οποίοι θα ενεργοποιήσουν το μηχανισμό της δίψας, με αποτέλεσμα την πρόσληψη ύδατος. Επομένως, *υπερωσμωτικότητα και υπερνατριαιμία θα παρατηρηθεί μόνο σε άτομα με νευρολογικά νοσήματα με παθολογικό μηχανισμό δίψας και σε άτομα που δεν έχουν ελεύθερη πρόσβαση στο νερό*, όπως τα βρέφη και οι ηλικιωμένοι που δεν μπορούν να αυτοεξυπηρετηθούν<sup>(29)</sup>.

## 5. Συμπεράσματα

Το ισοζύγιο ύδατος αποτελεί τον ομοιοστατικό μηχανισμό ρύθμισης της πρόσληψης και αποβολής ύδατος, ώστε να διατηρείται η ωσμωτικότητα του οργανισμού σε σταθερά επίπεδα. Στη νεφρική αποβολή ύδατος σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ικανότητα αραίωσης και συμπύκνωσης των ούρων που οφείλονται στο μηχανισμό αντιρρέυματος των νεφρών, ο οποίος περιλαμβάνει την αγκύλη του Henle, τα φλοιώδη και μυελικά αθροιστικά σωληνάκια με την ADH και τα ευθέα αγγεία.

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

## 6. Βιβλιογραφία

1. Pollock AS, Arieff AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. Am J Physiol 1980; 239: F195-F205.
2. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and

morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 121-129.

3. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 891-897.

4. Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 57-62.

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

6. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 7<sup>th</sup> ed., Saunders, Philadelphia, 1986, Chap. 30.

7. Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ. Pathophysiology of intense physical conditioning in a hot climate. I. Mechanisms of potassium depletion. *J Clin Invest* 1972; 51: 242-255.

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

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

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

11. Kim GH, Ecelbarger CA, et al. Vasopressin increases Na-K-2Cl cotransporter expression in thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 1999; 276: F96-F103.

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

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

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

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

16. Harris HW Jr, Strange K, Zeidel ML. Current understanding of the cellular biology and molecular structure of the antidiuretic hormone-stimu-

lated water transport pathway. *J Clin Invest* 1991; 88: 1.

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

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

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

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

21. Kirschenbaum MA, Lowe AG, Trizna W, Fine LG. Regulation of vasopressin action by prostaglandins. Evidence for prostaglandin synthesis in the rabbit cortical collecting tubule. *J Clin Invest* 1982; 70: 1193-1204.

22. Kokko JP. The role of the collecting duct in urinary concentration. *Kidney Int* 1987; 31: 606-610.

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

24. Knepper MA, Roch-Ramel F. Pathways of urea transport in the mammalian kidney. *Kidney Int* 1987; 31: 629-633.

25. Knepper MA, Star RA. The vasopressin-regulated urea transporter in renal inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1990; 259: F393-F401.

26. Sands JM, Schrader DC. An independent effect of osmolality on urea transport in rat terminal inner medullary collecting ducts. *J Clin Invest* 1991; 88: 137-142.

27. Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F253-F266.

28. Zimmerhackl B, Robertson CR, Jamison RL. Fluid uptake in the renal papilla by vasa recta estimated by two methods simultaneously. *Am J Physiol* 1985; 248: F347-F353.

29. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986; 81: 1033-1040.

## Ερωτήσεις

### 1. Η ADH απελευθερώνεται σε απάντηση:

- α) Στην υπογκαιμία;
- β) Στην υπερωσμωτικότητα;
- γ) Στο μετεγχειρητικό πόνο;
- δ) Όλα τα παραπάνω;
- ε) Τα α+β;

### 2. Η ADH:

- α) Οδηγεί στη μεταφορά κυστιδίων με υδατοπορίνη-1 στην αυλική επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου για επαναρρόφηση ύδατος;
- β) Οδηγεί στη μεταφορά κυστιδίων με υδατοπορίνη-2 στην αυλική επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου για επαναρρόφηση ύδατος;
- γ) Οδηγεί στη μεταφορά κυστιδίων με υδατοπορίνη-1 στη βασικοπλάγια επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου για επαναρρόφηση ύδατος;
- δ) Οδηγεί στη μεταφορά κυστιδίων με υδατοπορίνη-2 στη βασικοπλάγια επιφάνεια του αθροιστικού σωληναρίου για επαναρρόφηση ύδατος;
- ε) Τα β+γ;

### 3. Ποιο είναι σωστό;

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

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

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

**5. Σε καταστάσεις στέρησης ύδατος:**

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

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. β
- 3. δ
- 4. ε
- 5. β

## Η σημασία της δίψας ως ρυθμιστής του ισοζυγίου του ύδατος

**Καλαϊτζίδης Ρήγας**

Δ/ντής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική Παν. Νοσ. Ιωαννίνων

### **Κύρια σημεία**

- Το νερό είναι κύριο θρεπτικό συστατικό για όλα τα άτομα σ' όλη τη διάρκεια της ζωής

- Το ισοζύγιο των υγρών διατηρείται διαμέσου της δίψας, μία ανατροφοδοτούμενη-ελεγχόμενη διεργασία, η οποία ρυθμίζεται με ακρίβεια από κεντρικούς και περιφερικούς μηχανισμούς

- Η έννοια του «κέντρου της δίψας» στον εγκέφαλο έχει αντικατασταθεί από ένα πολύπλοκο νευρικό κύκλωμα που ρυθμίζει την πρόσληψη των υγρών

- Η επιθυμία να καταναλώνονται υγρά μπορεί να προκύψει από συνήθειες πολιτιστικές, και ψυχογενείς, καθώς και την απάντηση στη μείωση του όγκου των υγρών, στην υπερτονικότητα του εξωκυττάριου όγκου υγρών ή ακόμη στην αύξηση στην κυκλοφορία της συγκέντρωσης κάποιας ορμόνης που μπορεί να διεγείρει τη δίψα

- Η δίψα θα μπορούσε να διαιρεθεί σ' αυτή που επηρεάζεται από μεταβολές του ενδοκυττάριου και σ' αυτή που επηρεάζεται από μεταβολές του εξωκυττάριου χώρου

- Η ρυγχαία μοίρα στο πρόσθιο τοίχωμα της τρίτης κοιλίας είναι πιθανότερο να είναι η περιοχή των αισθητήρων που μεσολαβούν διαμέσου της ώσμωσης στην πρόκληση της δίψας

- Οι πιθανότερες θέσεις των ωσμωυποδοχέων είναι οι νευρώνες της προ-οπτικής περιοχής του υποθαλάμου, οι νευρώνες στο αγγειώδες όργανο του τελικού πετάλου (OVLT) και στην ψαλίδα του εγκεφάλου (SFO)

- Υπάρχουν μηχανισμοί που, είτε διεγείρουν, είτε καταστέλλουν τον οπίσθιο εγκέφαλο για να διευκολύνουν την πρόσληψη των υγρών

- Προσαγωγές ίνες από τους καρδιοπνευμονικούς και αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς οδηγούνται στον εγκέφαλο διαμέσου της IX και X κρανιακής συζυγίας και καταλήγουν στον πυρήνα της μονήρους οδού (NTS) και τον πλευρικό παραβραχιόνιο πυρήνα (LPBN), όπου επεξεργάζονται τα νευρικά και χημικά ερεθίσματα

- Αρκετές ορμόνες (πεπτιδία και στεροειδή) έχει φανεί ότι είναι σε θέση να επηρεάσουν το αίσθημα της δίψας

- Η αγγειοτενσίνη-II, επάγει την αίσθηση της δίψας στις δομές του τελικού πετάλου του μεσολοβίου, στους πυρήνες SFO, MNPO και OVLT

- Η ρελαξίνη διεγείρει άμεσα τους νευρώνες στην ψαλίδα SFO του εγκεφάλου
- Το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο έχει ισχυρή ανασταλτική επίδραση στην πρόσληψη του νερού, καθώς και στην αναστολή της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης
- Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν συχνά αυξημένη την αίσθηση δίψας

## 1. Εισαγωγή

Το νερό είναι κύριο θρεπτικό συστατικό για όλα τα έμβια όντα σ' όλη τη διάρκεια της ζωής και η διατήρηση μιας κατάστασης ιδανικής ενυδάτωσης είναι φανερό ότι παρέχει οφέλη για την υγεία και για τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής. Το ισοζύγιο των υγρών διατηρείται διαμέσου της δίψας, μία ανατροφοδοτούμενη, ελεγχόμενη διεργασία, η οποία ρυθμίζεται με ακρίβεια από κεντρικούς και περιφερικούς μηχανισμούς. Από την άλλη πλευρά, η εθελοντική κατανάλωση υγρών στον άνθρωπο είναι επίσης μία συμπεριφορά που επηρεάζεται από κοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες<sup>(1)</sup>. Ως εκ τούτου, αν η καθοδήγηση της κατανάλωσης του νερού από τη δίψα θα μπορούσε να διατηρήσει μία ιδανική κατάσταση ενυδάτωσης, είναι ένα ερώτημα που δεν έχει πλήρως απαντηθεί. Η ανθρώπινη δίψα δε μπορεί να μετρηθεί και ποσοτικοποιείται αυθαίρετα. Η επιθυμία για κατανάλωση υγρών μπορεί να προκύψει από διαφορετικούς λόγους που περιλαμβάνουν συνήθειες πολιτιστικές και ψυχογενείς, καθώς και τη ρυθμιστική απάντηση στη μείωση του όγκου των υγρών στα διάφορα διαμερίσματα του οργανισμού, στην υπερτονικότητα του εξωκυττάριου χώρου ή ακόμη στην αύξηση στην κυκλοφορία της συγκέντρωσης κάποιας ορμόνης που μπορεί να διεγείρει τη δίψα. Οι άνθρωποι δεν ρυθμίζουν το ισοζύγιο των υγρών σε άμεση και στιγμιαία βάση, αλλά προσλαμβάνουν υγρά με μία καθυστέρηση, ενώ διορθώνουν και τα ελλείμματα που προκύπτουν λ.χ. από την άσκηση, στο επόμενο γεύμα, ταυτόχρονα, με τα ελλείμματα των ηλεκτρολυτών τους (κυρίως το  $\text{Na}^+$ , αλλά και το  $\text{K}^+$ ). Κατά συνέπεια δεν υπάρχει καμία ανάγκη να αντικατασταθεί πλήρως το κάθε έλλειμμα υγρών κατά τη στιγμή της εμφάνισής του, είτε σε ηρεμία ή κατά τη διάρκεια άσκησης<sup>(2)</sup>.

Η μείωση της πρόσληψης του νερού καταλήγει σε αφυδάτωση. Αυτή συνήθως συμβαίνει, τόσο στον εξωκυττάριο, όσο και στον ενδοκυττάριο χώρο. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή η απώλεια δεν είναι ίδια στον



κάθε χώρο. Η απώλεια του NaCl του κυριότερου συστατικού του εξωκυττάριου χώρου, μαζί με την απώλεια του ύδατος έχει ως αποτέλεσμα, αναλογικά και την απώλεια περισσότερων υγρών από τον εξωκυττάριο χώρο, σε σύγκριση με την απώλεια μόνο του ύδατος. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα, είναι οι καταστάσεις εμέτου ή διάρροιας με απώλεια υγρών από το πεπτικό σύστημα. Όταν γίνεται με τη μορφή ισότονου υγρού, η μείωση θα είναι εξ ολοκλήρου από τον εξωκυττάριο χώρο. Ωστόσο, εάν στον εξωκυττάριο χώρο προστεθούν υπέρτονα υγρά, θα υπάρξει μία ωσμωτική μεταφορά του ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο, που θα έχει ως επακόλουθο την αύξηση του τελευταίου.

Με τη μείωση των υγρών του ενδο- ή εξωκυττάριου χώρου γίνεται ταυτόχρονα και μία σειρά από αντισταθμιστικές ρυθμίσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), τη διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA), την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και τη μείωση της νεφρικής απέκκρισης των ηλεκτρολυτών και του ύδατος. Το τελικό αποτέλεσμα, είναι η ελαχιστοποίηση των μεταβολών του όγκου των υγρών του οργανισμού και της σύνθεσής τους. Ωστόσο, οι μηχανισμοί αυτοί, αν και έχουν αναμφισβήτητο όφελος για τον οργανισμό, δεν αποκαθιστούν τα υγρά του οργανισμού στην αρχική τους κατάσταση. Αυτό μπορεί να γίνει μόνο όταν η απώλεια των υγρών αναπληρώνεται. Ως εκ τούτου, η δίψα, η οποία αποτελεί το κίνητρο σε κάποιον να προσλάβει νερό, είναι ένας σημαντικός παράγοντας της συντονισμένης αλληλουχίας των φυσιολογικών μηχανισμών που διατηρούν τον όγκο και τη σύνθεση των υγρών του οργανισμού.

Από την άλλη μεριά, η εθελοντική υπερκατανάλωση προκαλεί μία μείωση της ωσμωτικότητας, κάτι που παρεμποδίζει την αίσθηση της δίψας και μειώνει την απελευθέρωση της ADH από την υπόφυση, η οποία ρυθμίζει την επαναρρόφηση του ύδατος από τα άπω σωληνάρια των νεφρών.

Η αύξηση της πρόσληψης υγρών σε ποσότητα πάνω από δύο L, τελικά μπορεί να βελτιώσει τον όγκο του αίματος, όπως επίσης μπορεί σχετικά ανέξοδα να μειώσει τα επίπεδα ορισμένων ορμονών όπως λ.χ. της αγγειοτενσίνης-II (AG-II).

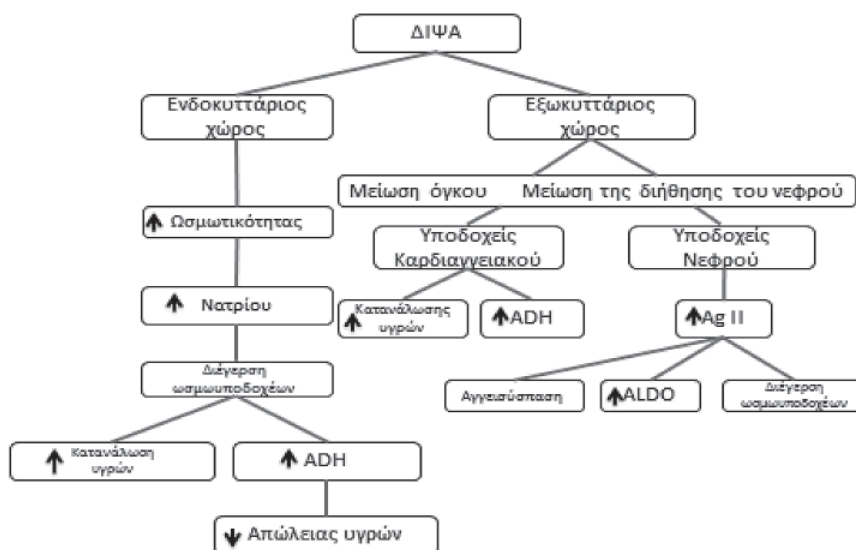
Οι κύριοι μηχανισμοί που αυξάνουν την κατανάλωση νερού είναι:

- η υπερωσμωτικότητα, η κυτταρική αφυδάτωση και η διέγερση συγκεκριμένων ωσμωυποδοχέων,
- η υπογκαιμία και η εξωκυττάρια αφυδάτωση. Εδώ θα πρέπει να

συμπεριληφθεί και η κυκλοφορούσα AG-II ως μία ορμόνη που προκαλεί δίψα και ορισμένες κεντρομόλες νευρικές ίνες, που επίσης παρέχουν ερεθίσματα στο μηχανισμό της δίψας και

- ορισμένες ορμόνες, που διεγείρουν την αίσθηση της δίψας, όπως η ρελαξίνη ή την αναστέλλουν όπως το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο (ANP).

Με βάση τα προαναφερόμενα, η δίψα θα μπορούσε να διαιρεθεί σ' αυτή που επηρεάζεται από μεταβολές του ενδοκυττάριου και σ' αυτή που επηρεάζεται από μεταβολές του εξωκυττάριου χώρου (**Εικ. 1**)



**Εικόνα 1:** Δίψα και μεταβολές του ενδο- και εξωκυττάριου χώρου

Το *ενδοκυττάριο* συστατικό της, εμφανίζεται με την αύξηση της ωσμωτικότητας, κύρια εξαιτίας αυξημένης συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  και με επακόλουθη τη διέγερση χαρακτηριστικών ωσμωτοδοχέων στον υποθάλαμο, που με τη σειρά τους οδηγούν αφενός μεν στην αύξηση της κατανάλωσης των υγρών, αφετέρου δε στην απελευθέρωση της ADH, σε αναλογία πάντοτε με το μέγεθος της ωσμωτικότητας και με κύριο σκοπό τη μείωση της απώλειας των υγρών από τους νεφρούς. Αυτός ο μηχανισμός είναι πολύ αποτελεσματικός, ωστόσο έχει την τάση να καταστείλει τη νεφρική λειτουργία, αν δεν αυξηθεί η ενυδάτωση.

Από τη άλλη πλευρά, το *εξωκυττάριο* συστατικό της δίψας, εμφανίζεται

με τη μείωση του όγκου και έχει επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η υπογκαιμία γίνεται αντιληπτή από συγκεκριμένους υποδοχείς των αγγειακών τοιχωμάτων των αρτηριών που διεγείρουν τον εγκέφαλο, ώστε να αυξηθεί η κατανάλωση νερού και παράλληλα να αυξηθεί και πάλι η απελευθέρωση της ADH. Παράλληλα, η διαπίστωση από τους νεφρούς του μειωμένου ρυθμού διήθησης, οδηγεί στην απελευθέρωση ρενίνης και έτσι πυροδοτείται ο μηχανισμός που οδηγεί στην αύξηση της AG-II, η οποία με μία σειρά πολλαπλών δράσεων, μειώνει τη διάμετρο των αγγείων, αυξάνει τα επίπεδα της αλδοστερόνης για να προκληθεί μείωση της απώλειας  $\text{Na}^+$ , μειώνει τα επίπεδα του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP), από την οποία μειώνεται η αποβαλλόμενη ποσότητα ύδατος από τους νεφρούς, ενεργοποιεί τον εγκέφαλο ώστε να προκληθεί αύξηση της κατανάλωσης των υγρών και παράλληλα προκαλεί την απελευθέρωση της ADH.

## **2. Ωσμωρυσμιακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με απώλεια του ενδοκυττάρου όγκου**

Στα θηλαστικά, ακόμη και πολύ μικρές αυξήσεις, της τάξης του 1-2%, στην ωσμωτική πίεση του πλάσματος, έχουν ως αποτέλεσμα τη διέγερση της δίψας. Έχει δειχτεί πειραματικά, ότι όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος, που συνήθως είναι 280-295 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , αυξάνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης διαλυτών ουσιών, όπως το  $\text{NaCl}$  ή η σακχαρόζη που δεν μπορούν εύκολα να διέλθουν από τις μεμβράνες των κυττάρων, διεγείρεται η δίψα. Αντίθετα, μία αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος με μία συστηματική έγχυση ενός συμπυκνωμένου διαλύματος ουσιών όπως η ουρία ή η D-γλυκόζη, που διαπερνούν ευκολότερα τις κυτταρικές μεμβράνες είναι αναποτελεσματική στην πρόκληση της δίψας<sup>(3,4)</sup>. Στην πρώτη περίπτωση, υπάρχει εγκατεστημένος ένας διαμεμβρανικός ωσμωτικός φραγμός και η κυτταρική αφυδάτωση είναι το αποτέλεσμα της μετακίνησης του ύδατος έξω από τα κύτταρα με την ώσμωση. Αντίθετα στη δεύτερη περίπτωση, δεν υπάρχει κυτταρική αφυδάτωση, επειδή οι προαναφερθείσες διαλυμένες ουσίες διαπερνούν τις κυτταρικές μεμβράνες.

Η έννοια του «κέντρου της δίψας» στον εγκέφαλο έχει αντικατασταθεί από ένα πολύπλοκο νευρικό κύκλωμα, το οποίο ρυθμίζει την πρόσληψη των υγρών. Υπάρχουν ειδικά αισθητήρια κύτταρα στον εγκέφαλο, που ονομάζονται ωσμωυποδοχείς. Αυτά διεγείρονται αρχικά με την αφυδάτω-

ση, την έκκριση ADH και προκαλούν τους νευρικούς μηχανισμούς, που οδηγούν στην πρόκληση της δίψας<sup>(4)</sup>. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι ορισμένοι ωσμωυποδοχείς μπορεί να βρίσκονται στο ήπαρ. Τα περισσότερα δεδομένα εντοπίζουν ένα σημαντικό αριθμό ωσμωυποδοχέων στους νευρώνες της προ-οπτικής περιοχής του υποθαλάμου.

Είναι γνωστό από το 1950 ότι ο υποθάλαμος εμπλέκεται στην πρόκληση της δίψας. Ο Bengt Andersson<sup>(5)</sup> κατάφερε να διεγείρει την αίσθηση της δίψας σε γίδες μετά από ηλεκτρική ή χημική διέγερση του υποθαλάμου. Παρατήρησε ότι η δίψα προκαλούνταν με την έγχυση ενός αλατούχου διαλύματος στον υποθάλαμο, σε μία συγκεκριμένη περιοχή, ανάμεσα στις στήλες του θόλου και της μαστιοθαλαμικής δεσμίδας στην ψαλίδα. Τα διαλύματα που χορηγήθηκαν σ' αυτή τη μελέτη ήταν σε μεγάλο βαθμό υπέρτονα, γεγονός που καθιστά δύσκολα τα οριστικά συμπεράσματα και πάντοτε με την προϋπόθεση ότι οι σχετικοί ωσμωυποδοχείς της δίψας υπάρχουν φυσιολογικά σ' αυτή την περιοχή. Αργότερα Οι Andersson και συν.<sup>(5)</sup> απέδειξαν ότι η ρυγχιαία μοίρα στο πρόσθιο τοίχωμα της τρίτης κοιλίας, ήταν πιθανότερο να είναι η περιοχή των αισθητήρων που μεσολαβούν διαμέσου της ώσμωσης στη διέγερση της δίψας και υπέθεσαν ότι ο περιβάλλοντας χώρος της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  σ' αυτή την περιοχή του εγκεφάλου παίζει κάποιο ρόλο στην έναρξη της δίψας.

### **3. Μηχανισμοί του νευρικού συστήματος που διεγείρουν ωσμωτικά τη δίψα**

Ο καθοριστικός ρόλος της περιοχής του πρόσθιου τοιχώματος της τρίτης κοιλίας στους μηχανισμούς της δίψας είναι γνωστός εδώ και τρεις 10ετίες, όταν αποδείχτηκε, ότι η διατομή του ιστού στο πρόσθιο κεντρικό τοίχωμα της τρίτης κοιλίας (ρυγχιαία περιοχή AV3V) σε γίδες και ποντικούς προκάλεσε, είτε προσωρινή, είτε μόνιμη απώλεια της αίσθησης της δίψας<sup>(5,6)</sup>. Από μελέτες σε πρόβατα, φάνηκε ότι οι ωσμωτικοί υποδοχείς που σχετίζονται με τη δίψα και την έκκριση της ADH ήταν, εν μέρει, σε περιοχές του εγκεφάλου που στερούνται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>(3)</sup>. Στις 10ετίες που ακολούθησαν, τα δεδομένα από τη μελέτη των βλαβών με ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές και την έκφραση του πρώιμου γονιδίου c-fos σε ποντικούς, επιβεβαίωσαν ότι οι συγκεκριμένοι νευρώνες, τόσο στο αγγειώδες όργανο του τελικού πετάλου (OVLT), όσο και στην ψαλίδα του

εγκεφάλου (SFO) είναι οι πιθανότερες θέσεις των ωσμωυποδοχέων. Οι πυρήνες SFO και OVLT είναι δύο όργανα που βρίσκονται στο πρόσθιο τοίχωμα της τρίτης κοιλίας, στο τελικό πέταλο της συνέχειας του ρύγχους του μεσολοβίου. Ειδικότερα, το επιπολής τμήμα του πυρήνα OVLT και το περιφερικό τμήμα του πυρήνα SFO είναι αισθητήρες ώσμωσης στους ποντικούς. Ωστόσο, ο μέσος περι-οπτικός πυρήνας (MNPO), ο οποίος βρίσκεται στο τελικό πέταλο του μεσολοβίου, μεταξύ των δύο περικολιακών πυρήνων, αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της περιοχής AV3V, ενώ ενεργοποιείται επίσης έντονα από ωσμωτικά ερεθίσματα. Σε ποντικούς έχει επίσης δείχτει, ότι ο πυρήνας MNPO μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της δίψας, ως απάντηση σε ωσμωτικά και ορμονικά ερεθίσματα που μεταδίδονται στον πυρήνα από τις νευρικές ίνες προερχόμενες από τους SFO και ενδεχομένως τον OVLT<sup>(6)</sup>.

Μία άλλη πτυχή της ωσμωρυθμιστικής ικανότητας της δίψας είναι ότι μπορεί να μπλοκαριστεί φαρμακολογικά, όταν εγχυθούν μέσα στις κοιλίες του εγκεφάλου ανταγωνιστές της AG-II, γεγονός που υποδηλώνει ότι μία κεντρική οδός που σχετίζεται με τον καταρράκτη της αγγειοτενσίνης εμπλέκεται στα περισσότερα θηλαστικά. Ο πυρήνας MNPO, ο οποίος είναι πλούσιος σε υποδοχείς της AG-I, αλλά δεν επηρεάζεται από την κυκλοφορούσα AG-II, είναι πιθανά ο τόπος της αγγειο-συνεργικής σύναψης<sup>(6)</sup>. Ο MNPO δέχεται προσαγωγές νευρικές ίνες από νευρώνες από τον SFO και τον OVLT και νευρικά ερεθίσματα από ωσμωυποδοχείς στα περικολιακά όργανα, με σπλαχνικές νευρικές ροές από την παρεγκεφαλίδα. Ωστόσο, σε διατομή του πυρήνα SFO και του πυρήνα OVLT ένα σημαντικό μέρος του πυρήνα MNPO παραμένει ανέπαφο και τότε μειώνονται, αλλά δεν καταργούνται εντελώς τα ωσμωτικά ερεθίσματα που προκαλούνται από τη δίψα<sup>(7)</sup>. Αυτό υποδηλώνει ότι και νευρώνες που βρίσκονται μέσα στον πυρήνα MNPO μπορεί να είναι επίσης ωσμωυποδοχείς ή ότι λαμβάνουν ωσμωτικά ερεθίσματα και από άλλα τμήματα του εγκεφάλου (λ.χ. οπίσθια περιοχή [AP]) ή φορέα (λ.χ. σύστημα της πυλαίας φλέβας). Είναι σαφές ότι το τελικό πέταλο του μεσολοβίου είναι μία περιοχή του εγκεφάλου όπου ερεθίσματα από την κυκλοφορία, όπως είναι η υπερτονικότητα στο πλάσμα ή οι κυκλοφορούσες ορμόνες (λ.χ. AG-II, ρελαξίνη), ασκούν επίδραση στη διέγερση της δίψας.

Πολύ λίγα είναι γνωστά προς το παρόν σε σχέση με τις απαγωγές νευρικές ίνες που εξέρχονται από το τελικό πέταλο του μεσολοβίου προς τις

άλλες περιοχές του εγκεφάλου (συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού φλοιού) για να δημιουργηθεί το αίσθημα της δίψας. Η πλάγια υποθαλαμική περιοχή, ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου και η φαιά ουσία της γύρω από τον υδραγωγό περιοχής είναι όλα τα σημεία που δέχονται ισχυρά νευρικά ερεθίσματα από το τελικό πέταλο του μεσολοβίου και έχουν προταθεί ως περιοχές που μπορούν να συμμετέχουν στην παραγωγή του αισθήματος της δίψας. Οι ενδείξεις για την υποστήριξη των προαναφερθεισών υποθέσεων είναι λιγοστές. Πρόσφατες μελέτες σε εθελοντές, χρησιμοποιώντας τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, προσδιόρισε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια μιας ενδοφλέβιας έγχυσης υπέρτονου αλατούχου διαλύματος, η οποία προκάλεσε μία ισχυρή αίσθηση δίψας στα άτομα αυτά. Ειδικότερα, ενεργοποιήθηκαν πρόσθια και οπίσθια τμήματα της έλικας του προσαγωγίου και σχετικά με τον κορεσμό της δίψας οι περιοχές αυτές μείωσαν γρήγορα τη δραστηριότητά τους<sup>(8)</sup>. Αυτή η περιοχή της έλικας του προσαγωγίου, έχει εμπλακεί και σε άλλες κατευθυνόμενες συμπεριφορές και πιθανά παίζει ρόλο και στην πρόκληση της δίψας.

#### **4. Η δίψα ως αποτέλεσμα της μείωσης του εξωκυττάριου όγκου**

Ο εξωκυττάριος όγκος μπορεί να συρρικνωθεί επιλεκτικά, χωρίς να προκληθεί μείωση στο μέγεθος του ενδοκυττάριου όγκου. Αιμορραγίες, απώλεια  $\text{Na}^+$  ή τοπική δημιουργία οιδήματος, μειώνει τον όγκο του αίματος και του διαμέσου χώρου. Η άμεση ανταπόκριση στην υπογκαιμία είναι η ενεργοποίηση του ενδοκρινικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος με τέτοιο τρόπο, ώστε να μιμείται τα επακόλουθα μιας μειωμένης καρδιακής εξώθησης και μιας μειωμένης αρτηριακής πίεσης. Η ενεργοποίηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ συμμετέχει στην αύξηση του αγγειακού τόνου, στη φλεβική επιστροφή, στην αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας και στην επαναρόφηση του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος. Η διέγερση του συστήματος PAA, τα αυξημένα επίπεδα ADH, της επινεφρίνης, της νορεπινεφρίνης, της αδρενοκορτικοτροπίνης και των κορτικοειδών δρουν άμεσα και έμμεσα στην κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος και στην ανακατανομή του αίματος και των υγρών στο διάμεσο χώρο, σε μία προσπάθεια να διατηρηθεί η αιματική ροή στα πιο κριτικά σημεία. Ωστόσο, στο τέλος

είναι απαραίτητο να γίνει η διόρθωση στις απώλειες τόσο του ύδατος όσο και των εξωκυττάρων υγρών. Αυτό περιλαμβάνει τη δημιουργία συμπεριφορών που σχετίζονται με την πρόσληψη του  $\text{Na}^+$ , δηλαδή, αυξημένη όρεξη για αλάτι, επιπλέον της δίψας. Η δημιουργία των συμπεριφορών που διορθώνουν τα ελλείμματα του εξωκυττάρου χώρου είναι παρόμοια με την απάντηση του συμπαθητικού και του ενδοκρινικού συστήματος σε καταστάσεις υπογκαιμίας. Όλα αυτά τα συστήματα προϋποθέτουν ότι το ΚΝΣ προσλαμβάνει πληροφορίες που αντικατοπτρίζουν την κατάσταση του αίματος και του όγκου στο διάμεσο χώρο. Η επικοινωνία του οργανισμού με τον εγκέφαλο για την κατάσταση του εξωκυττάρου όγκου απαιτεί τη διέγερση των ορμονικών και των σπλαχνικών προσαγωγών οδών.

## 5. Δίψα και αγγειοτενσίνη-II (AG-II)

Οι κλασικές μελέτες από τους Fitzsimons και συν.<sup>(6)</sup> σε ποντικούς ήταν οι πρώτες που απέδειξαν ότι η ρενίνη και το πεπτιδίο της AG-II, ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικές για την πρόκληση του αισθήματος της δίψας. Όταν χορηγούνται συστηματικά, δημιουργούν την αίσθηση της δίψας, ακόμη και σε πολύ καλά ενυδατωμένους ποντικούς. Η AG-II, επάγει την αίσθηση της δίψας στις δομές του τελικού πετάλου του μεσολοβίου, δηλαδή τους πυρήνες SFO, MNPO και OVLT<sup>(6)</sup>. Η πρόκληση της δίψας από την AG-II είναι πολύ πιο εντυπωσιακή όταν εγχέεται άμεσα στον εγκέφαλο κι αυτό έχει δειχτεί σε αρκετά θηλαστικά, όπως ποντίκια, γίδες, σκύλους και πρόβατα, αλλά και σε πτηνά όπως πάπιες και περιστέρια. Η ροή της χορήγησης μιμείται τη δράση του πεπτιδίου σε μία ή περισσότερες περικοιλιακές περιοχές του εγκεφάλου. Η παρουσία του συστήματος PAA στον εγκέφαλο έχει αποδειχτεί μαζί με όλα τα συστατικά του μεταβολικού καταρράκτη και τους υποδοχείς τους. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κυκλοφορούσα AG-II δρα στον πρόσθιο εγκέφαλο, στους πυρήνες SFO και OVLT ως ορμόνη και ότι, είτε άμεσα, είτε έμμεσα, ενεργοποιεί τις οδούς του συστήματος αγγειοτενσίνης, με προεξέχουσα ενοποιητική δράση ως νευροδιαβιβαστής<sup>(9)</sup>. Τα συστήματα ρενίνης-αγγειοτενσίνης του νεφρού και της συστηματικής κυκλοφορίας είναι διαφορετικά από αυτό του εγκεφάλου, αλλά λειτουργικά συνδέονται και παίζουν συμπληρωματικούς ρόλους στη διατήρηση της ομοιοστασίας των υγρών του οργανισμού.

## 6. Αναστολή και διευκόλυνση της δίψας διαμέσου της δράσης του οπίσθιου εγκεφάλου

Επιπρόσθετα, από τους ορμονικούς παράγοντες που δρουν σε συγκεκριμένους στόχους του πρόσθιου εγκεφάλου, για να διευκολύνουν την πρόσληψη των υγρών, υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχουν μηχανισμοί που, είτε διεγείρουν, είτε καταστέλλουν τον οπίσθιο εγκέφαλο. Σε πειραματόζωα όταν εμποδίζεται η αύξηση της αρτηριακής πίεσης που θα προκληθεί φυσιολογικά από την ενδοφλέβια χορήγηση AG-II, με την ταυτόχρονη χορήγηση ενός αντιυπερτασικού, αυξάνεται η διέγερση της δίψας<sup>(10)</sup>. Επιπρόσθετα, όταν μπλοκάρεται η δράση του συστήματος PAA και μειώνονται τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης πολύ πιο κάτω από τα φυσιολογικά με την έγχυση AG-II μέσα στις κοιλίες του εγκεφάλου, η διέγερση της δίψας και πάλι αυξάνεται<sup>(9)</sup>.

Αναστολή της δίψας προκύπτει όχι μόνο από τη διέγερση αρτηριακών τασεοϋποδοχέων αλλά και από τη διέγερση υποδοχέων όγκου στα σημεία χαμηλής πίεσης της κυκλοφορίας. Διάταση της περιοχής του κόμβου του δεξιού κόλπου και της κοίλης φλέβας ή της πνευμονικής φλέβας κατά την είσοδο στον αριστερό κόλπο με φουσκωμένο μπαλόνι, αναστέλλει πειραματικά την τάση για πρόσληψη υγρών. Σε αντίθεση, η μείωση της φλεβικής επιστροφής προς την καρδιά προκαλεί διέγερση της δίψας, διαμέσου της χαμηλής καρδιοπνευμονικής πίεσης και της διέγερσης των τασεοϋποδοχέων<sup>(11,12)</sup>. Κάτω από τις συνθήκες αυτές, οι Quillen και συν.<sup>(13,14)</sup> έδειξαν ότι η απονεύρωση, είτε της καρδιοπνευμονικής ή των τασεοϋποδοχέων εξασθενεί σημαντικά την αίσθηση της δίψας στους σκύλους, ενώ η απονεύρωση και των δύο υποδοχέων την καταργεί τελείως, παρόλο που τα κυκλοφορούντα επίπεδα της AG-II είναι υψηλά. Προσαγωγές ίνες από τους καρδιοπνευμονικούς και αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς οδηγούνται στον εγκέφαλο διαμέσου της 9<sup>ης</sup> και 10<sup>ης</sup> κраниακής συζυγίας. Τα περισσότερα από αυτά τα νεύρα καταλήγουν στον πυρήνα της μονήρους οδού (NTS).

Σε πειραματόζωα, βλάβες στον οπίσθιο πυρήνα AP, αλλά και στα μεσαία τμήματα NTS (δηλαδή, μία βλάβη AP/MNTS), καθώς και αμφοτερόπλευρες βλάβες στον μέσο υποπυρήνα του NTS, δημιουργούν μία έμμεση αίσθηση δίψας, που σχετίζεται με υπογκαιμία<sup>(15)</sup>. Αυτές οι επιδράσεις είναι πιθανό να οφείλονται στην κατάργηση της ανασταλτικής δράσης των τασεοϋποδοχέων.



ων. Ωστόσο, είναι πιθανό ο οπίσθιος πυρήνας AP να διαδραματίζει επίσης ρόλο στην αναστολή της δίψας που προέρχεται από γενικευμένη διαστολή του όγκου του αίματος ή την οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Όπως έχει δειχτεί από τους Antunes-Rodrigues και συν.<sup>(16)</sup> το ANP που απελευθερώνεται από τον καρδιακό κόλπο, σε καταστάσεις υπερογκαιμίας ή υπέρτασης μπορεί να αναστείλει την αίσθηση της δίψας. Είναι ενδιαφέρον, ότι η περιοχή AP/NTS περιέχει κύτταρα με άξονες που προβάλλουν προς το πλευρικό παραβραχιόνιο πυρήνα (LPBN). Ηλεκτρολυτικές, αναισθητικές και νευροτοξικές βλάβες του πυρήνα LPBN προκαλούν υπέρμετρη κατανάλωση υγρών σε ποντικούς<sup>(9)</sup>, μία αντίδραση παρόμοια με τις βλάβες στον AP/mNTS. Ένα σημαντικό τμήμα νευρικών κυττάρων που προέρχονται από το AP/AP/mNTS και εισέρχονται στον πυρήνα LPBN περιέχουν σεροτονίνη (5-HT). Οι εγχύσεις μεθυσσεργίδης, ενός μη εκλεκτικού ανταγωνιστή του υποδοχέα της σεροτονίνης 5-H, ενισχύουν την αίσθηση της δίψας και την πρόσληψη διαλύματος NaCl σε ποντικούς<sup>(9)</sup>. Το μοντέλο που έχει προταθεί είναι ότι υπάρχει στον οπίσθιο εγκέφαλο ένα ανασταλτικό κύκλωμα που περιλαμβάνει τους πυρήνες, οπίσθιο AP, της μονήρους οδού NTS και τον πλευρικό παραβραχιόνιο πυρήνα LPBN, το οποίο προσλαμβάνει και επεξεργάζεται όλα τα νευρικά και χημικά ερεθίσματα που προέρχονται από την ενεργοποίηση των καρδιοπνευμονικών και τασεοϋποδοχέων των αρτηριών. Κεντρομόλες ίνες από αυτό το ανασταλτικό κύκλωμα προωθούνται σε πυρήνες του πρόσθιου εγκεφάλου, στο τελικό πέταλο του μεσολοβίου, στον πυρήνα της αμυγδαλής και σε διάφορους πυρήνες του υποθαλάμου, οι οποίοι έχουν ενοχοποιηθεί για την αίσθηση της δίψας. Με τη σειρά τους, πολλές από αυτές τις δομές του πρόσθιου εγκεφάλου έχουν αμφίδρομες συνδέσεις με τους πυρήνες, παραβραχιόνιου LPBN και μονήρους οδού NTS. Μέσα σ' αυτό το σπλαχνικό νευρωνικό δίκτυο, πολλαπλοί χημικοί διεγερτικοί και ανασταλτικοί παράγοντες, αλλά και προσαγωγά νεύρα, συμβάλλουν σε διεργασίες που οδηγούν σε μεταβολές της αίσθησης της δίψας και στην αύξηση ή τη μείωση της κατανάλωσης των υγρών.

## 7. Επιπρόσθετες χημικές επιρροές στη δίψα

Αρκετές ορμόνες (πεπτιδία και στεροειδή) είναι σε θέση να επηρεάσουν την αίσθηση της δίψας. Ορισμένα πεπτιδία λ.χ. η ρελαξίνη, η ορεξίνη, διεγείρουν την πρόσληψη του νερού, ενώ άλλα λ.χ. το ANP ή το παρό-

μοιο με γλυκαγόνη πεπτιδιο-1, μπορούν να αναστείλουν την πρόσληψη των υγρών. Τα τελευταία έτη έχουν μελετηθεί αρκετά τα σημεία δράσης της ρελαξίνης και του ANP στον εγκέφαλο, ιδιαίτερα στην ψαλίδα SFO του εγκεφάλου. Η έκκριση της ρελαξίνης γίνεται από το ωχρό σωμάτιο της ωοθήκης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα επίπεδά της έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζουν την ομοιοστασία των υγρών του οργανισμού. Η ορμόνη, διεγείρει την έκκριση της ADH και την αύξηση της πρόσληψης νερού σε πειραματόζωα, όταν χορηγείται κεντρικά ή συστηματικά. Οι υποδοχείς της ρελαξίνης, εμφανίζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους πυρήνες SFO και OVL, υποδεικνύοντας αυτούς ως όργανα με την πιθανή θέση δράσης της. Πράγματι, η ρελαξίνη διεγείρει άμεσα τους νευρώνες στην ψαλίδα SFO του εγκεφάλου. Η εκτομή της ψαλίδας SFO του εγκεφάλου, αλλά όχι του OVL, καταργεί τη διέγερση για κατανάλωση νερού σε ποντικούς, η οποία προκαλείται με την ενδοφλέβια έγχυση ρελαξίνης<sup>(17)</sup>. Φαίνεται ότι η ψαλίδα SFO του εγκεφάλου είναι η κύρια θέση δράσης για την πρόκληση της δίψας από την ρελαξίνη. Η AG-II και η ρελαξίνη μπορούν να δράσουν συνεργικά για να αυξήσουν το αίσθημα της δίψας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επειδή η κυκλοφορούσα AG-II ενισχύει τη δράση της ρελαξίνης που χορηγείται ενδοφλέβια. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε ορισμένα είδη, αλλά και στον άνθρωπο, η ωσμωτικότητα του πλάσματος μειώνεται. Αυτό προκαλεί ανασταλτική δράση στους μηχανισμούς της δίψας. Ωστόσο, η πρόσληψη νερού διατηρείται ή ακόμη και αυξάνεται παρά τη μειωμένη ωσμωτικότητα του πλάσματος. Η έκκριση της ρελαξίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι ένας από τους παράγοντες που οδηγούν στην αυξημένη πρόσληψη υγρών κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής. Θεωρείται ότι υπάρχει μία επαναρρύθμιση του κεντρικού ωσμωστάτη, ο οποίος ελέγχει τη δίψα και την έκκριση της ADH, ως αποτέλεσμα των δράσεων της ρελαξίνης στον εγκέφαλο.

## **8. Δίψα και κολπικό νατριουρητικό πεπτιδιο (ANP)**

Το ANP απελευθερώνεται από τα καρδιακά μυοκύτταρα, όταν διαστέλλεται ο όγκος υγρών του εξωκυττάριου χώρου. Έχει δείχτεί ότι έχει ισχυρή ανασταλτική επίδραση στην πρόσληψη του νερού, τόσο σε πειραματόζωα<sup>(16)</sup>, όσο και στους μηχανισμούς της δίψας σε ανθρώπους<sup>(18)</sup> καθώς και στην αναστολή της έκκρισης της ADH. Μία ενδιαφέρουσα πτυ-

χή αυτής της ανασταλτικής επίδρασης είναι ότι στρέφεται κυρίως εναντίον της διέγερσης της δίψας από την AG-II, αν και το ANP αναστέλλει επίσης την ωσμωτική διέγερση της δίψας<sup>(18)</sup>. Σε πειραματόζωα, όταν το ANP εγχυθεί μέσα στην ψαλίδα SFO του εγκεφάλου, παρεμποδίζει την αύξηση της πρόσληψης υγρών που προκαλείται από την AG-II<sup>(19)</sup> και μάλλον είναι πιθανότερο να έχει ανασταλτική δράση στη δίψα διαμέσου της αναστολής των υποδοχέων της στους πυρήνες του τελικού πετάλου του μεσολοβίου.

## 9. Δίψα και καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα προοδευτικό, πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από σταδιακή ανάπτυξη συμπτωμάτων, όπως η δύσπνοια, η κόπωση και το περιφερικό οίδημα. Παράλληλα δομικές και λειτουργικές αλλαγές στην καρδιά μεταβάλλουν τη συστολική ή/και διαστολική κοιλιακή λειτουργία και οδηγούν στην αδυναμία της καρδιάς να εξωθεί το αίμα με φυσιολογική πίεση πλήρωσης. Αυτό προκαλεί έναν ορμονικό καταρράκτη μεταβολών, με σκοπό τη διατήρηση του ισοζυγίου του ύδατος και του Na<sup>+</sup> στον ανθρώπινο οργανισμό<sup>(20)</sup>. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν αυξημένη αίσθηση δίψας, παρά το γεγονός ότι γενικότερα αυτοί έχουν μειωμένη ικανότητα να αισθάνονται δίψα. Σε πρόσφατη μελέτη<sup>(21)</sup> η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ηλικιωμένους συσχετίστηκε με την αύξηση της αίσθησης δίψας, σε σύγκριση με μία ομάδα ασθενών της ίδιας ηλικίας που εισήχθησαν στο νοσοκομείο για άλλες νόσους. Τα σχετιζόμενα με την υγεία δεδομένα για την ποιότητα ζωής τους και την αυτοαντίληψη για την υγεία ήταν χαμηλά και στις δύο ομάδες. Η πιθανές υποθέσεις που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη μειωμένη αίσθηση της δίψας στους ηλικιωμένους περιλαμβάνουν ίσως μία μειωμένη εγκεφαλική ροή αίματος, διάφορες μεταβολές στη λειτουργία του φλοιού του εγκεφάλου<sup>(22)</sup> και μία εξασθενημένη ευαισθησία των υποδοχέων να ανταποκρίνονται στις μεταβολές του όγκου του αίματος που διατίθεται στον εγκέφαλο<sup>(23)</sup>.

Με βάση τα παραπάνω, φαίνεται ότι η ρύθμιση των υγρών του οργανισμού, δεν είναι καθόλου απλή. Σε άτομα μεγάλης ηλικίας, παράγοντες όπως οι μεταβολές στη σύσταση των αγγείων, η αυξημένη σκληρία και ίσως ακόμη ο μειωμένος μεταβολισμός και κυττάρων μπορεί ενδεχομένως να προκαλούν προβλήματα με την αυξημένη κατανάλωση νερού.

Ωστόσο, σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες, η αυξημένη κατανάλωση νερού θα πρέπει να συστήνεται ως προληπτικό μέτρο κατά της υπέρτασης, της παχυσαρκίας, του διαβήτη, του καρκίνου και ίσως ακόμη της νόσου του Alzheimer.

## 10. Συμπεράσματα

Η ομοιοστατική ρύθμιση της πρόσληψης υγρών από τον εγκέφαλο είναι πολυπαραγοντική. Ωσμωτικά, ιοντικά, ορμονικά και νευρικά ερεθίσματα προωθούνται, συγκλίνουν και ενσωματώνονται στο εσωτερικό του ΚΝΣ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, νευρικές συνάψεις όχι απόλυτα ξεκαθαρισμένες να υποβοηθούν και να διεγείρουν την αίσθηση της δίψας. Ο κορεσμός ή μείωση της δίψας μετά την πρόσληψη νερού περιλαμβάνει τη συμμετοχή διαφορετικών αισθητηριακών νευρικών οδών που αλληλεπιδρούν. Είναι αρκετοί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στους μηχανισμούς της δίψας. Η διαλεύκανση των νευρωνικών κυκλωμάτων που οδηγούν στη συνειδητή αντίληψη της δίψας είναι ένα βήμα στην πορεία για την κατανόηση των διαταραχών αυτών.

## 11. Βιβλιογραφία

1. Valtin H. "Drink at least eight glasses of water a day." Really? Is there scientific evidence for "8x8"? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(5): R993-R1004.
2. Noakes TD. Commentary: role of hydration in health and exercise. *BMJ* 2012; 345: e4171. doi: 10.1136/bmj.e4171.
3. McKinley MJ, Denton DA, Weisinger RS. Sensors for antidiuresis and thirst-osmoreceptors or CSF sodium detectors? *Brain Res* 1978; 141(1): 89-103.
4. Zerbe RL, Robertson GL. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: effect of various solutes. *Am J Physiol* 1983; 244(6): E607-E614.
5. Andersson B. Regulation of water intake. *Physiol Rev* 1978; 58(3): 582.
6. Johnson AK, Cunningham JT, Thunhorst RL. Integrative role of the lamina terminalis in the regulation of cardiovascular and body fluid homeostasis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23(2): 183-191.

7. McKinley MJ, Mathai ML, Pennington G, Rundgren M, Vivas L. Effect of individual or combined ablation of the nuclear groups of the lamina terminalis on water drinking in sheep. *Am J Physiol* 1999; 276(3 Pt 2): R673-R683.
8. Denton D, Shade R, Zamarippa F, Egan G, Blair-West J, et al. Neuroimaging of genesis and satiation of thirst and an interoceptor-driven theory of origins of primary consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(9): 5304-5309.
9. Johnson AK, Thunhorst RL. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Front Neuroendocrinol* 1997; 18(3): 292-353.
10. Evered MD. Investigating the role of angiotensin II in thirst: interactions between arterial pressure and the control of drinking. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70(5): 791-797.
11. Fitzsimons JT, Moore-Gillon MJ. Drinking and antidiuresis in response to reductions in venous return in the dog: neural and endocrine mechanisms. *J Physiol* 1980; 308: 403-416.
12. Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. Hemodynamic, hormonal, and drinking responses to reduced venous return in the dog. *Am J Physiol* 1982; 243(3): R354-R362.
13. Quillen EW, Jr., Keil LC, Reid IA. Effects of baroreceptor denervation on endocrine and drinking responses to caval constriction in dogs. *Am J Physiol* 1990; 259(3 Pt 2): R618-R626.
14. Klingbeil CK, Brooks VL, Quillen EW, Jr., Reid IA. Effect of baroreceptor denervation on stimulation of drinking by angiotensin II in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991; 260(3 Pt 1): E333-E337.
15. Edwards GL, Ritter RC. Area postrema lesions increase drinking to angiotensin and extracellular dehydration. *Physiol Behav* 1982; 29(5): 943-947.
16. Antunes-Rodrigues J, McCann SM, Rogers LC, Samson WK. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration-and angiotensin II-induced water intake in the conscious, unrestrained rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82(24): 8720-8723.
17. Sunn N, Egli M, Burazin TC, et al. Circulating relaxin acts on subfornical organ neurons to stimulate water drinking in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(3):1701-1706.

18. Burrell LM, Palmer JM, Baylis PH. Atrial natriuretic peptide inhibits fluid intake in hyperosmolar subjects. Clin Sci (Lond) 1992; 83(1): 35-39.

19. Ehrlich KJ, Fitts DA. Atrial natriuretic peptide in the subfornical organ reduces drinking induced by angiotensin or in response to water deprivation. Behav Neurosci 1990; 104(2): 365-372.

20. Lupoli L, Sergi G, Coin A, et al. Body composition in underweight elderly subjects: reliability of bioelectrical impedance analysis. Clin Nutr 2004; 23(6): 1371-1380.

21. Waldreus N, Sjostrand F, Hahn RG. Thirst in the elderly with and without heart failure. Arch Gerontol Geriatr 2011; 53(2): 174-178.

22. Farrell MJ, Zamarripa F, Shade R, et al. Effect of aging on regional cerebral blood flow responses associated with osmotic thirst and its satiation by water drinking: a PET study. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(1): 382-387.

23. Stachenfeld NS, DiPietro L, Nadel ER, Mack GW. Mechanism of attenuated thirst in aging: role of central volume receptors. Am J Physiol 1997; 272(1 Pt 2): R148-R157.

## Ερωτήσεις

### 1. Η δίψα:

- α) Ρυθμίζεται από κεντρικούς και περιφερικούς μηχανισμούς;
- β) Επηρεάζεται από κοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες;
- γ) Μετριέται στην ειδική κλίμακα δίψας;
- δ) Επηρεάζεται από τη μείωση του όγκου των υγρών;
- ε) Από τα  $\alpha + \beta + \gamma$ ;
- ζ) Από τα  $\alpha + \beta + \delta$ ;

### 2. Η επιθυμία για κατανάλωση υγρών:

- α) Σχετίζεται με την υπερτονικότητα του εξωκυττάριου χώρου;
- β) Επηρεάζεται από τις συγκεντρώσεις ορισμένων ορμονών;
- γ) Αυξάνεται με την κυτταρική αφυδάτωση;
- δ) Αυξάνεται με τη διέγερση ειδικών ωσμωυποδοχέων;
- ε) Εξαρτάται από τα  $\alpha + \beta + \gamma$ ;
- ζ) Εξαρτάται από τα  $\alpha + \beta + \gamma + \delta$ ;

### 3. Η αγγειοτενσίνη-II:

- α) Διεγείρει την πρόκληση του αισθήματος της δίψας;
- β) Έχει κύρια θέση δράσης στο τελικό πέταλο του μεσολοβίου;
- γ) Δρα στον πρόσθιο εγκέφαλο στην ψαλίδα (SFO), στον μέσο περιοπτικό πυρήνα (MNPO) και το αγγειώδες όργανο του τελικού πετάλου (OVLT);
- δ) Σωστά είναι τα α + β;
- ε) Σωστά είναι τα α + γ;
- ζ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

### 4. Η αναστολή της δίψας επιτυγχάνεται:

- α) Με τη διέγερση ειδικών τασεοϋποδοχέων;
- β) Με τη διέγερση ειδικών υποδοχέων του όγκου;
- γ) Με την διάταση της περιοχής του δεξιού κόλπου και της κοίλης φλέβας;
- δ) Όταν προκληθεί βλάβη στον μονήρη πυρήνα του οπισθίου εγκεφάλου;
- ε) Σωστά είναι τα α + β + γ;
- ζ) Σωστά είναι τα α + β + δ;

### 5. Οι ορμονικές επιρροές στην δίψα σχετίζονται:

- α) Με τη διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS);
- β) Με τη δράση της ορεξίνης που διεγείρει την πρόσληψη του νερού;
- γ) Με τη δράση της ρελαξίνης που διεγείρει την έκκριση της ADH και την αύξηση της πρόληψης του νερού;
- δ) Με την αγγειοτενσίνη και την ρελαξίνη που δρουν συνεργικά;
- ε) Με το κοιλιακό νατριουρικό πεπτιδίδιο που έχει ανασταλτική επίδραση στην πρόσληψη του νερού;
- ζ) Με όλα τα παραπάνω;

### Απαντήσεις

- 1. ζ
- 2. ζ
- 3. ζ
- 4. ε
- 5. ζ

## Κινητική του ύδατος και των ηλεκτρολυτών μεταξύ των διαμερισμάτων του οργανισμού

**Μπίκος Αθανάσιος**

Ειδικευόμενος Νεφρολογίας, Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης,  
Α΄ Παθ. Κλιν. ΑΠΘ, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Σαραφίδης Παντελής**

Λέκτορας Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ,  
Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

### Κύρια σημεία

- Τα περισσότερα όργανα αποτελούνται κατά 70-80% από ύδωρ, ενώ ο λιπώδης ιστός και τα οστά μόνο κατά 10-20%

- Το ολικό σωματικό ύδωρ υπολογίζεται συνήθως ως το 60% του συνολικού βάρους σώματος στους άνδρες και το 50-55% του βάρους σώματος στις γυναίκες

- Το εξωκυττάριο ύδωρ υποδιαιρείται σε πέντε υποδιαμερίσματα: α) το πλάσμα, β) το διάμεσο και τη λέμφο, γ) το υγρό του συνδετικού ιστού και των οστών, δ) το υγρό του λιπώδους ιστού και ε) το υγρό των κοιλοτήτων του οργανισμού

- Η μετακίνηση του ύδατος μεταξύ των διαφόρων διαμερισμάτων καθορίζεται από την υδροστατική και την ωσμωτική πίεση

- Τα διαλυμένα σωματίδια χωρίζονται σε δραστικά και μη δραστικά ωσμώλια, ανάλογα με τη δυνατότητά τους να προκαλούν ωσμωτική μετακίνηση ύδατος

- Τα σταθερά ενδοκυττάρια ανιόντα και το  $K^+$  δημιουργούν ωσμωτική κλίση, η οποία οδηγεί σε είσοδο ύδατος στα κύτταρα. Για να αντισταθμιστεί αυτή η κλίση, η  $Na^+-K^+-ATPάση$  αποβάλλει ενεργητικά  $Na^+$  από τα κύτταρα. Το  $Cl^-$  ακολουθεί παθητικά το  $Na^+$  οδηγώντας σε ωσμωτική και ηλεκτρική ισορροπία

- Η κολλοειδωσμωτική πίεση δεν αντιστοιχεί σε μία νέα φυσική δύναμη, αλλά στην ωσμωτική πίεση που ασκείται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η αλβουμίνη προσφέρει το 65-75% της κολλοειδωσμωτικής πίεσης του πλάσματος

- Η ομοιοστασία του εξωκυτταρίου χώρου στηρίζεται στη συνεχή ροή ύδατος από το πλάσμα στο διάμεσο ιστό, από εκεί στο λεμφικό σύστημα και ξανά στην κυκλοφορία

- Ο διάμεσος ιστός είναι ένα σύστημα τριών φάσεων (υγρού με αλβουμίνη, γέλης με γλυκοζαμινογλυκάνες και θεμέλιας ουσίας). Σύμφωνα με νεότερες μελέτες, ο διάμεσος ιστός μπορεί να μεταβάλει την ωσμωτική του πίεση διαμέσου μεταβολών στις συνδέσεις των κυττάρων με το κολλαγόνο της θεμέλιας ουσίας και έτσι παίζει



ενεργό ρόλο στη μετακίνηση του ύδατος

- Η υδροστατική πίεση του διάμεσου χώρου (Pi) κυμαίνεται από ελάχιστα αρνητική έως μηδενική (-4 με 0 mmHg)

- Αντίθετα με παλαιότερες θεωρήσεις, η ωσμωτική πίεση του διάμεσου χώρου δεν είναι μηδενική, καθώς το 50-60% της αλβουμίνης του οργανισμού βρίσκεται εξωαγγειακά σε συγκέντρωση περίπου 1-1,5 g/dl, ενώ 10 g της μετακινούνται από το πλάσμα στη λέμφο κάθε ώρα

- Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η υπογκαιμία και το νεφρωσικό σύνδρομο, οι μεταβολές των υδροστατικών και ωσμωτικών πιέσεων ενδο- και εξωαγγειακά οδηγούν σε νέα ισορροπία του ύδατος μεταξύ πλάσματος και διαμέσου ιστού, με αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις

## 1. Εισαγωγή

Η μετακίνηση του ύδατος και των διαλυμένων ουσιών μεταξύ των διαμερισμάτων του οργανισμού αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα. Κλασικές μελέτες φυσιολογίας περιέγραψαν τις βασικές αρχές της ισορροπίας του ύδατος μεταξύ των διαφόρων διαμερισμάτων του οργανισμού και αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη της γνώσης διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων. Ερευνητικές προσπάθειες των τελευταίων ετών προσέθεσαν νέα δεδομένα στο πεδίο αυτό, σύμφωνα με τα οποία φαίνεται ότι στη μετακίνηση του ύδατος και των διαλυμένων ουσιών, τόσο διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, όσο και μεταξύ των διαφόρων διαμερισμάτων του εξωκυττάριου χώρου, κεντρικό ρόλο παίζουν φυσικές δυνάμεις που εξορμούν κυρίως από τη θεμέλια ουσία του διαμέσου ιστού. Στο παρόν πόνημα γίνεται μία προσπάθεια να περιγραφεί συνοπτικά η σύγχρονη θεώρηση για τη μετακίνηση του ύδατος ανάμεσα στα διαμερίσματα των σωματικών υγρών, η οποία συνδυάζει κλασικές και νεότερες γνώσεις.

## 2. Τα διαμερίσματα των σωματικών υγρών

Το υγρό στοιχείο του ανθρώπινου σώματος αποτελείται κατά κύριο λόγο από ύδωρ. Τα περισσότερα όργανα του οργανισμού (λ.χ. δέρμα, εγκέφαλος, μύες, έντερο) αποτελούνται κατά 70-80% από ύδωρ, ενώ ο λιπώδης ιστός και τα οστά μόνο κατά 10-20%. Ο όρος «ολικό σωματικό ύδωρ, ΟΣΥ» (Total Body Water, TBW) αντανακλά έναν εξισορροπημένο μέσο όρο του

περιεχομένου των ιστών σε ύδωρ, που λαμβάνει σχετικά χαμηλότερες τιμές σε άτομα με περισσότερο λιπώδη ή λιγότερο μυϊκό ιστό. Οι γυναίκες και οι ηλικιωμένοι έχουν συνήθως λιγότερο ύδωρ σε σχέση με το σωματικό τους βάρος, επειδή έχουν περισσότερο λίπος και λιγότερη μυϊκή μάζα αντίστοιχα. Αντίστοιχα, η παχυσαρκία αυξάνει το ολικό σωματικό ύδωρ, αλλά μειώνει το ποσοστό του επί του σωματικού βάρους, αφού υπάρχει αύξηση του συγκριτικά στεγνότερου λιπώδους ιστού<sup>(1)</sup>. Το ΟΣΥ υπολογίζεται συνήθως ως το 60% του συνολικού βάρους σώματος στους άνδρες και το 50-55% του βάρους σώματος στις γυναίκες, ενώ στους ηλικιωμένους ασθενείς θεωρείται περίπου 5% λιγότερο<sup>(2)</sup>. Ο υπολογισμός του ΟΣΥ ως ποσοστό του σωματικού βάρους δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα μόνο για μία μικρή μερίδα υγιών ατόμων, γιατί σε κάθε οργανισμό η αναλογία κάθε ιστού είναι διαφορετική, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη εξισώσεων που περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, το βάρος και το ύψος και υπολογίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια το ΟΣΥ<sup>(3,4)</sup>.

Το σωματικό ύδωρ κατανέμεται σε δύο διαμερίσματα, το ενδοκυττάριο (ΕΝΔΥ) και το εξωκυττάριο (ΕΞΥ). Το ενδοκυττάριο διαμέρισμα συνιστά περίπου το 55-65% και το εξωκυττάριο το υπόλοιπο 35-45%. Το ΕΞΥ υποδιαιρείται σε πέντε επιμέρους υποδιαμερίσματα: α) το πλάσμα, β) το διάμεσο και τη λέμφο, γ) το υγρό του συνδετικού ιστού και των οστών, δ) το υγρό του λιπώδους ιστού και ε) το υγρό που εντοπίζεται σε κοιλότητες του οργανισμού, όπως το πλευριτικό, το περιτοναϊκό, το εγκεφαλονωτιαίο και άλλα<sup>(5)</sup>. Το ελάχιστο υγρό του λιπώδους ιστού θεωρείται ΕΞΥ, οπότε στους παχύσαρκους αυξάνει το ποσοστό αυτού σε σχέση με το ΕΝΔΥ. Καθώς οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερα ποσοστά λιπώδους και χαμηλότερα ποσοστά μυϊκής μάζας το ΕΞΥ αποτελεί το 45-48% του συνολικού ΟΣΥ. Το αντίθετο συμβαίνει στους άνδρες, στους οποίους περιορίζεται το ποσοστό του ΕΞΥ στο 42-45% του ΟΣΥ<sup>(5,6)</sup>.

Για τον υπολογισμό του ΕΞΥ και την αναλογία των επιμέρους διαμερισμάτων του έχουν χρησιμοποιηθεί τεχνικές, όπως ο όγκος κατανομής διαφόρων σακχάρων (ινουλίνη, σουκρόζη, μαννιτόλη), ανιόντων (θειοκυάνιο, βρώμιο, χλώριο, θειικά άλατα) και του  $\text{Na}^+$ . Οι όγκοι αυτοί περιλαμβάνουν διαφορετικούς ανατομικά αλλά και λειτουργικά χώρους<sup>(4,7)</sup>. Αν και δεν υπάρχει τεχνική που να υπολογίζει με απόλυτη ακρίβεια τις παραμέτρους αυτές με τις διάφορες μεθόδους που έχουν χρησιμοποιηθεί, έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά ακριβείς εκτιμήσεις των όγκων του πλάσματος, του μεσοκυτ-

τάριου υγρού, του διάμεσου υγρού και του λιπώδους ιστού<sup>(7-9)</sup>. Σημαντικές τεχνικές δυσκολίες παρουσιάστηκαν στον υπολογισμό του ύδατος στον πυκνό συνδετικό ιστό και τα οστά, καθώς παλαιότερες μελέτες θεωρούσαν ότι το ύδωρ του σκελετού αποτελεί το 16% του σωματικού βάρους και ότι είναι >90% εξωκυττάριο<sup>(7)</sup>, αλλά το βάρος του σκελετού περιλαμβάνει, τόσο τα οστά, όσο και τον μυελό τους, που έχει μεγάλη κυτταροβρίθεια και το ύδωρ του είναι κυρίως ενδοκυττάριο. Εάν συνυπολογιστεί και ο μυελός, το ύδωρ των οστών είναι μόνο κατά 60% περίπου εξωκυττάριο και αποτελεί μόλις το 3% του ΟΣΥ<sup>(10)</sup>. Συχνά το ύδωρ των σκελετικών μυών υποεκτιμάται, όμως αποτελεί το 40-50% του ΟΣΥ, περίπου το 75% του ΕΝΔΥ και το 33% περίπου του όγκου των διαμέσων υγρών. Η απώλεια μυικής μάζας ανακατανέμει τον ΟΣΥ από ΕΝΔΥ σε ΕΞΥ και αυξάνει το λόγο του πλάσματος προς τον όγκο των διαμέσων υγρών<sup>(4,11)</sup>.

Στην **εικόνα 1** φαίνεται η κατανομή του ύδατος ανάμεσα στους μεγάλους ιστούς του σώματος για άντρες και γυναίκες.

ΙΣΤΟΣ	Βάρος (kg)	Βάρος σώματος (%)	Κλάσμα περιεκτικότητας σε H <sub>2</sub> O	Κλάσμα ΕΞΥ	Ύδωρ ΕΞΥ (L)	Ύδωρ ΕΝΔΥ	Συνολικό ύδωρ (L)
<b>Αίμα</b>							
Άρρεν	5,5	7,53	0,80	0,63	2,79	1,61	4,40
Θήλυ	4,1	6,83	0,80	0,68	2,23	1,05	3,28
<b>Σκελετικοί μύες</b>							
Άρρεν	28,5	39,04	0,76	0,16	3,47	18,19	21,66
Θήλυ	18	30	0,76	0,16	2,19	11,49	13,68
<b>Δέρμα</b>							
Άρρεν	4,3	5,89	0,72	0,95	2,94	0,15	3,10
Θήλυ	3	5	0,72	0,95	2,05	0,11	2,16
<b>Εγκέφαλος και σπλάγχνα</b>							
Άρρεν	6	8,22	0,72	0,35	1,51	2,81	4,32
Θήλυ	5,4	9	0,72	0,35	1,36	2,53	3,89
<b>Οστά</b>							
Άρρεν	5,75	7,88	0,15	1,00	0,86	0,00	0,86
Θήλυ	4,2	7	0,15	1,00	0,63		0,63
<b>Δραστικός μυελός</b>							
Άρρεν	1,17	1,6	0,80	0,20	0,19	0,75	0,94
Θήλυ	0,9	1,5	0,80	0,20	0,14	0,58	0,72
<b>Αδρανής μυελός</b>							
Άρρεν	2,48	3,4	0,15	0,80	0,30	0,07	0,37
Θήλυ	1,8	3	0,15	0,80	0,22	0,05	0,27

<b>Συνδετικός ιστός</b>							
Άρρεν	3,7	5,07	0,80	1,00	2,96	0,00	2,96
Θήλυ	3	5	0,80	1,00	2,4	0,00	2,4
<b>Διακυτταρικά</b>							
Άρρεν	1,1	1,51	0,95	1,00	1,05	0,00	1,05
Θήλυ	1,1	1,83	0,95	1,00	1,05	0,00	1,05
<b>Λιπώδης ιστός</b>							
Άρρεν	14,5	19,86	0,14	0,80	1,62	0,41	2,03
Θήλυ	18,5	30,83	0,13	0,85	1,97	0,35	2,31
<b>Σύνολα</b>							
Άρρεν	73				17,69	24	41,68
Θήλυ	60				14,23	16,15	30,38
<b>% του ΟΣΥ</b>							
Άρρεν					42,43	57,57	
Θήλυ					46,84	53,16	
<b>% του σωματικού βάρους</b>							
Άρρεν							57,1
Θήλυ							50,6

**Εικόνα 1:** Κατανομή του ύδατος στους ιστούς. Οι τιμές αναφέρονται σε μέσουους ενήλικες άνδρες και γυναίκες, Τροποποιημένο από<sup>(1,4,7-9)</sup> (ΟΣΥ=Ολικό σωματικό ύδωρ ΕΞΥ=εξωκυττάριο υγρό, ΕΝΔΥ=ενδοκυττάριο υγρό)

### 3. Οσμωτικότητα και τονικότητα

Σύμφωνα με το γενικό ορισμό της χημείας, «ωσμωτική πίεση ενός διαλύματος, που διαχωρίζεται με ημιδιαπερατή μεμβράνη από τον καθαρό διαλύτη, ονομάζεται η ελάχιστη πίεση που πρέπει να ασκηθεί εξωτερικά στο διάλυμα, ώστε να εμποδιστεί το φαινόμενο της ώσμωσης, χωρίς να μεταβληθεί ο όγκος του διαλύματος». Στην ουσία η ωσμωτική πίεση αποτελεί μία δύναμη συγκράτησης του διαλύτη, η οποία προέρχεται από κάθε σωματίδιο (ión, μόριο) που βρίσκεται διαλυμένο σ' ένα χώρο. Η ωσμωτική πίεση εξαρτάται αποκλειστικά από τον αριθμό των διαλυμένων σωματιδίων (ωσμωλίων) και όχι από το είδος, το σθένος και το βάρος τους. Ως ωσμωτικότητα (osmolality) ορίζεται ο αριθμός των ωσμωλίων (osmoles) της διαλυμένης ουσίας ανά μονάδα όγκου του διαλύματος και εκφράζεται σε Osm/L. Ο όρος osmolality αντιστοιχεί στον αριθμό των ωσμωλίων της διαλυμένης ουσίας ανά μονάδα βάρους του διαλύτη και εκφράζεται σε Osm/kg H<sub>2</sub>O. Πρέπει να τονιστεί ότι οι δύο όροι δεν είναι ακριβώς ταυτοσημοί, καθώς οι παρονομαστές είναι διαφορετικοί και η osmolality εξαρτάται από τη θερμοκρασία (οι μεταβολές της θερμοκρασίας επηρεάζουν τον όγκο

του διαλύματος). Παρόλα αυτά για πολύ μικρές συγκεντρώσεις διαλυμένης ουσίας (όπως στα βιολογικά υγρά) και στις συνήθεις θερμοκρασίες οι όροι χρησιμοποιούνται χωρίς διάκριση, καθώς οι διαφορές μεταξύ των τιμών τους είναι εξαιρετικά μικρές<sup>(12,13)</sup>.

Η ωσμωτικότητα των βιολογικών υγρών μπορεί να υπολογιστεί:

α) με ειδικά όργανα, τα ωσμώμετρα, τα οποία μετράνε osmolality σε mOsm/kg H<sub>2</sub>O και

β) κατά προσέγγιση, με μαθηματικούς τύπους. Ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος τύπος για τον υπολογισμό της ωσμωτικότητας του πλάσματος λαμβάνει υπόψη τις συγκεντρώσεις των κυριότερων ωσμωλίων του πλάσματος, δηλαδή Na<sup>+</sup> και συνοδών ανιόντων, γλυκόζης και ουρίας, ως εξής:

$$2x[\text{Na}^+ \text{ σε mEq/L}] + [\text{Ουρία σε mg/dl}]/6 + [\text{Γλυκόζη σε mg/dl}]/18$$

Ο συντελεστής 2 αντιστοιχεί στα ανιόντα που ακολουθούν το Na<sup>+</sup> (δηλαδή το Cl<sup>-</sup>). Ο τύπος αυτός υπολογίζει osmolarity σε mOsm/L. Η ωσμωτικότητα του πλάσματος σε φυσιολογικές συνθήκες κυμαίνεται μέσα σε πολύ στενά όρια (285-290 mOsm/L).

Στο πλάσμα υπάρχουν αρκετά μόρια τα οποία ενώ είναι ωσμωτικά δραστικά, επειδή μετακινούνται ελεύθερα διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και δεν δημιουργούν διαφορές συγκέντρωσης μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου, δεν δημιουργούν διαφορές ωσμωτικής πίεσης μεταξύ των δύο αυτών διαμερισμάτων και δεν παίζουν ρόλο στη μετακίνηση του ύδατος. Το σημαντικότερο παράδειγμα αυτών των ουσιών είναι η ουρία. Έτσι ενώ ο όρος «ωσμωτικότητα» αναφέρεται στο σύνολο των ωσμωλίων που υπάρχουν σ' ένα διάλυμα, άσχετα αν ασκούν ή όχι επίδραση στη μετακίνηση του ύδατος (ωσμωτικά δραστικά και μη), ο όρος «δραστική ωσμωτικότητα» ή «τονικότητα» (tonicity) αναφέρεται στα διαλυμένα σωματίδια, τα οποία επηρεάζουν την διακυτταρική μετακίνηση του H<sub>2</sub>O (ωσμωτικά δραστικά). Κατά παράδοση, ο όρος «τονικότητα» χρησιμοποιείται κυρίως για την περιγραφή της συμπεριφοράς του όγκου των κυττάρων σ' ένα διάλυμα<sup>(12,13)</sup>. Για παράδειγμα η αιθανόλη αυξάνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, όχι όμως και την τονικότητα, καθώς διέρχεται τάχιστα από τις μεμβράνες. Επομένως για τα βιολογικά υγρά η ωσμωτικότητα δεν είναι συνώνυμο της τονικότητας και αποτελεί κακό αντιπρόσωπό της. Προκει-

μένου να εκφράζει την τονικότητα πρέπει να αφαιρούνται από αυτή τα μη δραστικά ωσμώλια. Η τονικότητα του πλάσματος είναι ελαφρά χαμηλότερη της ωσμωτικότητας (275-285 mOsm/L) και υπολογίζεται από τον τύπο:

$$2x[\text{Na}^+ \text{ σε mEq/L}] + [\text{Γλυκόζη σε mg/dl}]/18$$

#### 4. Δυνάμεις που καθορίζουν την κατανομή του ύδατος

Η μετακίνηση του ύδατος μεταξύ του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου χώρου καθορίζεται από την υδροστατική και την ωσμωτική πίεση. Η κατανομή του σωματικού ύδατος κάθε στιγμή αντανακλά μία σταθερή κατάσταση των δυνάμεων αυτών, σύμφωνα με τον τύπο<sup>(14)</sup>:

$$P_{ic} - P_{ec} = \Pi_{ic} - \Pi_{ec}$$

(με  $P_{ic}$  και  $P_{ec}$  αναφέρεται η υδροστατική πίεση ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια αντίστοιχα και με  $\Pi$  οι αντίστοιχες ωσμωτικές)

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα φυτά, οι μύκητες και τα βακτηρίδια έχουν άκαμπτα κυτταρικά τοιχώματα, τα οποία δημιουργούν υδροστατικές πιέσεις που αντιτίθενται στις ωσμωτικές πιέσεις. Αντίθετα, στα πλαίσια της εξέλιξης τα ζωικά κύτταρα απέβαλαν τα άκαμπτα κυτταρικά τοιχώματα για να αποκτήσουν ελαστικότητα, με κόστος την εξάρτηση της ρύθμισης του κυτταρικού όγκου από την εξωκυττάρια τονικότητα, σύμφωνα με τις εξισώσεις<sup>(15,16)</sup>:

$$P_{ic} - P_{ec} = 0$$

$$\Pi_{ic} = \Pi_{ec}$$

$$\Pi \text{ (στους } 37^\circ\text{C σε mmHg)} = 19,34 * \varphi * z * [c]$$

$$\text{ωσμωτικότητα (osmolality) (mOsm/kg H}_2\text{O)} = \varphi * z * [c]$$

(όπου  $[c]$  είναι η συγκέντρωση των διαλυμένων μορίων,  $z$  είναι το σθένος των διαλυμένων ηλεκτρολυτών και  $\varphi$  είναι ο συντελεστής ωσμωτικότητας για μη ιδανικές συνθήκες<sup>(4,17)</sup>)

Με βάση τα παραπάνω, η ωσμωτική μετακίνηση υγρών είναι ευθέως ανάλογη με την υδραυλική διαπερατότητα ( $L_p$ ) και την κλίση στη συγκέντρωση των διαλυμένων σωματιδίων ( $\Delta[c]$ ) στην ιδανική περίπτωση που αυτά δεν διέρχονται από τις μεμβράνες<sup>(18)</sup>:

$$\text{Ωσμωτική ροή ύδατος} = L_p * \Delta\Pi_{\text{ιδανική}} = L_p * 19,34 * \phi * z * \Delta[c]$$

Καθώς τα περισσότερα διαλυμένα σωματίδια (solutes) υφίστανται μερική μετακίνηση διαμέσου των μεμβρανών σε συνεπαγωγή με το ύδωρ, ο Staverman εισήγαγε το συντελεστή ανάκλασης  $\sigma$  για να συσχετίσει τη παρατηρούμενη κλίση ωσμωτικής πίεσης με την αντίστοιχη ιδεατή για διαλυμένες ουσίες που δεν διέρχονται από τις μεμβράνες:

$$\sigma = \Delta\Pi_{\text{obs}} / \Delta\Pi_{\text{ideal}} \text{ και επομένως,}$$

$$\text{Ωσμωτική ροή ύδατος} = L_p * \sigma * 19,34 * \phi * z * \Delta[c]$$

Ο  $\sigma$  είναι ένας αριθμός χωρίς διαστάσεις μεταξύ 0 και 1. Σε περιπτώσεις κλίσης στη συγκέντρωση (concentration gradient), μία διαλυμένη ουσία με συντελεστή  $\sigma=1$  εμφανίζει μέγιστη ωσμωτική δράση, ενώ με συντελεστή  $\sigma=0$  δεν προκαλεί ωσμωτική μετακίνηση ύδατος. Όταν  $\sigma=0$ , η μετακίνηση διαλυμένων σωματιδίων σύμφωνα με την κλίση στη συγκέντρωσή τους παρέχει αρκετή ενέργεια για να μετακινηθεί ύδωρ ενάντια στην ωσμωτική του κλίση και να εξουδετερωθεί η ευνοϊκή μετακίνησή του προς την αντίθετη κατεύθυνση, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει καθαρή μεταφορά ύδατος<sup>(19)</sup>.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα διαλυμένα σωματίδια χωρίζονται σε δραστικά και μη δραστικά ωσμώλια, ανάλογα με τη δυνατότητά τους να προκαλούν ωσμωτική μετακίνηση ύδατος. Η ωσμωτική ροή ύδατος απαιτεί κλίση στη συγκέντρωση των διαλυμένων σωματιδίων ( $\Delta[c] \gg 0$ ) και μεγάλο συντελεστή ανάκλασης ( $\sigma \gg 0$ ). Τα δραστικά ωσμώλια πληρούν και τις δύο προϋποθέσεις. Αντίθετα, τα μη δραστικά ωσμώλια πληρούν μία ή καμία. Συνολικά, η κλίση συγκέντρωσης των διαλυμένων σωματιδίων εκατέρωθεν μιας μεμβράνης πρέπει να παράγεται γρηγορότερα από τη ροή τους διαμέσου της μεμβράνης, για να διατηρηθεί κλίση συγκέντρωσης ικανή να παράγει ώσμωση.

Ακόμη, η ροή των ηλεκτρικά ουδέτερων σωματιδίων διακρίνεται συχνά σ' αυτή που γίνεται με διάχυση, χωρίς μετακίνηση ύδατος και σ' εκείνη με συνεπαγωγή, δηλαδή με ταυτόχρονη μετακίνηση ύδατος ( $J_v$ )<sup>(18,20)</sup>.

$$J_s = P_D * \Delta[c] + (1 - \sigma) * J_v * [c]_m$$

Διάχυση      Συνεπαγωγή

Όπου  $J_s$  είναι η ροή των διαλυμένων σωματιδίων,  $P_D$  η διαπερατότητα με διάχυση (diffusive permeability) και  $[c]_m$  η μέση συγκέντρωση διαλυμένων σωματιδίων εκατέρωθεν της μεμβράνης. Γενικά οι διαλυμένες ουσίες με χαμηλό συντελεστή ανάκλασης ( $\sigma \rightarrow 0$ ) έχουν υψηλή  $P_D$ , καθώς τα κανάλια που επιτρέπουν τη μετακίνηση διαλυτών και ύδατος με συνεπαγωγή, συνήθως υποστηρίζουν και μετακίνηση με διάχυση. Το αντίθετο δεν ισχύει πάντοτε. Οι διαλυμένες ουσίες με υψηλό συντελεστή ανάκλασης ( $\sigma \rightarrow 1$ ) μπορεί να έχουν ή όχι χαμηλή  $P_D$ , καθώς αυτό εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της εκάστοτε οδού, από την οποία γίνεται η διάχυση. Εάν η οδός είναι απλή διάχυση από τη διπλοστιβάδα λιπιδίων της μεμβράνης, τότε η  $P_D$  είναι τυπικά χαμηλή. Εναλλακτικά, αν το μονοπάτι είναι ένας διευκολυνόμενος μεταφορέας, τότε η  $P_D$  είναι υψηλή<sup>(4)</sup>.

Για τη μελέτη της ωσμωτικής δραστηριότητας και της διαπερατότητας των μεμβρανών, η ουσία που έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο είναι η ουρία. Η ουρία είναι υδρόφιλη, έχει χαμηλή  $P_D$  και συντελεστή ανάκλασης περίπου 1 σε τεχνητές διπλοστιβάδες λιπιδίων. Έτσι, η ουρία είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στο να παράγει ώσμωση, όταν δημιουργείται αιφνιδίως διαφορά στη συγκέντρωσή της σε πειραματικά μοντέλα<sup>(21)</sup>, αντίθετα με την αιθανόλη που έχει υψηλή  $P_D$  σε πειραματικές μεμβράνες<sup>(22)</sup>. Είναι ευρέως διαδεδομένο ότι η ουρία διαχέεται ελεύθερα κατά μήκος των μεμβρανών και είναι συνεπώς μη δραστικό ωσμώλιο<sup>(2)</sup>. Υπάρχουν μεταφορείς της ουρίας που διευκολύνουν τη διάχυσή της κατά μήκος ορισμένων βιολογικών μεμβρανών, αλλά συνολικά σε πραγματικές συνθήκες η διακυτταρική κλίση της ουρίας είναι πολύ χαμηλή, εξαιτίας της μικρής διαπερατότητάς της διαμέσου των διπλοστιβάδων των λιπιδίων, της μεγάλης επιφάνειας των κυτταρικών μεμβρανών (12.000 m<sup>2</sup>) και του σχετικά αργού ρυθμού παραγωγής της<sup>(23)</sup>. Επίσης, η διαφορά της ουρίας ανάμεσα στα τριχοειδή και στο διάμεσο χώρο είναι ελάχιστη εξαιτίας υψηλής  $P_D$  και μικρού συντελεστή ανάκλασης



(<0,1) καθώς η ουρία διασχίζει άνετα τους πόρους του ενδοθηλίου<sup>(24)</sup>. Αυτό ισχύει για τα περισσότερα τριχοειδικά δίκτυα, με βασική εξαίρεση τα τριχοειδή του εγκεφάλου. Σ' αυτό το δίκτυο, η ουρία εμφανίζει χαμηλή  $P_D$  και σχετικά μεγάλο συντελεστή ανάκλασης (περίπου 0,5), γεγονός που ευνοεί την ανάπτυξη μεγάλης κλίσης συγκέντρωσης της ουρίας και του συνδρόμου ρήξης ωσμωτικής ισορροπίας (disequilibrium syndrome), αν η ουρία μειωθεί απότομα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης<sup>(25)</sup>.

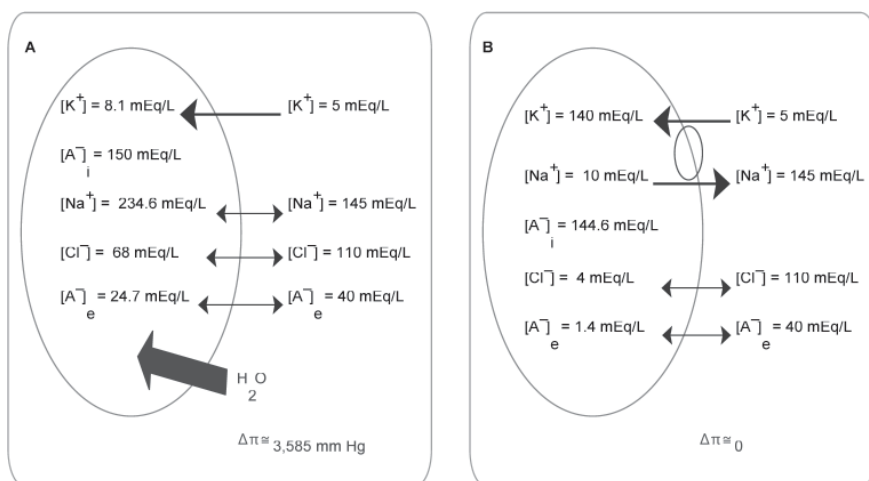
Παράλληλα με τα παραπάνω, σε ότι αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ τριχοειδών και διαμέσου χώρου, οι πρωτεΐνες του πλάσματος δεν διέρχονται από τους πόρους του ενδοθηλίου και θεωρούνται δραστικά ωσμώλια σε αντίθεση με μικρές ουσίες όπως η ουρία, το  $\text{Na}^+$  και το  $\text{Cl}^-$  που κινούνται ελεύθερα διαμέσου του ενδοθηλίου και είναι μη δραστικές<sup>(24,26)</sup>. Ο όρος ογκοτική (oncotic) ή κολλοειδωσμωτική (colloid osmotic) πίεση (ΚΩΠ) χρησιμοποιείτε για να περιγράψει όχι μία νέα φυσική δύναμη, αλλά την ωσμωτική πίεση που ασκείται ειδικά από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι φορτισμένες πρωτεΐνες παράγουν ΚΩΠ, αφενός ως διαλυμένα μόρια και αφετέρου με την ηλεκτροστατική έλξη μικρών αντίθετα φορτισμένων ιόντων, κάτι που είναι γνωστό ως φαινόμενο Donnan<sup>(27)</sup>. Το φορτίο των πρωτεϊνών καθορίζεται από το ισοηλεκτρικό σημείο (pI). Εάν το pH είναι μεγαλύτερο από το pI, τότε η πρωτεΐνη είναι αρνητικά φορτισμένη και το αντίθετο. Η αλβουμίνη του πλάσματος (pI περίπου 5) είναι αρνητικά φορτισμένη σε φυσιολογικό pH και προσελκύει  $\text{Na}^+$  και άλλα κατιόντα. Έτσι, η ΚΩΠ που ασκείται από την αλβουμίνη (κατά προσέγγιση 16-18 mmHg) σχετίζεται με τη μεγάλη της συγκέντρωση στο πλάσμα και το χαμηλό της MB ( $4 \text{ g/dl} = 0,58 \text{ mmol/kg} = 11,2 \text{ mmHg}$ ), καθώς και με τα κατιόντα που προσελκύει ηλεκτροστατικά ( $17 \text{ mmHg} - 11,2 \text{ mmHg} = 5,8 \text{ mmHg}$ , περίπου 33% της ΚΩΠ της αλβουμίνης)<sup>(4)</sup>.

Παρότι η συμβολή της αλβουμίνης στην ΚΩΠ του πλάσματος είναι μεγάλη (65-75% του συνόλου), οι υπόλοιπες πρωτεΐνες του πλάσματος δεν πρέπει να αγνοούνται, ιδιαίτερα σε καταστάσεις υποαλβουμιναιμίας. Πρωτεΐνες με μεγαλύτερο μέσο MB είναι λιγότερο αποτελεσματικές ωσμωτικά για κάθε g/dl και το αντίστροφο. Η αλβουμίνη έχει ένα μέσο MB περίπου 69 kD, ενώ οι σφαιρίνες έχουν μικρότερη ωσμωτική συμβολή, με μέσο MB περίπου 150 kD<sup>(28)</sup>. Επιπρόσθετα τα διάφορα κλάσματα των σφαιρινών έχουν διαφορετικό μέσο MB ( $\alpha_1=45 \text{ kD}$ ,  $\alpha_2=115 \text{ kD}$ ,  $\beta=125 \text{ kD}$  και  $\gamma=145 \text{ kD}$ )<sup>(29)</sup>. Σε υποαλβουμιναιμία στα πλαίσια φλεγμονής υπάρχει μεγάλη αύ-

ξηση των  $\alpha_1$ - και  $\alpha_2$ -σφαιρινών (πρωτεΐνες οξείας φάσης), ενώ δεν υπάρχει μεταβολή στις  $\beta$ -σφαιρίνες. Σε χρόνιες καταστάσεις αυξάνονται συχνά και οι  $\gamma$ -σφαιρίνες. Έτσι, παρατηρείται μείωση στο μέσο MB των σφαιρινών από 150 kD σε περίπου 120 kD και βελτιώνεται η ωσμωτικότητα. Αυτό εξηγεί και τη μεγαλύτερη συσχέτιση της ΚΩΠ του πλάσματος με τα ολικά λευκώματα του πλάσματος και όχι με την αλβουμίνη σε βαριά πάσχοντες υποαλβουμιναιμικούς ασθενείς<sup>(30)</sup>.

## 5. Μετακίνηση του ύδατος μεταξύ του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου χώρου και κατανομή $\text{Na}^+$ και $\text{K}^+$

Η μετακίνηση του ύδατος μεταξύ ΕΝΔΥ και ΕΞΥ καθορίζεται από την ποσότητα των δραστικών ωσμωλίων σε κάθε χώρο. Τα κύτταρα περιέχουν οργανικά ανιόντα που δεν διέρχονται τη μεμβράνη (ATP, φωσφοκρεατίνη, θειικά, νουκλεοτίδια και πρωτεΐνες)<sup>(15)</sup>. Το  $\text{K}^+$  αποτελεί το κυριότερο ενδοκυττάριο κατιόν. Η παρουσία των σταθερών ενδοκυττάριων ανιόντων και του  $\text{K}^+$  δημιουργεί μία σχετιζόμενη με το φαινόμενο Donnan ωσμωτική κλίση, που οδηγεί σε συνεχή είσοδο ύδατος στα κύτταρα. Απέναντι σ' αυτή την κλίση, η  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPάση αποβάλλει ενεργητικά  $\text{Na}^+$  από τα κύτταρα, δημιουργώντας ένα διπλό φαινόμενο Donnan<sup>(31)</sup>. Το  $\text{Cl}^-$  μεταφέρεται παθητικά μαζί με το  $\text{Na}^+$  για να διατηρηθεί ηλεκτρική ουδετερότητα, οδηγώντας σε ωσμωτική ισορροπία (**Εικ. 1**)<sup>(15,32)</sup>. Ουσιαστικά τα κύτταρα καταναλώνουν ATP για να μετατρέψουν τα μη δραστικά ωσμώλια των ιόντων  $\text{K}^+$  και  $\text{Na}^+$  σε δραστικά ωσμώλια, απομονωμένα στον ενδοκυττάριο και τον εξωκυττάριο χώρο, αντίστοιχα. Με παρόμοιο τρόπο, το  $\text{Cl}^-$  συγκεντρώνεται στο ΕΞΥ και τα σταθερά ανιόντα κυριαρχούν ενδοκυττάρια<sup>(15)</sup>. Το ύδωρ κατανέμεται παθητικά στο ΕΞΥ ή το ΕΝΔΥ ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  και μ' αυτό τον τρόπο αποκαθίσταται ισορροπία στη δραστική ωσμωτικότητα (τονικότητα) και σταθεροποιείται ο κυτταρικός όγκος.



**Εικόνα 1:** Διπλό φαινόμενο Donnan και ομοιοστασία κυτταρικού όγκου. **(Α)** Τα σταθερά ενδοκυττάρια ανιόντα ( $A^-$ ) δημιουργούν μεγάλη και συνδεδεμένη με το φαινόμενο Donnan ωσμωτική πίεση, ευνοώντας την είσοδο ύδατος. **(Β)** Αντίστροφα, η  $Na^+K^+$ -ATPάση ουσιαστικά σταθεροποιεί τα ιόντα  $Na^+$  εξωκυτάρια και προκαλεί σχετιζόμενο με το  $Na^+$  φαινόμενο Donnan. Έτσι δημιουργείται ένα διπλό φαινόμενο Donnan που είναι μία σταθερή κατάσταση χωρίς ωσμωτική κλίση εκατέρωθεν της μεμβράνης (τροποποιημένο από<sup>(15)</sup>)

Σχεδόν το 98% του συνολικού  $Na^+$  του οργανισμού κατανέμεται όπως αναφέρθηκε στα πέντε υποδιαμερίσματα του  $E\Xi Y$ . Περίπου το 20-30% του συνολικού  $Na^+$  είναι μη ανταλλάξιμο και εντοπίζεται κυρίως στην άνυδρη θεμέλια ουσία των οστών και το υπόλοιπο ανταλλάξιμο. Το 95% του συνολικού  $K^+$  του οργανισμού εντοπίζεται ενδοκυτάρια και σε αντίθεση με το  $Na^+$  είναι ανταλλάξιμο σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90%<sup>(4)</sup>.

## 6. Μετακίνηση του ύδατος μεταξύ των διαμερισμάτων του εξωκυττάριου χώρου

Μελέτες των τελευταίων ετών προσέθεσαν στοιχεία που καταδεικνύουν την πολυπλοκότητα της μετακίνησης ύδατος μεταξύ των διαμερισμάτων του εξωκυττάριου χώρου και δείχνουν ότι το πλάσμα και η λέμφος αλληλεπιδρούν δυναμικά με το διάμεσο χώρο στην ανακατανομή του ύδατος. Παρότι ο εξωκυττάριος χώρος είναι ετερογενής, το πλάσμα (που αποτελεί το 17% του εξωκυττάριου χώρου) είναι το διαμέρισμα που χρησιμοποιεί-

ται για την αξιολόγηση της ομοιοστασίας του. Ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος, είναι μία παράμετρος δύσκολα μετρούμενη που καθορίζεται κυρίως από τον όγκο του αίματος, το κλάσμα εξώθησης και τον τόνο των αγγείων<sup>(33)</sup>. Στη ρύθμισή του συμμετέχουν νεφρικοί και νευροορμονικοί μηχανισμοί. Οι νεφροί μεταβάλλουν το ισοζύγιο του  $\text{Na}^+$  ως απάντηση στις μεταβολές του δραστικού όγκου της κυκλοφορίας<sup>(34)</sup>.

Οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί των νεφρών στοχεύουν στο ενδαγγειακό δι-αμέρισμα, αλλά επηρεάζουν ολόκληρο τον εξωκυττάριο χώρο διαμέσου του  $\text{Na}^+$ , που κατανέμεται σε όλα τα διαμερίσματά του. Παρόλα αυτά, η ομοιοστάση των διαμερισμάτων του ΕΞΥ εκτός του ενδαγγειακού (και ιδιαίτερα του διαμέσου) ρυθμίζεται επιπλέον από τοπικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς<sup>(34,35)</sup>. Όπως προαναφέρθηκε, η ισορροπία μεταξύ των κυττάρων και του περιβάλλοντός τους στηρίζεται κυρίως στην όμοια τονικότητα. Αντίθετα το πλάσμα διατηρείται σε μία σταθερή κατάσταση, διαμέσου απώλειας ύδατος στο διάμεσο χώρο και μιας αντίστοιχης πρόσληψης ύδατος από αυτόν, διαμέσου του λεμφικού συστήματος. Περίπου 8 L/24ωρο από το υγρό που διηθείται στα τριχοειδή μετακινείται στα λεμφαγγεία. Από αυτά, τα 4 L επανααρροφώνται στους λεμφαδένες και τα υπόλοιπα επιστρέφουν στην κυκλοφορία διαμέσου του θωρακικού πόρου<sup>(36)</sup>. Όπως είναι αναμενόμενο, η ισορροπία στο διάμεσο χώρο εξαρτάται στον ίδιο βαθμό από τη διήθηση στα τριχοειδή και τη λειτουργία του λεμφικού συστήματος<sup>(35)</sup>. Η ροή ύδατος μεταξύ πλάσματος και διαμέσου χώρου στο επίπεδο των τριχοειδών περιγράφεται μαθηματικά από την τροποποιημένη εξίσωση του Starling<sup>(4)</sup>.

$$J_v = L_p \cdot [(P_c - P_i) - \sigma(\Pi_c - \Pi_i)]$$

Όπου  $J_v$  είναι η διήθηση,  $L_p$  η υδραυλική διαπερατότητα,  $P_c$  και  $P_i$  οι υδροστατικές πιέσεις στα τριχοειδή και το διάμεσο χώρο,  $\Pi_c$  και  $\Pi_i$  οι αντίστοιχες κολλοειδωσμητικές πιέσεις και  $\sigma$  ο συντελεστής ωσμωτικής ανάκλασης. Σε σταθερές καταστάσεις η τριχοειδική διήθηση πρέπει να είναι ίση με τη λεμφική ροή. Εδώ και πολλά έτη δεν υπάρχει ομοφωνία για το τι συμβαίνει στην υδροστατική και την ωσμωτική πίεση κατά μήκος των τριχοειδών. Σύμφωνα με τις παλαιότερες θεωρήσεις υπάρχει υπεροχή της διήθησης στο αρτηριακό τμήμα και της επανααρρόφησης στο φλεβικό τμήμα των τριχοειδών, με την υδροστατική πίεση να μειώνεται σταδιακά και

την ωσμωτική να παραμένει σταθερή<sup>(2)</sup>. Πρόσφατες μελέτες όμως έδειξαν στα περισσότερα αγγειακά τμήματα μία συνεχή μικρή διήθηση με καθαρές τιμές διήθησης (Jv/Jp) μεταξύ 0,5-1 mmHg που παραμένουν σταθερές σ' όλο το μήκος των τριχοειδών<sup>(37)</sup>. Στην αλλαγή αυτής της θεώρησης βοήθησαν πρόσφατες μελέτες πάνω στο ρόλο της θεμέλιας ουσίας (matrix) του διάμεσου ιστού και ο καλύτερος υπολογισμός των  $P_i$  και  $\Pi_i$ .

Εδώ και αρκετά έτη, ο διάμεσος και ο συνδετικός ιστός στα πειραματικά μοντέλα περιγράφονται με τριφασικά συστήματα. Αυτά συνίστανται από υγρό που περιέχει αλβουμίνη και ρέει ελεύθερα, ένα τμήμα γέλης με γλυκοζαμινογλυκάνες (ΓΑΓ) και τη θεμέλια ουσία (matrix) που περιέχει κυρίως κολλαγόνο<sup>(38)</sup>. Το ύδωρ και οι μικροί διαλύτες ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , ουρία) κινούνται εύκολα και ελεύθερα μεταξύ όλων των διαμερισμάτων, ανάλογα με τις επικρατούσες ωσμωτικές, υδροστατικές και ηλεκτροχημικές δυνάμεις. Η αλβουμίνη δεν εισέρχεται στο χώρο με τις ΓΑΓ, ενώ τόσο η αλβουμίνη, όσο και οι ΓΑΓ δεν εισέρχονται στο χώρο της θεμέλιας ουσίας με το κολλαγόνο<sup>(39)</sup>. Οι ΓΑΓ παράγουν ωσμωτική πίεση ανάλογα με τη συγκέντρωση και την πυκνότητά τους σε ανιόντα, καθώς τα τελευταία προσελκύουν κατιόντα και αυξάνουν τη συγκέντρωση των ιστών σε  $\text{Na}^+$ <sup>(38)</sup>. Αντίθετα, η θεμέλια ουσία παράγει υδροστατική πίεση που αντιτίθεται στη ωσμωτική πίεση των ΓΑΓ<sup>(40)</sup>.

Στο σύστημα αυτό, η μετρούμενη υδροστατική πίεση ( $P_i$ ) αντανακλά την ισορροπία ανάμεσα στις ωσμωτικές και υδροστατικές πιέσεις της θεμέλιας ουσίας, είναι δηλαδή το αποτέλεσμα της ισορροπίας ανάμεσα στην ωσμωτική πίεση των ΓΑΓ ( $\Pi_{\text{ΓΑΓ}}$ ) και στην υδροστατική πίεση του κολλαγόνου ( $P_{\text{κολλαγόνου}}$ )<sup>(41)</sup>.

$$P_i \sim P_{\text{κολλαγόνου}} - \Pi_{\text{ΓΑΓ}}$$

Η υδροστατική πίεση του διάμεσου χώρου ( $P_i$ ) κυμαίνεται από ελάχιστα αρνητική έως μηδενική (-4 με 0 mmHg)<sup>(42)</sup>. Σε καταστάσεις ευογκαιμίας, ακόμη και μικρές αυξήσεις στο όγκο του διαμέσου χώρου ή στο ρυθμό διήθησης στα τριχοειδή οδηγούν σε ταχεία αύξηση της  $P_i$  που εξουδετερώνει τη διήθηση από τα τριχοειδή και το οίδημα. Αντίθετα, αν ο διάμεσος όγκος αυξηθεί κατά 20-50% ή αν η  $P_i$  γίνει ελάχιστα θετική, ο διάμεσος ιστός αποκτά μεγάλη ευενδοτότητα. Σ' αυτή την περίπτωση μεγάλες μεταβολές στον όγκο ελάχιστα αυξάνουν την  $P_i$ , οδηγώντας σε αμείωτη διήθηση από τα

τριχοειδή και σε οίδημα<sup>(43,44)</sup>. Τα διάμεσα κύτταρα μπορούν να χαλαρώνουν ή να σφίγγουν τη σύνδεσή τους με το κολλαγόνο, διαμέσου υποδοχέων ιντεγκρίνης, που φέρουν στην επιφάνειά τους, οι οποίοι αλληλεπιδρούν με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και την ακτίνη του κυτταροσκελετού<sup>(45,46)</sup>. Έτσι, τα κύτταρα ρυθμίζουν την  $P_i$  αλλάζοντας την καμπύλη  $P_i$ -διάμεσου όγκου. Η μείωση της αλληλεπίδρασης του κολλαγόνου με τους  $\beta_1$ -υποδοχείς ιντεγκρίνης ή/και ο πολυμερισμός του κυτταροσκελετού μετακινούν την καμπύλη  $P_i$ -διάμεσου όγκου προς τα δεξιά και επιτρέπουν αύξηση του διάμεσου όγκου για κάθε τιμή  $P_i$ . Η φλεγμονή και η αύξηση της θερμοκρασίας μειώνει την  $P_i$ , εξαιτίας μείωσης της σύνδεσης της ιντεγκρίνης με το κολλαγόνο ή/και θερμικής μετουσίωσης του κολλαγόνου<sup>(47)</sup>. Τέτοια πτώση της  $P_i$  ίσως παίζει κρίσιμο ρόλο στα αρχικά στάδια της σήψης και στο οίδημα μετά από έγκαυμα. Η  $P_i$  κάποια στιγμή αυξάνεται με τη συσσώρευση διάμεσου υγρού, ενώ τα αυξημένα επίπεδα  $P_c$  και  $L_p$  και ο ελαττωμένος  $\sigma$  διατηρούν το οίδημα μακροπρόθεσμα<sup>(46)</sup>.

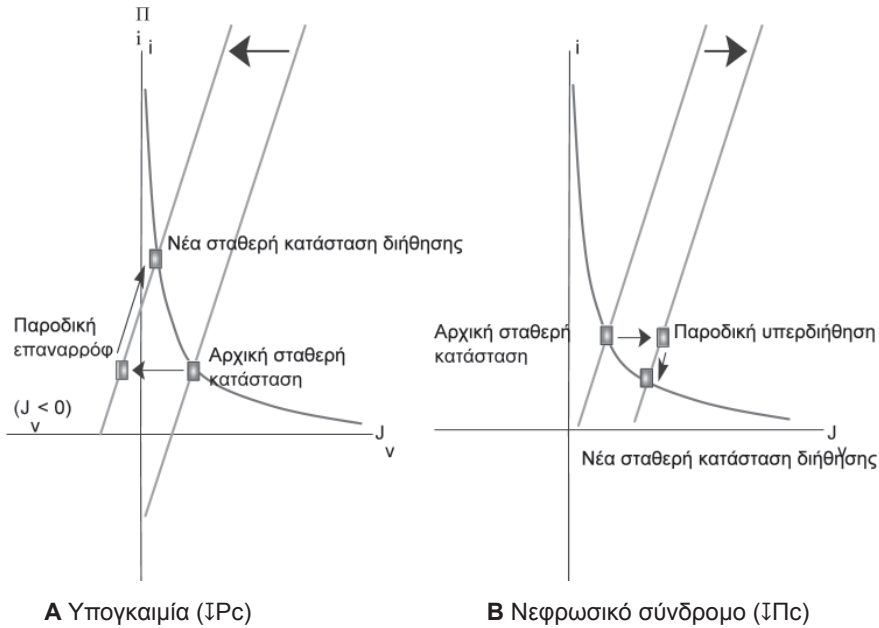
Η  $P_i$  σχετίζεται κυρίως με τη συγκέντρωση της αλβουμίνης στο διάμεσο ιστό. Η συγκέντρωση της αλβουμίνης στο διάμεσο χώρο καθορίζεται από τη σχετική αναλογία της ροής ύδατος και αλβουμίνης σε αυτόν. Κλασικά, η ροή της αλβουμίνης θεωρούνταν ασήμαντη σε σχέση με αυτή του ύδατος και η  $P_i$  περίπου μηδενική. Στην πραγματικότητα όμως, περίπου το 50-60% της αλβουμίνης βρίσκεται στον εξωαγγειακό χώρο, σε συγκέντρωση περίπου 1-1,5 g/dl, ενώ 10 g της μετακινούνται από το πλάσμα στη λέμφο κάθε ώρα<sup>(36)</sup>. Επειδή οι ΓΑΓ και το κολλαγόνο αποκλείουν την αλβουμίνη από το 25-50% του διάμεσου όγκου, η δραστική συγκέντρωσή της στο υπόλοιπο τμήμα του πλησιάζει τα 2-3 g/dl<sup>(48)</sup>. Έτσι η  $P_i$  ανέρχεται σε 30-60% της  $P_p$  (άμεσα μετρούμενης ωσμωτικής πίεσης) και αντανακλά τη συγκέντρωση της δραστικής αλβουμίνης στο διάμεσο ιστό.

Ο ρυθμός τριχοειδικής διήθησης ρυθμίζει δυναμικά την  $P_i$ , με την αυξημένη διήθηση να αραιώνει την αλβουμίνη στο διάμεσο χώρο και να χαμηλώνει την  $P_i$  και την αυξημένη επαναρρόφηση να αυξάνει την  $P_i$ <sup>(42)</sup>. Οι κλίσεις στη συγκέντρωση των πρωτεϊνών στο διάμεσο χώρο προκαλούν ακόμη πιο απότομη και μη γραμμική πτώση στην  $P_i$  σε σχέση μ' αυτή που εμφανίζεται με μεταβολή του ρυθμού διήθησης. Σ' ένα πειραματικό μοντέλο δύο πόρων, η περισσότερη διήθηση ύδατος συμβαίνει μέσα από μικρούς πόρους με συντελεστή ανάκλασης για την αλβουμίνη κοντά στο 0,95, ενώ μέσα από μεγάλους πόρους διέρχεται ένα μικρό μόνο κλάσμα ύδατος.

Αντίθετα, οι μεγάλοι πόροι επιτρέπουν σημαντική δίοδο αλβουμίνης με το συντελεστή ανάκλασής της να είναι κοντά στο 0,05. Η διήθηση ύδατος καθορίζεται από τη συγκέντρωση δραστηκής αλβουμίνης κοντά στους μικρούς πόρους<sup>(49,50)</sup>. Για να αναπτυχθεί κλίση αλβουμίνης κοντά σε μικρούς πόρους αρκούν χαμηλές συγκεντρώσεις αλβουμίνης, αλλά κοντά σε μεγάλους χρειάζονται υψηλές. Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο το αν η διήθηση πρωτεϊνών από τους πόρους είναι τόσο μικρή, ώστε να διατηρούνται μεγάλες κλίσεις στη συγκέντρωση των πρωτεϊνών. Έχει προταθεί ότι ένας γλυκοκάλυκας του ενδοθηλίου είναι ο κύριος φραγμός της διαπερατότητας στους μικρούς πόρους και ένας άλλος γλυκοκάλυκας είναι ο κυρίαρχος ρυθμιστής της διήθησης. Τέτοιοι περιορισμοί στη δίοδο της αλβουμίνης μπορεί να ενισχύσουν την κλίση στη συγκέντρωσή της στο διάμεσο χώρο<sup>(51)</sup>.

## **7. Μετακίνηση του ύδατος μεταξύ πλάσματος και διαμέσου χώρου σε υπογκαιμία και νεφρωσικό σύνδρομο**

Σε παθολογικές καταστάσεις, η ισορροπία του ύδατος μεταξύ πλάσματος και διαμέσου ιστού καθορίζεται επίσης από αλληλεπίδραση δυνάμεων στο διάμεσο ιστό. Σε καταστάσεις υπογκαιμίας, στα αγγειακά τμήματα που έχουν αγγειοσύσπασση επέρχεται μείωση της υδροστατικής πίεσης των τριχοειδών, η οποία οδηγεί σε παροδική απορρόφηση διαμέσων υγρών. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως τριχοειδική επαναπλήρωση. Η επακόλουθη μείωση του διαμέσου όγκου αυξάνει τη συγκέντρωση αλβουμίνης σ' αυτόν, αυξάνει την  $\Pi$  και μειώνει την  $P_i$  και έτσι περιορίζει την τριχοειδική επαναπλήρωση σε κατά προσέγγιση 75-80% του χαμένου όγκου πλάσματος, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 2**<sup>(44,52)</sup>.



**Εικόνα 2:** (A) Η αγγειοσύσπαση από την υπογκαιμία μειώνει την υδροστατική πίεση των τριχοειδών ( $P_s$ ) και στρέφει προς τα αριστερά την καμπύλη Starling - Πi και υψηλότερα το σημείο τομής στον άξονα  $y$ . Υπάρχει παροδική επαναρρόφη διάμεσου υγρού που αυξάνει την Πi και οδηγεί σε μία σταθερή κατάσταση με χαμηλότερο επίπεδο διήθησης. Η P<sub>i</sub> επίσης μειώνεται οδηγώντας σε μία μικρή στροφή προς τα δεξιά της γραμμικής σχέσης Starling (δεν απεικονίζεται). (B) Στο νεφρωσικό σύνδρομο η Πc μειώνεται στρέφοντας την καμπύλη Starling - Πi προς τα δεξιά και προκαλώντας παροδικά αυξημένη τριχοειδική διήθηση. Η συνακόλουθη πτώση της Πi μειώνει τη διήθηση και δημιουργεί μία νέα σταθερή κατάσταση ισορροπίας. Η P<sub>i</sub> αυξάνεται ελαφρά, παράγοντας αριστερή στροφή της καμπύλης Starling για να περιορίσει περαιτέρω την αύξηση της διήθησης (δεν απεικονίζεται) (τροποποιημένο από<sup>(4)</sup>)

Στο νεφρωσικό σύνδρομο (αντίθετα με άλλες υποαλβουαιμικές καταστάσεις) εξαιτίας της εκλεκτικής απώλειας με τα ούρα πολλών ωσμωτικά δραστικών πρωτεϊνών χαμηλού MB, μαζί με την αλβουμίνη και τη συσσωρευση πρωτεϊνών υψηλού MB όπως η  $\alpha_2$ -μακροσφαιρίνη, το ινωδογόνο, τα πολυμερή της απποσφαιρίνης και οι  $\beta$ -λιποπρωτεΐνες<sup>(53,54)</sup>, το μέσο MB των σφαιρινών αυξάνεται σημαντικά (περίπου 215 kD). Παρά τη σχετικά ικανοποιητική συγκέντρωση ολικών λευκωμάτων, οι ασθενείς με νεφρω-



σικό σύνδρομο αδυνατούν να διατηρήσουν φυσιολογική  $P_c$ , καθώς το κλάσμα των σφαιρινών αποτελείται από μεγάλα μόρια χωρίς ωσμωτική δραστηριότητα. Η ωσμωτική πίεση στα τριχοειδή στους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης μειώνεται αναλογικά με τη μείωσή της. Η διήθηση από τα τριχοειδή αυξάνεται με την πτώση της  $P_c$ , όμως η επακόλουθη μείωση της  $P_i$  και η αύξηση της  $P_r$  επιστρέφουν τη διήθηση σε φυσιολογικά επίπεδα και περιορίζουν το οίδημα (**Εικ. 2**). Η διαφορά στην ωσμωτική πίεση μεταξύ τριχοειδών και διαμέσου ιστού παραμένει σταθερά στο 50% της  $P_i$  ή περίπου 12 mmHg, ουσιαστικά ελαχιστοποιώντας την τάση της χαμηλής  $P_c$  να παράγει οίδημα<sup>(55)</sup>. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι επειδή η  $P_i$  μπορεί να φτάσει μέχρι και σε μηδενικά επίπεδα, εάν η  $P_c$  γίνει χαμηλότερη από 10-14 mmHg (αλβουμίνη πλάσματος 1,5-2 g/dl), το οίδημα είναι αναπόφευκτο<sup>(55)</sup>. Μία γρήγορη πτώση στην  $P_c$ , όπως αυτή που παρατηρείται στα παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο, στα πλαίσια νόσου μετ' ελαχίστων αλλοιώσεων, μπορεί να υπερβεί την πτώση στην  $P_i$  και να οδηγήσει σε ταχεία συστολή του ενδαγγειακού όγκου και αιμοδυναμική αστάθεια<sup>(56)</sup>.

Εδώ και λίγα έτη, υπάρχει ανοικτή συζήτηση, για το πια είναι η αρχική διαταραχή που προκαλεί το οίδημα στο νεφρωσικό σύνδρομο. Οι υποστηρικτές της θεωρίας της υποπλήρωσης υποστηρίζουν ότι η πτώση της ωσμωτικής πίεσης των τριχοειδών ( $P_c$ ), οδηγεί σε μείωση του ενδαγγειακού όγκου και ότι αυτό οδηγεί διαμέσου ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δευτεροπαθώς σε κατακράτηση  $Na^+$ <sup>(57,58)</sup>. Αντίθετα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αυξημένη επαναρρόφηση  $Na^+$  στους άπω νεφρώνες (κυρίως εξαιτίας φλεγμονής του διαμέσου ιστού), η οποία προηγείται της υποπρωτεϊναιμίας στο νεφρωσικό σύνδρομο (θεωρία υπερπλήρωσης)<sup>(59,60)</sup>. Παράλληλα με τα παραπάνω, η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών που προκαλεί εξαγγείωση αλβουμίνης (αυξημένη  $L_p$  και/ή μειωμένος  $\sigma$ ) πιθανά συμβάλλει επίσης στη μείωση του ενδαγγειακού όγκου<sup>(61)</sup>. Στις μέρες μας φαίνεται ότι ισχύουν και οι δύο θεωρίες, με την υποπλήρωση και την υπερπλήρωση των τριχοειδών να παίζουν πρωτεύοντα λόγο σε διαφορετικές κατηγορίες ασθενών. Η σοβαρή ή/και η ταχέως εμφανιζόμενη υποπρωτεϊναιμία και η κλινική εικόνα υπογκαιμίας (λ.χ. σε νόσο μετ' ελαχίστων αλλοιώσεων) συμβαδίζουν παθοφυσιολογικά με τη θεωρία της υποπλήρωσης. Αντίθετα η παρουσία υπέρτασης, νεφρικής δυσλειτουργίας και ήπιας-μέτριας υπολευκωματιναιμίας (αλβουμίνη ορού >2 g/dl) που εμφανίζονται σε αρκετούς ασθενείς με

άλλης αιτιολογίας νεφρωσικό σύνδρομο, συμβαδίζουν με τη θεωρία της υπερπλήρωσης<sup>(62)</sup>.

## 8. Συμπέρασμα

Η κινητική του ύδατος και των ηλεκτρολυτών μεταξύ των διαμερισμάτων του οργανισμού απετέλεσε αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας πριν από αρκετές 10ετίες. Τα ευρήματα αυτού του ερευνητικού πεδίου αποτέλεσαν τη βάση για την άσκηση της σύγχρονης κλινικής ιατρικής. Τα τελευταία έτη μία σειρά δεδομένων ήρθαν να προστεθούν στις κλασικές γνώσεις για το ρόλο του νεφρού στη διατήρηση της συνολικής ομοιοστασίας του ύδατος και των ηλεκτρολυτών του οργανισμού, του φαινομένου Donnan στην ισορροπία εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης και τους νόμους του Starling για τη μετακίνηση του ύδατος από τον ενδαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο. Τα νέα αυτά στοιχεία αφορούν κυρίως στον ενεργότερο ρόλο του διάμεσου ιστού, που εμφανίζεται ως ένα σύστημα τριών φάσεων (υγρού με αλβουμίνη, γέλης με ΓΑΓ και της θεμέλιας ουσίας) στη ρύθμιση της κινητικής του ύδατος μεταξύ των διαφόρων εξωκυττάρων διαμερισμάτων, αλλά και στις λεπτές μεταβολές που συμβαίνουν στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς της κατανομής του ύδατος στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Μελλοντικές μελέτες αναμένεται να ρίξουν περισσότερο φως στα πολύπλοκα αυτά φαινόμενα.

## 9. Βιβλιογραφία

1. Fanestil DD. Compartmentation of body water. In: Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 5<sup>th</sup> Ed., edited by Narins RG, New York, McGraw-Hill, 1994; p.p. 3-20.
2. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, New York, McGraw-Hill, 2001.
3. Chumlea WC, Guo SS, Zeller CM, et al. Total body water reference values and prediction equations for adults. *Kidney Int* 2001; 59: 2250-2258.
4. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics; back to the future. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2166-2181.
5. Waki M, Kral JG, Mazariegos M, Wang J, Pierson RN Jr, Heyms-

field SB. Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women. *Am J Physiol* 1991; 261: E199-E203.

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

7. Edelman IS, Leibman J. Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med* 1959; 27: 256-277.

8. Forbes GB. Human body composition: Growth, aging, nutrition, and activity, New York, Springer-Verlag, 1987.

9. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values: A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. *Ann ICRP* 2002; 32: 5-265.

10. Clarys JP, Martin AD, Drinkwater DT. Gross tissue weights in the human body by cadaver dissection. *Hum Biol* 1984; 56: 459-473.

11. Aukland K, Nicolaysen G. Interstitial fluid volume: Local regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 1981; 61: 556-643.

12. Gennari FJ. Current concepts: Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med* 1984; 310: 102-105.

13. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: Tables and fables. *Arch Intern Med* 1999; 159: 333-336.

14. Strange K. Cellular volume homeostasis. *Adv Physiol Educ* 2004; 28: 155-159.

15. Stein WD. Cell volume homeostasis: Ionic and nonionic mechanisms. The sodium pump in the emergence of animal cells. *Int Rev Cytol* 2002; 215: 231-258.

16. Willis JS. The balancing act of the naked cell: A brief history of membrane regulation of animal cell volume before 1978. *Adv Exp Med Biol* 2004; 559: 1-9.

17. Elliott JA, Prickett RC, Elmoazzen HY, Porter KR, McGann LE. A multisolute osmotic virial equation for solutions of interest in biology. *J Phys Chem B* 2007; 111: 1775-1785.

18. Essig A, Caplan SR. The use of linear nonequilibrium thermodynamics in the study of renal physiology. *Am J Physiol* 1979; 236: F211-F219.

19. Essig A, Caplan SR. Water movement: Does thermodynamic inter-

pretation distort reality? *Am J Physiol* 1989; 256: C694-C698.

20. Kedem O, Katchalsky A. Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes. *Biochim Biophys Acta* 1958; 27: 229-246.

21. Cass A, Finkelstein A. Water permeability of thin lipid membranes. *J Gen Physiol* 1967; 50: 1765-1784.

22. Ly HV, Longo ML. The influence of short-chain alcohols on interfacial tension, mechanical properties, area/molecule, and permeability of fluid lipid bilayers. *Biophys J* 2004; 87: 1013-1033.

23. Sands JM. Urea transport: It's not just "freely diffusible" anymore. *News Physiol Sci* 1999; 14: 46-47.

24. Curry FE, Michel CC, Mason JC. Osmotic reflection coefficients of capillary walls to low molecular weight hydrophilic solutes measured in single perfused capillaries of the frog mesentery. *J Physiol* 1976; 261: 319-336.

25. Silver SM, Sterns RH, Halperin ML. Brain swelling after dialysis: Old urea or new osmoles? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 1-13.

26. Wolf MB, Watson PD. Measurement of osmotic reflection coefficient for small molecules in cat hindlimbs. *Am J Physiol* 1989; 256: H282-H290.

27. Overbeek JT. The Donnan equilibrium. *Prog Biophys Biophys Chem* 1956; 6: 57-84.

28. Nitta S, Ohnuki T, Ohkuda K, Nakada T, Staub NC. The corrected protein equation to estimate plasma colloid osmotic pressure and its development on a nomogram. *Tohoku J Exp Med* 1981; 135: 43-49.

29. Ahlqvist J. Equation for osmotic pressure of serum protein (fractions). *J Appl Physiol* 2004; 96: 762-764.

30. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 223-230.

31. Leaf A. On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro. *Biochem J* 1956; 62: 241-248.

32. Kurbel S. Are extracellular osmolality and sodium concentration determined by Donnan effects of intracellular protein charges and of pumped sodium? *J Theor Biol* 2008; 252: 769-772.

33. Schrier RW. Decreased effective blood volume in edematous disorders: What does this mean? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2028-2031.

34. Manning RD Jr, Guyton AC. Control of blood volume. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982; 93: 70-114.
35. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993; 73: 1-78.
36. Renkin EM: Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *Am J Physiol* 1986; 250: H706-H710.
37. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198-210.
38. Lai WM, Hou JS, Mow VC. A triphasic theory for the swelling and deformation behaviors of articular cartilage. *J Biomech Eng* 1991; 113: 245-258.
39. Aukland K, Wiig H, Tenstad O, Renkin EM. Interstitial exclusion of macromolecules studied by graded centrifugation of rat tail tendon. *Am J Physiol* 1997; 273: H2794-H2803.
40. Maroudas AI. Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage. *Nature* 1976; 260: 808-809.
41. Brace RA. Progress toward resolving the controversy of positive vs. negative interstitial fluid pressure. *Circ Res* 1981; 49: 281-297.
42. Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol* 1991; 76: 825-857.
43. Guyton AC. Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ Res* 1965; 16: 452-460.
44. Wiig H, Reed RK. Compliance of the interstitial space in rats: II. Studies on skin. *Acta Physiol Scand* 1981; 113: 307-315.
45. Pozzi A, Zent R. Integrins: Sensors of extracellular matrix and modulators of cell function. *Nephron Exp Nephrol* 2003; 94: e77-84.
46. Reed RK, Rubin K. Transcapillary exchange: Role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 211-217.
47. Berg A, Rubin K, Reed RK. Cytochalasin D induces edema formation and lowering of interstitial fluid pressure in rat dermis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H7-H13.
48. Gyenge CC, Tenstad O, Wiig H. In vivo determination of steric and electrostatic exclusion of albumin in rat skin and skeletal muscle. *J Physiol* 2003; 552: 907-916.

49. Hu X, Adamson RH, Liu B, Curry FE, Weinbaum S. Starling forces that oppose filtration after tissue oncotic pressure is increased. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H1724-H1736.

50. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol* 2004; 557: 889-907.

51. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 121-167.

52. Heir S, Wiig H. Subcutaneous interstitial fluid colloid osmotic pressure in dehydrated rats. *Acta Physiol Scand* 1988; 133: 365-371.

53. Kaysen GA. Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13: 347-359.

54. Vavricka SR, Burri E, Beglinger C, Degen L, Manz M. Serum protein electrophoresis: An underused but very useful test. *Digestion* 2009; 79: 203-210.

55. Fadnes HO, Pape JF, Sundsfjord JA. A study on oedema mechanism in nephrotic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 533-538.

56. Theuns-Valks SD, van Wijk JA, van Heerde M, Dolman KM, Bokkenkamp A. Abdominal pain and vomiting in a boy with nephritic syndrome. *Clin Pediatr* 2011; 50: 470-473.

57. Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S21-S27.

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

59. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983; 71: 91-103.

60. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 299-310.

61. Rostoker G, Behar A, Lagrue G. Vascular hyperpermeability in nephritic edema. *Nephron* 2000; 85: 194-200.

62. Koomans, HA. Pathophysiology of oedema in idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 6): vi30-vi32.

## Ερωτήσεις

### 1. Ποια είναι η επίδραση της παχυσαρκίας (αύξηση του λιπώδους ιστού) στο σωματικό ύδωρ:

- α) Αυξάνει το ολικό σωματικό ύδωρ και το ποσοστό του ύδατος επί του σωματικού βάρους;
- β) Αυξάνει το ολικό σωματικό ύδωρ, αλλά μειώνει το ποσοστό του ύδατος επί του σωματικού βάρους;
- γ) Μειώνει το ολικό σωματικό ύδωρ και το ποσοστό του ύδατος επί του σωματικού βάρους;
- δ) Μειώνει το ολικό σωματικό ύδωρ αλλά αυξάνει το ποσοστό του ύδατος επί του σωματικού βάρους;

### 2. Το ύδωρ των σκελετικών μυών αποτελεί:

- α) Το 40-50% του ολικού σωματικού ύδατος και περίπου 75% του ενδοκυττάριου ύδατος;
- β) Το 40-50% του ολικού σωματικού ύδατος και περίπου 90% του ενδοκυττάριου ύδατος;
- γ) Το 65% του ολικού σωματικού ύδατος και περίπου 75% του ενδοκυττάριου ύδατος;
- δ) Το 65% του ολικού σωματικού ύδατος και περίπου 90% του ενδοκυττάριου ύδατος;

### 3. Ως ωσμωτικότητα (osmolarity) ορίζεται:

- α) Ο αριθμός των ωσμωλίων ανά μονάδα βάρους του διαλύτη;
- β) Ο αριθμός των ωσμωλίων ανά μονάδα όγκου του διαλύματος;
- γ) Ο αριθμός των δραστικών ωσμωλίων ανά μονάδα βάρους του διαλύτη;
- δ) Ο αριθμός των δραστικών ωσμωλίων ανά μονάδα όγκου του διαλύματος;

### 4. Με τη δράση της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ :

- α) Αποβάλλεται ενεργητικά  $\text{Na}^+$  από τα κύτταρα;
- β) Δημιουργείται δεύτερο φαινόμενο Donnan εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης;
- γ) Μετατρέπονται τα μη δραστικά ωσμώλια των ιόντων  $\text{K}^+$  και  $\text{Na}^+$  σε δραστικά ωσμώλια απομονωμένα στον ενδοκυττάριο και τον εξωκυττάριο χώρο αντίστοιχα;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### **5. Η αλβουμίνη του διάμεσου ιστού:**

- α) Αποτελεί περίπου το 20-30% της αλβουμίνης του οργανισμού και εμφανίζει δραστική συγκέντρωση στο χώρο κατανομής της περίπου 1-1,5 g/dl;*
- β) Αποτελεί περίπου το 50-60% της αλβουμίνης του οργανισμού και εμφανίζει δραστική συγκέντρωση στο χώρο κατανομής της περίπου 1-1,5 g/dl;*
- γ) Αποτελεί περίπου το 50-60% της αλβουμίνης του οργανισμού και εμφανίζει δραστική συγκέντρωση στο χώρο κατανομής της περίπου 2-3 g/dl;*
- δ) Αποτελεί περίπου το 70% της αλβουμίνης του οργανισμού και εμφανίζει δραστική συγκέντρωση στο χώρο κατανομής της περίπου 2-3 g/dl;*

### **Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. α
- 3. β
- 4. δ
- 5. γ



## Η προσαρμογή του εγκεφάλου σε διαταραχές του όγκου (υπέρταση), της ωσμωτικότητας και της αιμάτωσης

**Μάκρω Σονικιάν**

Νεφρολόγος Διευθύντρια, «Κωνσταντοπούλειο» ΓΝΝΙ-Πατησίων, Αθήνα

### Κύρια σημεία

- Ο εγκέφαλος είναι το μείζον λειτουργικό τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Με τους νευρώνες του επεξεργάζεται πληροφορίες προερχόμενες απ' όλα τα σημεία του οργανισμού, συντονίζοντας τη λειτουργία όλων των οργάνων. Δέχεται εξωτερική προστασία από το κρανίο και εσωτερική από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ). Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός διαχωρίζει το αίμα από το εξωκυττάριο υγρό (ΕΞΥ) του εγκεφάλου. Το σύμπλεγμα τριχοειδές - αστροκύτταρο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού θεωρείται ότι παράγει το διάμεσο εγκεφαλικό υγρό, ενώ υπάρχει μία δυναμική διαδικασία επικοινωνίας διπλής κατεύθυνσης μεταξύ αίματος, διαμέσου εγκεφαλικού υγρού και ΕΝΥ

- Σήμερα θεωρείται ότι το ύδωρ μετακινείται διαμέσου των ενδοθηλιακών κυττάρων με απλή διάχυση, ενώ διαμέσου των αστροκυτταρικών αποφύσεων μέσω υδατικών διαύλων, των υδατοπορινών (ΥΔΠ). Η ΥΔΠ4 εκφράζεται στις περιαγγειακές τελικές αστροκυτταρικές αποφύσεις και φαίνεται ότι αυξάνει τη δίοδο ύδατος μέσα και έξω από το εγκεφαλικό παρέγχυμα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης των αστροκυττάρων. Η ΥΔΠ1 φυσιολογικά και χαρακτηριστικά απουσιάζει από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών τριχοειδών, αλλά εκφράζεται σ' αυτά επί καταστάσεων με παθολογική λειτουργία των αστροκυττάρων

- Εγκεφαλική αυτορρύθμιση είναι το φαινόμενο με το οποίο η εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται σχετικά σταθερή παρά τις διακυμάνσεις της πίεσης εγκεφαλικής αιματικής παροχής. Η πίεση εγκεφαλικής αιματικής παροχής εξαρτάται από τη μέση ΑΠ και από την ενδοκράνια πίεση. Η πίεση εγκεφαλικής αιματικής παροχής είναι φυσιολογικά σταθερή χάρη στην αυτορρύθμιση και η εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται τυπικά με τιμές μέσης ΑΠ. Ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται τις μεταβολές του όγκου, της ωσμωτικότητας και της αιμάτωσης με πληροφορίες που προέρχονται από περιφερικούς και κεντρικούς αισθητικούς υποδοχείς, από τους οποίους απαγωγά ερεθίσματα επιδρούν στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), στην έκκριση ορμονών και σε αιμοδυναμικές παραμέτρους, με τελικό στόχο τη ρύθμιση της απέκκρισης  $\text{Na}^+$  και ύδατος από τους νεφρούς και της εγκεφαλικής ροής αίματος

- Τα πεπτίδια με τα οποία ο ίδιος ο εγκέφαλος συμμετέχει στη ρύθμιση όγκου και πίεσης είναι η ADH και η ωκυτοκίνη (ΩΤ), που συντίθενται στους υπεροπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου και αποθηκεύονται κυρίως στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία και δρουν ως ορμόνες σε απομακρυσμένα όργανα-στόχους και ως νευροδιαβιβαστές διαμέσου ειδικών υποδοχέων προκαλώντας γενικά αγγειοσύσπαση, αλλά και αγγειοδιαστολή στην πνευμονική κυκλοφορία και επίσης διευκολύνοντας την απελευθέρωση ACTH επί stress. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ADH και η ΩΤ δεν επηρεάζουν την ΑΠ, αλλά επί σημαντικών μεταβολών της ΑΠ η ADH προκαλεί αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, όντας σε μοριακή βάση ακόμη ισχυρότερη αγγειοσυσπαστική ουσία από τη νοραδρεναλίνη και την αγγειοτενσίνη-II

- Οι μεταβολές της ωσμωτικότητας, οι οποίες προκαλούνται από διαταραχές του ισοζυγίου του ύδατος, γίνονται αντιληπτές από ωσμωυποδοχείς κυρίως των υπεροπτικών πυρήνων του υποθαλάμου, επηρεάζουν τη δίψα και την έκκριση ADH, με αποτέλεσμα την πρόσληψη, κατακράτηση ή αποβολή ύδατος. Οι ωσμωυποδοχείς ενεργοποιούνται και σε μικρές μεταβολές της ωσμωτικής πίεσης (της τάξης του 1%) και η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι το ισχυρότερο ερέθισμα για την απελευθέρωση ADH

- Επί αύξησης της ωσμωτικότητας του πλάσματος, διαμέσου αύξησης της δίψας, αυξάνεται η πρόσληψη νερού και διαμέσου απελευθέρωσης ADH από τον υποθάλαμο γίνεται κατακράτηση του εξωγενούς νερού. Ταυτόχρονα, διαμέσου των τασεοϋποδοχέων των καρωτιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου, μειώνεται η συμπαθητική δραστηριότητα στους νεφρούς και προκαλείται νατριούρηση. Εξαιτίας ωσμωτικής μετακίνησης ύδατος έξω από τα εγκεφαλικά κύτταρα και μείωσης του εγκεφαλικού όγκου, ύδωρ αντισταθμιστικά μετακινείται από το ENY προς τον εγκέφαλο, ώστε να αυξηθεί το διάμεσο υγρό του εγκεφάλου, ενώ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και οργανικά ωσμώλια μετακινούνται από το ΕΞΥ προς τα κύτταρα, παρασύροντας και ύδωρ

- Επί μείωσης της ωσμωτικότητας, καταστέλλεται η έκκριση ADH από τον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα μειωμένη επαναρρόφηση ύδατος στα αθροιστικά σωληνάκια των νεφρών και απέκκριση της περίσσειας ύδατος. Εξαιτίας της ωσμωτικής μετακίνησης ύδατος προς τα εγκεφαλικά κύτταρα και του αρχικού εγκεφαλικού οιδήματος, μετακινούνται ύδωρ και ωσμώλια από τα κύτταρα προς το διάμεσο υγρό του εγκεφάλου και στη συνέχεια προς το ENY και έτσι μειώνεται η διόγκωση των εγκεφαλικών κυττάρων. Επί υπονατριαιμίας πρωταρχική σπουδαιότητα έχει η νεφρική απέκκριση ύδατος διαμέσου καταστολής της ADH, ενώ επί υπερνατριαιμίας η απάντηση της δίψας έχει τον κυρίαρχο ρόλο και όχι η έκκριση ADH

- Οι μεταβολές του εξωκυττάρου χώρου και του δραστικού αρτηριακού όγκου που προκαλούνται από διαταραχές του ισοζυγίου  $\text{Na}^+$ , γίνονται αντιληπτές από τον εγκέφαλο με πληροφορίες που προέρχονται από διέγερση τασεοϋποδοχέων. Πρόκειται για καρδιοπνευμονικούς υποδοχείς στη συμβολή των μεγάλων θωρακικών

φλεβών με το δεξιό κόλπο και καρδιακούς υποδοχείς που ρυθμίζουν την απελευθέρωση του κοιλιακού και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, για νεφρικούς τασεοϋποδοχείς στα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής, που επηρεάζουν το σύστημα PAA και για αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου, που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του ΣΝΣ

- Επί υπερτονικής αύξησης του εξωκυττάρου χώρου, από τη διέγερση των ογκο-/τασεοϋποδοχέων οι πληροφορίες μεταφέρονται στον εγκέφαλο/υποθάλαμο και με απαγωγά νευρικά ερεθίσματα προκαλούνται καρδιακή συμπαθητική διέγερση με ταχυκαρδία διαμέσου απελευθέρωσης ΩΤ από τη νευροϋπόφυση, συμπαθητική αναστολή στους νεφρούς με αγγειοδιαστολή, αύξηση της αιματικής ροής και της σπειραματικής διήθησης και νατριούρηση διαμέσου καταστολής του συστήματος PAA και απελευθέρωσης κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου, καθώς και διούρηση διαμέσου καταστολής ADH, ούτως ώστε να αποβληθεί ο πλεονάζων όγκος υγρών

- Στον άνθρωπο, επί ελαφράς και μέτριας αυξήσεως του όγκου και της ΑΠ επιστρατεύεται η αυτορρύθμιση του εγκεφάλου με αρχική αγγειοσύσπαση στις αρτηρίες και τα αρτηρίδια, ώστε να διατηρηθεί σχετικά σταθερή η παροχή αίματος στον εγκεφαλικό ιστό, χωρίς σπουδαία επίδραση στην απελευθέρωση ADH. Επί σοβαρής υπέρτασης όμως δεν επιτυγχάνεται αυτορρύθμιση, προκαλείται σημαντική αγγειοδιαστολή και βλάβη του αγγειακού τοιχώματος που οδηγεί σε ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος και κλινική εικόνα υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας

- Η ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος εξαρτάται από τη μεταφορά ύδατος στον εγκέφαλο από το πλάσμα και το ΕΝΥ με συμμετοχή της ΥΔΠ4. Το κυτταροτοξικό οίδημα οφείλεται στη διαταραχή της μεταφοράς  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$ , μετακίνηση ύδατος και εξοίδηση όλων των εγκεφαλικών κυττάρων, δηλαδή ενδοθηλιακών, νευρογλοιακών και νευρώνων. Το αγγειογενές οίδημα οφείλεται σε αυξημένη διαπερατότητα ή ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, που επιτρέπει την έξοδο από τα κύτταρα πρωτεϊνών και άλλων μακρομορίων προς τον ΕΞΧ, καθώς και ύδατος υπό την παρουσία ΥΔΠ4, με αποτέλεσμα αύξηση του εξωκυττάρου χώρου και της ενδοκράνιας πίεσης

- Επί μειώσεως του δραστικού αρτηριακού όγκου ενεργοποιούνται το σύστημα PAA και το ΑΝΣ, με αποτέλεσμα κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και αγγειοσύσπαση, ώστε να διατηρούνται ο εξωκυττάριος χώρος και η συστηματική ΑΠ. Σημαντικού βαθμού μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου με σημαντική πτώση της συστηματικής ΑΠ οδηγεί επίσης σε απελευθέρωση ADH από τα κύτταρα των παρακοιλιακών κυρίως πυρήνων του υποθαλάμου, ακόμη και υπό χαμηλή ωσμωτικότητα, διαμέσου διέγερσης μη ωσμωτικών, ευαίσθητων στις μεταβολές όγκου υποδοχέων των καρωτιδικών κόλπων, με αποτέλεσμα κατακράτηση ύδατος και αποκατάσταση του εξωκυττάρου χώρου. Ωστόσο, η ευαισθησία των ογκοϋποδοχέων είναι πολύ μικρότερη αυτής των ωσμωυποδοχέων ως προς την έκκριση ADH και ενεργοποιούνται μόνο σε μεγάλη πτώση όγκου/ΑΠ

- Επί πτώσεως της μέσης αρτηριακής πίεσης ή επί αυξήσεως της ενδοκράνιας πίεσης μειώνεται η πίεση εγκεφαλικής αιματικής παροχής. Στην πτώση της πίεσης εγκεφαλικής αιματικής παροχής ο οργανισμός απαντά με αύξηση της συστηματικής ΑΠ και αγγειοδιαστολή. Η διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων οδηγεί σε αύξηση του όγκου αίματος του εγκεφάλου, η οποία με τη σειρά της οδηγεί πάλι σε αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και σε επακόλουθη περαιτέρω μείωση της πίεσης εγκεφαλικής αιματικής παροχής

- Επί ισχαιμίας, που προκαλείται, τόσο από αθηρωματοσκληρυντικές, όσο και από μη αθηρωματοσκληρυντικές διαταραχές, η μείωση της αιματικής ροής σε τμήμα ή ολόκληρο τον εγκέφαλο στερεί την προσβληθείσα περιοχή από γλυκόζη και οξυγόνο. Εάν η διάρκεια της ισχαιμίας είναι μεγάλη, προκαλείται μη αναστρέψιμη κυτταρική νέκρωση. Στις πιο απομακρυσμένες περιοχές, εφόσον υπάρχει μικρή παροχή γλυκόζης και οξυγόνου με διάχυση από γειτονικά αγγεία, εάν αποκατασταθεί εγκαίρως η αιματική ροή, η βλάβη αποκαθίσταται

- Εξαιτίας ηλεκτρικής ανεπάρκειας από την ισχαιμία, αυξάνεται η απελευθέρωση γλουταμινικού στις συνάψεις και η συνεχής τοξική διέγερση των γλουταμινικών υποδοχέων οδηγεί σε αυξημένη και τοξική παραγωγή από τους νευρώνες NO, το οποίο (ως ελεύθερη ρίζα) είναι δυνατό να οδηγήσει σε εγκεφαλική βλάβη και κυτταρικό θάνατο από νέκρωση ή απόπτωση. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της ισχαιμίας και όσο χαμηλότερα τα επίπεδα ATP, δηλαδή όσο μεγαλύτερη είναι η έλλειψη γλυκόζης και οξυγόνου, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της νέκρωσης και μικρότερο αυτό της απόπτωσης. Επί ΑΕΕ, στα πλαίσια της προσπάθειας του εγκεφάλου να αυξήσει την αγγείωση της προσβληθείσας περιοχής, διεγείρεται και η αγγειογένεση με σκοπό την αύξηση της αιμάτωσης

## 1. Εισαγωγή

### 1.1. Εγκέφαλος - Στοιχειώδη ανατομικά, ιστολογικά και λειτουργικά στοιχεία

Ο εγκέφαλος είναι το πολυπλοκότερο όργανο του οργανισμού και ασκεί κεντρικό έλεγχο σε όλα τα άλλα όργανα, ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα του μυϊκού ιστού, παράγοντας ορμόνες και επιτυγχάνοντας ταχείες και συντονισμένες προσαρμοστικές απαντήσεις επί αλλαγών του εσωτερικού περιβάλλοντος του οργανισμού. Βρίσκεται μέσα στο εγκεφαλικό κρανίο και περιβάλλεται από τρεις αλληλοδιάδοχους προστατευτικούς υμένες, τις μήνιγγες. Αυτές από μέσα προς τα έξω είναι η χοριοειδής, η αραχνοειδής και η σκληρά.

Η χοριοειδής μήνιγγα βρίσκεται σε άμεση επαφή με τον εγκέφαλο, παρακολουθεί όλες τις έλικες και τις αύλακές του και περιέχει τις αρτηρίες που τρέφουν τον εγκέφαλο. Η χοριοειδής μήνιγγα παρουσιάζει προσεκβολές με αγγεία, που έχουν εισχωρήσει μέσα στις κοιλίες του εγκεφάλου και συμβάλλουν στην παραγωγή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY).

Η αραχνοειδής μήνιγγα βρίσκεται αμέσως προς τα έξω από τη χοριοειδή μήνιγγα, χωρίς να παρακολουθεί τις έλικες και αύλακες του εγκεφάλου. Ανάμεσα στη χοριοειδή και την αραχνοειδή μήνιγγα σχηματίζεται ο σχισμοειδής υπαραχνοειδής χώρος, που περιέχει ENY και διευρύνεται σε ορισμένα σημεία σχηματίζοντας τις λεγόμενες δεξαμενές.

Η σκληρή μήνιγγα βρίσκεται προς το έξω μέρος της αραχνοειδούς και σε απόλυτη επαφή με την εσωτερική επιφάνεια του κρανίου. Αποτελείται από δύο πέταλα που συμφύονται μεταξύ τους, πλην των φλεβωδών κόλπων, όπου αφορίζονται περιβάλλοντας φλέβες του εγκεφάλου.

Ο εγκέφαλος διαιρείται

- στον τελικό, όπου μεταξύ άλλων υπάγονται τα δύο ημισφαίρια που χωρίζονται μεταξύ τους από την επιμήκη σχισμή, οι δύο πλάγιες κοιλίες και ο ρινικός εγκέφαλος με τον ιππόκαμπο,
- στο διάμεσο, όπου μεταξύ άλλων υπάγονται η τρίτη κοιλία και ο υποθάλαμος με την υπόφυση,
- στο μέσο,
- στον οπίσθιο, όπου υπάγονται η τέταρτη κοιλία, η γέφυρα και η παρεγκεφαλίδα και
- στον έσχατο εγκέφαλο, όπου υπάγονται ο προμήκης μυελός και το κάτω τριτημόριο της τέταρτης κοιλίας.

Ο μέσος εγκέφαλος, η γέφυρα και ο προμήκης μυελός αποτελούν το εγκεφαλικό στέλεχος. Η άνω και οι πλάγιες επιφάνειες του εγκεφάλου αποτελούν τον εγκεφαλικό φλοιό και έρχονται σε σχέση με το θόλο του κρανίου. Από την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου εκφύονται οι εγκεφαλικές συζυγίες και ξεκινά ο νωτιαίος μυελός. Η βάση του εγκεφαλικού κρανίου έρχεται σε σχέση με την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου και διαθέτει αντίστοιχα τρήματα για τη δίοδο των εγκεφαλικών νεύρων, του νωτιαίου μυελού και των διαφόρων αγγείων.

Ο εγκέφαλος αιματώνεται από τις δύο έσω καρωτίδες και τις δύο σπονδυλικές αρτηρίες. Η αποχέτευση του φλεβικού αίματος του εγκεφάλου γίνεται με τους φλεβώδεις κόλπους, δηλαδή σωληνωτές διαμορφώσεις της

σκληρής μήνιγγας, που επικοινωνούν μεταξύ τους και δια του σιγμοειδούς κόλπου καταλήγουν στην έσω σφαγίτιδα φλέβα.

Ο εγκέφαλος αποτελείται από δύο κύριες κατηγορίες κυττάρων, τους νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα (νευρογλοία). Κάθε νευρώνας αποτελείται από το σώμα και το νευράξονα, μία πρωτοπλασματική ίνα που εκφύεται από το σώμα και διακλαδίζεται σε πολλούς συνήθως κλάδους, συχνά μεγάλου μήκους. Οι νευράξονες μεταφέρουν με μεγάλη ταχύτητα μηνύματα υπό μορφή ηλεκτροχημικών ερεθισμάτων, που χαρακτηρίζονται ως ενεργειακά δυναμικά, σε απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφάλου ή σε άλλα όργανα.

Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους και με άλλα κύτταρα διαμέσου εξειδικευμένων συνδέσεων, των συνάψεων. Ο ίδιος νευρώνας μπορεί να κάνει χιλιάδες συνάψεις με άλλα κύτταρα. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος περιέχει περίπου 100 τρισεκατομμύρια συνάψεις. Όταν ένα ενεργειακό δυναμικό διασχίσει το νευράξονα και φθάσει στη σύναψη, απελευθερώνεται ένας νευροδιαβιβαστής, μία ουσία που συνδέεται με υποδοχείς της μεμβράνης του κυττάρου στόχου.

Οι νευράξονες περικλείονται συνήθως μέσα σε λιπώδες λευκό περίβλημα μυελίνης που αυξάνει την ταχύτητα μετάδοσης του σήματος. Το τμήμα του εγκεφάλου με αφθονία νευρικών ινών φαίνεται ανοικτόχρωμο (λευκή ουσία), ενώ το τμήμα με τις έλικες και τις αύλακες που βρίσκεται εξωτερικά στην επιφάνεια του εγκεφάλου και περιέχει κυρίως τα σώματα των νευρώνων, είναι σκουρόχρωμο (φαιά ουσία).

Η νευρογλοία προσφέρει σκελετική στήριξη στους νευρώνες, απομόνωση κάθε νευρώνα από τους υπόλοιπους, μεταβολική υποστήριξη με παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου και συμμετέχει σε διάφορες διαδικασίες, όπως καταστροφή παθογόνων, απομάκρυνση νεκρών νευρώνων, συναπτικές και νευροδιαβιβαστικές λειτουργίες.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι νευρογλοιακών κυττάρων, με πολυπληθέστερα στον άνθρωπο τα αστροκύτταρα, τα ολιγοδενδριτικά και τα μικρογλοιακά κύτταρα. Τα επενδυματικά είναι κυβοειδή, επιθηλιοειδή, βλεφαριδοφόρα κύτταρα με μικρολάχνες, στο τοίχωμα των κοιλιών του εγκεφάλου. Τροποποιημένα επενδυματικά κύτταρα μαζί με αγγεία των προσεκβολών της χοριοειδούς μήνιγγας, που εισχωρούν στις κοιλίες του εγκεφάλου, δημιουργούν το χοριοειδές πλέγμα των κοιλιών, όπου παράγεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).

Το χοριοειδές πλέγμα επιπλέει μέσα στο ENY των κοιλιών του εγκέφαλου και διαθέτει πολυάριθμες λάχνες, καθεμία από τις οποίες έχει ένα κεντρικό τριχοειδές, του οποίου το ενδοθήλιο καλύπτεται από μία στιβάδα επιθηλιακών νευρογλοιακών κυττάρων. Αυτή η ασυνήθης κυτταρική ανατομία σχηματίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό<sup>(1)</sup>. Το σύμπλεγμα τριχοειδές-αστροκύτταρο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού θεωρείται ότι παράγει το διάμεσο εγκεφαλικό υγρό<sup>(2)</sup>.

Σήμερα πλέον για την περιγραφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού χρησιμοποιείται ο όρος νευροαγγειακή μονάδα, η οποία συνδέει τη νευρωνική δραστηριότητα με την αγγειακή λειτουργία, ελέγχει την περιοχική εγκεφαλική ροή αίματος και περιλαμβάνει:

- ενδοθηλιακά κύτταρα χωρίς χάσματα μεταξύ τους (fenestrae), αλλά με στενές διασυνδέσεις, τα οποία δημιουργούν ένα φυσικό φραγμό που διαχωρίζει το αίμα από τον εγκέφαλο και περιορίζει τη διάχυση στο ENY μικρών και μεγάλων ή υδρόφιλων μορίων, ενώ επιτρέπει τη διάχυση μικρών υδρόφοβων μορίων (λ.χ. O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, ορμονών). Παράλληλα αποτελούν και ένα μεταβολικό φραγμό, αφού εκφράζουν στην αυλική ή στην απέναντι αυτής πλευρά της μεμβράνης (βασικοπλάγια), τους μεταφορείς θρεπτικών ουσιών (λ.χ. γλυκόζης), ιόντων και άλλων υδρόφοβων μορίων για την εισοδό τους στο ΚΝΣ καθώς και μεταφορείς τοξικών ουσιών για την απομάκρυνσή τους από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)<sup>(3)</sup>,
- περικύτταρα, που περιβάλλουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα στον περιαγγειακό χώρο, ενσωματωμένα μέσα στην απέναντι του αυλού πλευρά της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών και συμβάλλουν στη μείωση της ενδοθηλιακής διακυτταρικής δραστηριότητας ενισχύοντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό<sup>(4)</sup>,
- αστροκύτταρα που σχηματίζουν μία δεύτερη παρεγχυματική βασική μεμβράνη με τις τελικές απολήξεις τους στην απέναντι του αυλού πλευρά των τριχοειδών, όπου συσσωρεύονται υδατικοί διάλυτοι που συμμετέχουν στην ομοιοστάση του ΚΝΣ<sup>(5)</sup>,
- μικρογλοία,
- νευρώνες και
- μη κυτταρικά στοιχεία, δηλαδή εξωκυττάρια θεμέλια ουσία με πρωτεΐνες, που σχηματίζει τη βασική στιβάδα (basal lamina) και που στηρίζει τα κυτταρικά στοιχεία, διασφαλίζει την πολικότητά τους και συγκρατεί διαλυτούς μεσολαβητές, όπως ο VEGF<sup>(6)</sup>.

Το ENY παρέχει προστασία στους υποκείμενους ιστούς, δρα ως λειαντική ουσία του εγκεφάλου, ρυθμίζει την ενδοκρανιακή πίεση, προσφέρει θρεπτικά συστατικά στο ΚΝΣ και αποβάλλει άχρηστα προϊόντα από αυτό. Στον εγκέφαλο περιέχονται κάθε στιγμή 90-150 ml ENY αλλά, σε συνθήκες ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και απορρόφησής του, παράγονται καθημερινά ~500 ml στο φυσιολογικό ενήλικα. Από αυτά μεγάλες ποσότητες παροχετεύονται στους φλεβώδεις κόλπους και ανακυκλώνονται 3,7 φορές την ημέρα. Το ENY έχει σταθερή πίεση 10-18 cm H<sub>2</sub>O (8-15 mmHg) σε κατακεκλιμένη πλάγια θέση του ατόμου. Κυκλοφορεί στις κοιλίες και στις δεξαμενές του εγκεφάλου και στον υπαραχνοειδή χώρο, καθώς και στους χώρους Virchow-Robins<sup>(7)</sup>, που, ως τυφλοί προς το παρέγχυμα σάκοι, περιβάλλουν τα αρτηρίδια και τα φλεβίδια όταν εισδύουν από τον υπαραχνοειδή χώρο στον εγκεφαλικό ιστό. Σ' αυτούς η ροή είναι αργή και φυσιολογικά μη σημαντική<sup>(7)</sup>. Μέσα στον υπαραχνοειδή χώρο τα αρτηριακά και φλεβικά αγγεία καλύπτονται από στρώμα της χοριοειδούς μήνιγγας εν είδει θήκης. Ανάμεσα στο αγγειακό τοίχωμα και τη χοριοειδή θήκη, ο χώρος χαρακτηρίζεται ως περιαγγειακός<sup>(8)</sup>. Το ENY κινείται από τον υπαραχνοειδή χώρο κατά μήκος αρτηριών και αρτηριδίων στον περιαρτηριακό χώρο Virchow-Robins, από εκεί στο διάμεσο εγκεφαλικό ιστό και τελικά από τον εγκέφαλο στο χώρο Virchow-Robins γύρω από τα φλεβικά αγγεία<sup>(9)</sup>.

Το ENY κυκλοφορεί προς τα αραχνοειδή σωματίδια<sup>(7)</sup>, διαμέσου των οποίων απορροφάται προς το αίμα. Το διάμεσο εγκεφαλικό υγρό και άλλα μόρια του εγκεφάλου παροχετεύονται προς ενδοτοιχωματικές οδούς μεταξύ των βασικών μεμβρανών των τοιχωμάτων αρτηριδίων και αρτηριών και προς τον περιαγγειακό χώρο, ο οποίος φαίνεται να συνδέεται με εξωτερικά λεμφαγγεία<sup>(10)</sup>, δηλαδή τα αγγεία και οι χοριοειδείς θήκες τους δρουν ως λεμφαγγεία του εγκεφάλου. Η νευροαγγειακή μονάδα εμπλέκεται στην παραγωγή, αλλά και στην απορρόφηση διαμέσου εγκεφαλικού υγρού και ENY ανεξάρτητα από την ύπαρξη διαφορών ωσμωτικής και υδραυλικής πίεσης<sup>(11)</sup>.

Σήμερα είναι αποδεκτό ότι το ύδωρ μετακινείται διαμέσου των ενδοθηλιακών κυττάρων με απλή διάχυση, ενώ διαμέσου των αστροκυτταρικών αποφύσεων διαμέσου υδατικών διαύλων, των υδατοπορινών (ΥΔΠ)<sup>(12)</sup>. Εντούτοις, και στα ενδοθηλιακά κύτταρα υπάρχουν πρωτεΐνες-μεταφορείς που εκφράζονται σε μία ή και στις δύο πλευρές της μεμβράνης τους (αυλική ή απέναντι) και συντελούν στη μετακίνηση ύδατος. Όλοι αυτοί οι



μηχανισμοί μετακίνησης ύδατος είναι διπλής κατεύθυνσης και παριστούν μία δυναμική διαδικασία επικοινωνίας των διαμερισμάτων του αίματος, του διάμεσου εγκεφαλικού υγρού και του ΕΝΥ.

Ο περιγαγγειακός χώρος χρησιμεύει ως λεμφική κυκλοφορία του εγκεφάλου και εξαιτίας της εμπλοκής της νευρογλοίας και των ΥΔΠ έχει προταθεί ο όρος «γλεμφαγγεία» για την περιγραφή του συστήματος μετακίνησης των υγρών προς και έξω από το εγκεφαλικό παρέγχυμα, της οποίας πάντως η κατεύθυνση κάθε φορά είναι ποικίλη και αποτελεί μείζον ερώτημα - πρόκληση για την έρευνα<sup>(9,11)</sup>.

## **1.2. Διακίνηση υγρών στον εγκέφαλο-Υδατοπορίνες**

Οι ΥΔΠ είναι ουσίες που μεταφέρουν ύδωρ, ιόντα και διαλυμένες ουσίες διαμέσου μιας κυτταρικής μεμβράνης και προς τις δύο κατευθύνσεις, σε απάντηση προς παθητικές διαφορές της ωσμωτικότητας και της υδραυλικής πίεσης (gradients). Και ενώ η μεταφορά με διάχυση είναι μη ειδική και χαμηλής ικανότητας, η μεταφορά διαμέσου των διαύλων των ΥΔΠ είναι ταχεία, με δυνατότητα μεταβολών της κυτταρικής διαπερατότητας μέσα σε sec ή min, υψηλής ικανότητας και μεγάλης εκλεκτικότητας για τα μετακινούμενα μόρια<sup>(13)</sup>, πράγμα σημαντικό για την ανταλλαγή υγρών μεταξύ διάμεσου εγκεφαλικού υγρού και ΕΝΥ.

Μέχρι στιγμής, τουλάχιστον 14 ΥΔΠ έχουν ταυτοποιηθεί<sup>(14)</sup>. Στον εγκέφαλο έχουν αναφερθεί τουλάχιστον έξι: ΥΔΠ1, ΥΔΠ4 και ΥΔΠ5 με ειδικότητα στη μεταφορά ύδατος, ΥΔΠ3 και ΥΔΠ9 με ειδικότητα στη μεταφορά ύδατος και μικρών μορίων και ΥΔΠ8 με ειδικότητα στη μεταφορά ιόντων.

Η ΥΔΠ1 στον οργανισμό γενικά εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, αλλά στον εγκέφαλο εκφράζεται μόνο στα επιθηλιακά κύτταρα (όχι στο τριχοειδικό ενδοθήλιο) του χοριοειδούς πλέγματος προς την πλευρά των κοιλιών, στα επενδυματικά κύτταρα και στη χοριοειδή μήνιγγα<sup>(15)</sup>. Η ΥΔΠ1 παίζει ρόλο στην έκκριση ΕΝΥ στις κοιλίες από το χοριοειδές πλέγμα. Σε υδροκεφαλικό οίδημα, που αναπτύσσεται επί ρήξεως της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και απορρόφησης ΕΝΥ, η ΥΔΠ1 προκαλεί αύξηση της ενδοεγκεφαλικής πίεσης και μετακίνηση υγρού από τις κοιλίες στο παρέγχυμα.

Η απουσία της ΥΔΠ1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών τριχοειδών είναι ένα χαρακτηριστικό που τα διακρίνει από τα ενδοθηλιακά

κύτταρα πολλών άλλων ιστών, στους οποίους η ΥΔΠ1 έχει καταδειχτεί με ανοσοφθορισμό<sup>(15)</sup>. Σε φυσιολογικές καταστάσεις η απουσία της ΥΔΠ1 από το τριχοειδικό ενδοθήλιο στον εγκέφαλο σχετίζεται πιθανά με τα αστροκύτταρα, δεδομένου ότι η ΥΔΠ1 εκφράζεται στο ενδοθήλιο των εγκεφαλικών τριχοειδών επί αστροκυττωμάτων και μεταστατικών καρκινωμάτων στον εγκέφαλο, δηλαδή σε καταστάσεις όπου απουσιάζει η φυσιολογική λειτουργία των αστροκυττάρων ή υπάρχει αυξημένη έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), επηρεάζεται η λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και δημιουργείται εγκεφαλικό οίδημα<sup>(16)</sup>.

Αντίθετα, η ΥΔΠ4 φαίνεται ότι διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη μεταφορά ύδατος μέσα και έξω από το εγκεφαλικό παρέγχυμα, αυξάνοντας τη δίοδο ύδατος διαθέσου της κυτταρικής μεμβράνης των αστροκυττάρων. Εκφράζεται στην αστρογλοία σε όλες τις οριακές περιοχές μεταξύ εγκεφαλικού παρεγχύματος και μειζόνων διαμερισμάτων με υγρό<sup>(14)</sup>. Η ανταλλαγή μεταξύ ΕΝΥ και διάμεσου εγκεφαλικού υγρού διαμέσου των μεμβρανών επενδυματικών και νευρογλοιακών κυττάρων επιτελείται με τη μεσολάβηση της ΥΔΠ4<sup>(17)</sup>. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ΥΔΠ4 δεν είναι απαραίτητη σε καταστάσεις με σχετικά βραδεία μετακίνηση ύδατος<sup>(14)</sup>. Θεωρείται ότι η νευρογλοία που καλύπτει τη νευροαγγειακή μονάδα περιορίζει, τόσο την είσοδο, όσο και την έξοδο ύδατος από τον εγκέφαλο. Συμπερασματικά, η ΥΔΠ4 στις περιαγγειακές τελικές αστροκυτταρικές αποφύσεις παίζει σπουδαίο ρόλο στη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ως σύνολο αποτελούμενου από ενδοθήλιο και αστροκύτταρα, μολονότι στα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζονται μόνο πολύ χαμηλά επίπεδα ΥΔΠ4<sup>(18)</sup>.

### **1.3. Όγκος - Ωσμωτικότητα - Στοιχειώδεις έννοιες**

Ο εξωκυττάριος χώρος αυξάνεται, είτε από αύξηση του ολικού ύδατος του οργανισμού, είτε του ολικού ανταλλάξιμου  $\text{Na}^+$ , είτε και των δύο. Η φυσιολογική παροχή αίματος στους ιστούς μπορεί να μην εξασφαλίζεται παρά τον αυξημένο εξωκυττάριο χώρο (δες οίδημα καρδιακής ανεπάρκειας ή ασκίτη κίρρωσης του ήπατος). Για την επαρκή άρδευση των ιστών είναι απαραίτητη η διατήρηση σταθερού του ενδαγγειακού όγκου και συγκεκριμένα του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου ή δραστικού αρτηριακού όγκου.

Υπογκαιμία μπορεί να σημαίνει απλή αφυδάτωση, δηλαδή απώλεια

μόνο ύδατος, με αποτέλεσμα αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  πλάσματος, ωσμωτική μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο χώρο (ΕΝΔΧ) στον εξωκυττάριο χώρο (ΕΞΧ) και ενδοκυττάριο έλλειμμα ύδατος. Υπογκαιμία όμως μπορεί να σημαίνει και πραγματικό έλλειμμα όγκου με απώλεια ύδατος και  $\text{Na}^+$ , όπως συμβαίνει επί εμέτων, διαρροιών, αιμορραγίας, λήψης διουρητικών ή διαφυγής στον τρίτο χώρο.

Η ρύθμιση του όγκου του πλάσματος και της παροχής αίματος στους ιστούς επιτυγχάνεται με μεταβολές του ισοζυγίου  $\text{Na}^+$  και κατ' επέκταση με τις μεταβολές της απέκκρισης  $\text{Na}^+$  στα ούρα. Στη νατριούρηση παρεμβαίνουν αφενός το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ), που ευνοούν την κατακράτηση του  $\text{Na}^+$  και αφετέρου τα νατριουρητικά πεπτιδία, που ευνοούν την αποβολή του  $\text{Na}^+$ .

Επί αυξήσεως του εξωκυττάριου χώρου η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  πλάσματος μπορεί να είναι φυσιολογική, μειωμένη ή αυξημένη. Δηλαδή, η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  πλάσματος δεν αντανακλά τις απόλυτες ποσότητες ύδατος ή  $\text{Na}^+$  του οργανισμού αλλά την αναλογία των ποσοτήτων ύδατος και  $\text{Na}^+$ . Επομένως η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  πλάσματος δεν είναι δείκτης όγκου.

Υπάρχει αντίστροφη σχέση ανάμεσα στον εξωκυττάριο χώρο και τη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  πλάσματος, αφού μείωση του εξωκυττάριου χώρου συσχετίζεται με αύξηση συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  πλάσματος (υπερνατριαιμία), ενώ αύξηση εξωκυττάριου χώρου με μείωση συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  πλάσματος (υπονατριαιμία).

Η ωσμωτικότητα του πλάσματος προσδιορίζεται από την αναλογία διαλυμένων ουσιών και ύδατος. Οι διαλυμένες ουσίες που καθορίζουν την ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι κυρίως τα άλατα κατιόντων-κυρίως  $\text{Na}^+$  και σε μικρότερο βαθμό  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  και άλλων-, η γλυκόζη και η ουρία. Η γλυκόζη και η ουρία επηρεάζουν ουσιαστικά την ωσμωτικότητα του πλάσματος όταν οι τιμές τους είναι αυξημένες, δηλαδή αντίστοιχα επί αρρυθμισμού σακχαρώδους διαβήτη και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, σε κατάσταση ισορροπίας (ωσμωτική πίεση=275-290 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ) η ωσμωτικότητα του πλάσματος προσδιορίζεται κατά κύριο λόγο από τη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$ , το οποίο είναι το κύριο δραστικό του ωσμώλιο. Η ωσμωτικότητα του πλάσματος από το  $\text{Na}^+$  χαρακτηρίζεται ως τονικότητα.

Η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  πλάσματος είναι δείκτης ωσμωτικότητας. Υπερνατριαιμία αντανακλά υπερωσμωτικότητα και υπονατριαιμία αντανακλά

υποωσμωτικότητα. Η ρύθμιση συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  πλάσματος (δηλαδή της ωσμωτικότητας) επιτυγχάνεται με μεταβολές του ισοζυγίου του ύδατος.

## 2. Εγκέφαλος και προσαρμοστικές λειτουργικές στρατηγικές

Ο εγκέφαλος είναι, όπως και οι νεφροί, από τα πρώτιστα όργανα που αναπτύσσουν προσαρμοστικούς μηχανισμούς στις μεταβολές του όγκου, της ωσμωτικότητας και της αιμάτωσης, προκειμένου να διατηρηθούν σταθερές οι φυσιολογικές του λειτουργίες και η ομοιοστασία του οργανισμού. Τις μεταβολές των ως άνω παραμέτρων αντιλαμβάνεται με πληροφορίες που προέρχονται από περιφερικούς και κεντρικούς αισθητικούς υποδοχείς, οπότε ενεργοποιούνται διάφορα συστήματα που επηρεάζουν τις αντιστάσεις στη συστηματική κυκλοφορία, την απέκκριση  $\text{Na}^+$  και ύδατος στα ούρα και τη διακίνηση των υγρών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Απαγωγά ερεθίσματα από τους υποδοχείς αυτούς επιδρούν στη δραστηριότητα του ΣΝΣ, στην έκκριση ορμονών (νατριουρητικά πεπτιδία καρδιακών κοιλοτήτων, ωκυτοκίνη και βαζοπρεσσίνη υποθαλάμου-νευροϋπόφυσης, ρενίνη-αγγιοτενσίνη-II) και σε αιμοδυναμικές παραμέτρους, με τελικό στόχο τη ρύθμιση της απέκκρισης  $\text{Na}^+$  και ύδατος από τους νεφρούς και τη ρύθμιση της εγκεφαλικής ροής αίματος.

### 2.1. Υποθαλαμικά πεπτιδία

Ο ίδιος ο εγκέφαλος παράγει δύο πεπτιδία που συμμετέχουν στη ρύθμιση του όγκου και της πίεσης. Η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) ή αργινίνη-βαζοπρεσσίνη και η ωκυτοκίνη (ΩΤ) είναι δύο πολυπεπτιδία, που ανακαλύφθηκαν το 1953 και είναι σχεδόν ταυτόσημα με μόνη διαφορά σε δύο αμινοξέα στις θέσεις 3 και 8 αντίστοιχα<sup>(19)</sup>. Συντίθενται στους υπεροπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου και αποθηκεύονται κυρίως στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης σε εκκριτικά κυστίδια, από τα οποία απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία, δρώντας ως ορμόνες σε απομακρυσμένα όργανα-στόχου. Η ADH μεταβολίζεται ταχύτατα στο ήπαρ και τους νεφρούς και ο χρόνος ημιζωής της στην κυκλοφορία είναι μόνο 15-20 min<sup>(20)</sup>.

Νευράξονες από τους παρακοιλιακούς πυρήνες προεκτείνονται και σε εξωυποθαλαμικές περιοχές, στο στέλεχος και το νωτιαίο μυελό, όπου τα

δύο πεπτιδία δρουν ως νευροδιαβιβαστές και επηρεάζουν τα συναισθήματα και τις λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ANΣ)<sup>(20)</sup>.

Οι δράσεις αυτής και της ΩΤ επιτελούνται διαμέσου ειδικών με πολλές δομικές ομοιότητες υποδοχέων:  $V_1aR$ ,  $V_1bR$ ,  $V_2R$ ,  $OTR$ . Πρόκειται για μεμβρανικούς υποδοχείς της μεγάλης οικογένειας των G-πρωτεϊνικών υποδοχέων:

- $V_1aR$ : ενεργοποιούνται από την ADH και από την ΩΤ. Η ενεργοποίησή τους προκαλεί αγγειοσυσπασση και αύξηση της απελευθέρωσης προσταγλανδινών. Ωστόσο, ο αγγειοσυσπαστικός ρόλος της ADH είναι ελάσσων, αφού η ΑΠ διατηρείται κυρίως με δράση του συστήματος ΡΑΑ. Διαμέσου αυτών η ADH επιδρά επίσης στην ηπατική γλυκογονόλυση, στην προσκόλληση αιμοπεταλίων, στην έκκριση αγγειοτενσίνης-II από τα επινεφρίδια, στη συσπαστικότητα του μυομητρίου και σε εγκεφαλικές λειτουργίες, όπως η μνήμη, η μάθηση, τα συναισθήματα και λειτουργίες του ANΣ<sup>(20)</sup>. Πάντως, στην πνευμονική κυκλοφορία, διαμέσου διέγερσης των  $V_1$ -υποδοχέων και απελευθέρωσης NO, η ADH προκαλεί αγγειοδιαστολή<sup>(21)</sup>, όπως και σε άλλα αγγεία, με διέγερση  $V_2$ -like υποδοχέων και απελευθέρωση NO<sup>(21-22)</sup>.
- $V_1bR$  ή  $V_3R$ : η ADH συνεκκρίνεται από τους παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου με την ορμόνη που απελευθερώνει ACTH και διαμέσου αυτών των υποδοχέων δρα στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και διευκολύνει την απελευθέρωση ACTH<sup>(23)</sup> επί stress. Η ADH είναι σημαντική για την προσαρμογή του οργανισμού στο stress, με επίδραση τόσο στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης όσο και στο συμπαθητικό αδρενεργικό άξονα. Η ΩΤ έχει επίσης αντι-stress ιδιότητες<sup>(20)</sup>.
- $V_2R$ : διαμέσου αυτών η ADH δρα στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων των νεφρών, όπου οδηγεί στην απελευθέρωση ΥΔΠ2 από προσχηματισμένα κυτταροπλασματικά κυστίδια και συντελεί στην επαναρρόφηση ύδατος για επίτευξη ωσμωτικής ισορροπίας με τον υπέρτονο διάμεσο χώρο. Το ύδωρ που εισέρχεται στα κύτταρα επιστρέφει γρήγορα στη συστηματική κυκλοφορία διαμέσου της βασικοπλάγιας κυτταρικής μεμβράνης.

Στον έλεγχο του καρδιαγγειακού συστήματος ενεργούν με συμπληρωματικό τρόπο, τόσο ως ορμόνες, όσο και ως νευροδιαβιβαστές. Και τα δύο πεπτιδία είναι αγγειοσυσπαστικές ουσίες σε όλα τα όργανα, με ισχυρότερη την ADH, με εξαίρεση την ομφαλική αρτηρία. Και ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες η ADH και η ΩΤ δεν επηρεάζουν την ΑΠ<sup>(24)</sup>, επί μεταβολών της ΑΠ η ADH στοχεύει τις αρτηρίες και προκαλεί αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, όντας σε μοριακή βάση ακόμη ισχυρότερη αγγειοσυσπαστική ουσία από τη νοραδρεναλίνη και την αγγειοτενσίνη-II<sup>(22)</sup>. Η ADH συντελεί σημαντικά στην πρόοδο της υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η ΩΤ μειώνει την ΑΠ και έχει ευεργετική δράση στην καρδιά<sup>(20)</sup>. Επί αυξημένου αγγειακού τόνου η ΩΤ θα προκαλέσει αγγειοδιαστολή με διέγερση των V<sub>1</sub>aR και απελευθέρωση NO<sup>(21)</sup>.

Στους πνεύμονες και στον εγκέφαλο προκαλούν αγγειοδιαστολή διαμέσου του NO<sup>(20)</sup>.

Η ADH κατακρατεί ύδωρ και αυξάνει τον εξωκυττάριο χώρο-κυκλοφορούντα όγκο αίματος, ενώ η ΩΤ απομακρύνει Na<sup>+</sup><sup>(20)</sup>. Επί υπερτάσεως είναι αυξημένη η έκφραση V<sub>1</sub>aR στον εγκέφαλο και αυξημένα τα επίπεδα ADH πλάσματος. Η αύξηση αυτή δεν είναι επαρκής για να δικαιολογήσει την αυξημένη ΑΠ επί υπερτασικών, αλλά μάλλον συνδέεται με τη σοβαρότητα της υπέρτασης. Επίσης επί ΑΕΕ σε έδαφος υπέρτασης έχει διαπιστωθεί αυξημένη σύνθεση ADH στον υποθάλαμο. Τα πειραματικά και κλινικά αυτά ευρήματα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι ADH δεν έχει ρόλο-κλειδί στην αιτιολογία της υπέρτασης, αλλά μάλλον είναι δείκτης βαρύτητας και πρόγνωσης<sup>(20)</sup>.

## **2.2. Προσαρμογή εγκεφάλου σε μεταβολές ωσμωτικότητα = μεταβολές ισοζυγίου ύδατος**

Οι μεταβολές της ωσμωτικότητας, δηλαδή της συγκέντρωσης Na<sup>+</sup> πλάσματος, γίνονται αντιληπτές από ωσμωυποδοχείς στον υποθάλαμο, επηρεάζουν τη δίψα και την έκκριση ADH, με αποτέλεσμα την πρόσληψη, κατακράτηση ή αποβολή ύδατος. Ωσμωυποδοχείς υπάρχουν και στα νεφρικά, εντερικά και ηπατικά αγγεία, στο τοίχωμα της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας, πιθανά και στο λεπτό έντερο<sup>(25)</sup> και συντελούν στη ρύθμιση του ισοζυγίου ύδατος ή συμβάλλουν στην αίσθηση του κορεσμού. Η ADH αυξάνει τη διαπερατότητα των κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων του

νεφρού στο ύδωρ, προκαλεί κατακράτηση ύδατος και αυξάνει την ωσμωτικότητα των ούρων, αφού τα αποβλητέα ωσμώλια αποβάλλονται με μικρότερο όγκο ούρων, δηλαδή σε πυκνότερα ούρα. Πάντως οι μηχανισμοί με τους οποίους οι διαταραχές ωσμωτικότητας του πλάσματος γίνονται αντιληπτές από τα εγκεφαλικά κύτταρα και οδηγούν στις κατάλληλες μεταβολές των ωσμωλίων τους, δεν είναι απόλυτα κατανοητές.

Η ADH στον άνθρωπο εκκρίνεται όταν η ωσμωτική πίεση του πλάσματος υπερβεί το όριο των 280-290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O<sup>(25)</sup>, πάνω από το οποίο παρατηρείται προοδευτική και σχετικά γραμμική αύξηση της έκκρισης ADH. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ωσμωτική πίεση του πλάσματος δεν παρουσιάζει διακυμάνσεις άνω του 1-2%, όσο μεγάλες κι αν είναι οι διακυμάνσεις στην πρόσληψη νερού. Κάτω από το ωσμωτικό αυτό όριο δεν υπάρχει ADH στην κυκλοφορία και τα ούρα είναι αραιά με ωσμωτικότητα κάτω των 100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Επί λήψεως μεγάλης ποσότητας νερού, παύει η έκκριση ADH και μέσα σε 4 ώρες αποβάλλεται στα ούρα το 80% του προσληφθέντος νερού. Η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι το ισχυρότερο ερέθισμα για την απελευθέρωση ADH.

Ως προς τη δίψα, ο ωσμωτικός ουδός για τη διέγερση του αισθήματός της αναφέρεται 2-5 mOsm/kg H<sub>2</sub>O υψηλότερο από αυτόν για την έκκριση ADH ή αδρά ίδιος με αυτόν<sup>(26)</sup>. Δεν είναι γνωστό αν η ADH και η δίψα δρουν διαμέσου των ίδιων ή διαφορετικών ωσμωυποδοχέων. Το κέντρο ρύθμισης της δίψας είναι στον εγκεφαλικό φλοιό, αλλά γίνεται αισθητή περιφερικά ως αίσθημα ξηροστομίας. Η παύση της δίψας γίνεται επίσης αισθητή περιφερικά διαμέσου στοματοφαρυγγικών υποδοχέων, οι οποίοι διεγείρονται από την κατάποση μεγάλων ποσοτήτων υγρών<sup>(27)</sup>. Αν και το προσλαμβανόμενο νερό χρειάζεται 30-60 min έως ότου απορροφηθεί, μέσα σε 10-20 min καταστέλλει τη δίψα και την έκκριση ADH<sup>(27)</sup>, αλλά προσωρινά, διότι η ωσμωτική πίεση του πλάσματος εξακολουθεί να παραμένει υψηλή.

### **2.2.1. Προσαρμογή εγκεφάλου σε αύξηση της ωσμωτικότητας πλάσματος/ υπερνατριαιμία**

Αύξηση της ωσμωτικότητας προκαλείται από έλλειμμα ύδατος. Ο οργανισμός απαντά με τον υποθάλαμο, όπου διαμέσου αύξησης της δίψας αυξάνεται η πρόσληψη εξωγενούς νερού και διαμέσου απελευθέρωσης ADH από τους υπεροπτικούς κυρίως πυρήνες του υποθαλάμου γίνεται κα-

τακράτηση του ενδογενούς ύδατος. Ταυτόχρονα, η αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα διεγείρει τους αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου, που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του ΣΝΣ, με αποτέλεσμα τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας και επακόλουθη νατριούρηση<sup>(28)</sup> (άρα, οι νευρικές ίνες που συνδέονται με τους τασεοϋποδοχείς της αορτής και των καρωτιδικών κόλπων δεν ανιχνεύουν μόνο μεταβολές όγκου/πίεσης, αλλά και μεταβολές της σύστασης του ΕΞΥ).

Επί αυξημένης ωσμωτικότητας πλάσματος προκαλείται ωσμωτική μετακίνηση ύδατος έξω από τα εγκεφαλικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση του εγκεφαλικού όγκου. Ήδη από την πρώτη ημέρα ο εγκέφαλος αναπτύσσει προσαρμοστικούς μηχανισμούς:

- ύδωρ μετακινείται από το ΕΝΥ προς τον εγκέφαλο, ώστε να αυξηθεί το διάμεσο υγρό του εγκεφάλου και
- ωσμώλια μετακινούνται από το ΕΞΥ προς τα κύτταρα, που παράσφουρυν και ύδωρ, οπότε αποκαθίσταται ο κυτταρικός όγκος<sup>(29)</sup>.

Σύμφωνα με μελέτες σε πειραματόζωα, αρχικά προσλαμβάνονται  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  και αργότερα οργανικά ωσμώλια και συγκεκριμένα μυοϊνοσιτόλη, γλουταμίνη, γλουταμινικό και ταυρίνη. Οι ουσίες αυτές δεν παρεμβαίνουν στη λειτουργία των κυτταρικών πρωτεϊνών και συγκροτούν το 35% περίπου του νέου κυτταρικού περιεχομένου σε διαλυμένες ουσίες<sup>(30)</sup>. Η μείωση του κυτταρικού όγκου αποτελεί stress για τον κυτταροσκελετό, οπότε είναι πιθανό ότι η υπερωσμωτικότητα οδηγεί σε ενεργοποίηση μεταφορέων, όπως ο συμμεταφορέας  $\text{Na}^+$ -ινοσιτόλης, που ευνοούν την είσοδο ωσμωλίων μέσα στα κύτταρα.

Επί υπερωσμωτικότητας και υπερνατριαιμίας η απάντηση της δίψας είναι αυτή που έχει την πρωταρχική σπουδαιότητα, αντίθετα με την υποωσμωτικότητα/υπονατριαιμία, όπου την πρωταρχική σπουδαιότητα έχει η νεφρική απέκκριση ύδατος διαμέσου καταστολής της ADH. Η σημασία του ερεθίσματος της δίψας είναι εμφανής στους ασθενείς με κεντρικό άποιο διαβήτη, οι οποίοι γενικά δεν αναπτύσσουν υπερνατριαιμία παρά την αποβολή μεγάλων ποσοτήτων αραιών ούρων, διότι λειτουργεί ο μηχανισμός της δίψας που τους επιτρέπει την αυξημένη πρόσληψη νερού αντισταθμίζοντας την αποβολή του.

Επί οξείας υπερνατριαιμίας, εξαιτίας μείωσης του εγκεφαλικού όγκου μπορεί να προκληθεί ρήξη εγκεφαλικών φλεβών, εστιακές ενδοεγκεφαλι-



κές και υπαραχνοειδείς αιμορραγίες και ενδεχόμενη μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη<sup>(31)</sup>, με σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης (όπως επί ταχείας διόρθωσης χρόνιας υπονατριαιμίας). Επί χρόνιας υπερνατριαιμίας χρονολογούμενης από περισσότερες της μιας ημερών, τα συμπτώματα είναι μη ειδικά, ενώ συνήθως συνυπάρχει υποκείμενη νευρολογική νόσος, εξαιτίας της οποίας εκλείπει ο προστατευτικός μηχανισμός της δίψας.

Η διόρθωση πρέπει να γίνεται βραδέως, με ρυθμό  $<10-12$  mEq/L ημερησίως<sup>(32)</sup>, για αποτροπή ταχείας εισόδου υγρών στον εγκέφαλο και εγκεφαλικού οίδηματος, που μπορεί να οδηγήσουν σε επιληπτικές κρίσεις και κώμα. Σε τέτοια περίπτωση, η αποβολή των πρότερα αντισταθμιστικά εισελθόντων κατιόντων  $K^+$  και  $Na^+$  γίνεται ταχέως, αλλά όχι και των οργανικών ωσμωλίων που καθυστερούν να εξέλθουν από τα κύτταρα<sup>(30)</sup>. Εάν η συγκέντρωση  $Na^+$  στον ορό μειωθεί πολύ γρήγορα, η καθυστερημένη κάθαρση των οργανικών ωσμωλίων από τα κύτταρα προδιαθέτει για εγκεφαλικό οίδημα.

**Σημείωση** Το ίδιο συμβαίνει και όταν η ουρία λειτουργήσει πρόσκαιρα ως δραστικό ωσμώλιο, όπως συμβαίνει επί σοβαρής αζωθαιμίας. Η ουρία διέρχεται ελεύθερα τις κυτταρικές μεμβράνες και η συγκέντρωσή της στα εγκεφαλικά κύτταρα είναι αυξημένη. Η εξισορρόπηση της όμως διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών μεταξύ  $E\Xi X$  και  $EN\Delta X$  γίνεται με βραδύτερους ρυθμούς σε σχέση με το ύδωρ. Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα ουραιμικού ασθενούς μειώνεται ταχέως με την αιμοκάθαρση αλλά δεν συμβαίνει το ίδιο και με την ενδοκυττάρια ουρία στον εγκέφαλο, η οποία καθυστερεί να εξέλθει από τα εγκεφαλικά κύτταρα. Αυτό σημαίνει ότι η ωσμωτικότητα του πλάσματος μειώνεται ταχύτερα από την ωσμωτικότητα των εγκεφαλικών κυττάρων, οπότε ευνοείται ωσμωτική μετακίνηση ύδατος μέσα στα κύτταρα που μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό οίδημα, οξεία νευρολογική δυσλειτουργία και σύνδρομο ρήξης της ωσμωτικής ισορροπίας.

### 2.2.2. Προσαρμογή εγκεφάλου σε μείωση της ωσμωτικότητας πλάσματος/ υπονατριαιμία

Μείωση της ωσμωτικότητας προκαλείται από αυξημένο φορτίο ύδατος. Ο οργανισμός απαντά διαμέσου του εγκεφάλου με καταστολή έκκρισης ADH από τον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα μειωμένη επαναρρόφηση ύδατος στα αθροιστικά σωληνάκια των νεφρών και απέκκριση της περίσσειας

ύδατος, με μέγιστη διούρηση στα 60-90 min και δυνατότητα αποβολής έως 20 L ύδατος στο 24ωρο.

Στον εγκέφαλο με την υποωσμωτικότητα του πλάσματος δημιουργείται ωσμωτικό gradient που ευνοεί τη μετακίνηση ύδατος από τον ΕΞΧ στα κύτταρα του εγκεφάλου και εξοίδησή τους (εγκεφαλικό οίδημα). Ήδη από τις πρώτες 24 ώρες ο εγκέφαλος αναλαμβάνει προστατευτική δράση προσαρμογής, η οποία ολοκληρώνεται μέσα σε μερικές ημέρες. Η προστατευτική προσαρμοστική απάντηση του εγκεφάλου διενεργείται σε δύο στάδια:

- εξαιτίας του αρχικού εγκεφαλικού οιδήματος, μετακινείται ύδωρ από τα κύτταρα προς τον ΕΞΧ, οπότε αυξάνεται η υδροστατική πίεση στο διάμεσο υγρό του εγκεφάλου και μετακινείται εξωκυττάριο υγρό από τον εγκέφαλο προς το ΕΝΥ<sup>(33)</sup> και
- τα εγκεφαλικά κύτταρα χάνουν και ωσμώλια, οπότε ακολουθεί ωσμωτική κίνηση ύδατος έξω από τα κύτταρα για μείωση της διόγκωσής τους<sup>(33)</sup>.

Το  $K^+$  χάνεται γρήγορα διαμέσου των διαύλων κατιόντων της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίοι φυσιολογικά είναι ανενεργείς, αλλά ενεργοποιούνται από την κυτταρική διόγκωση. Ακολουθεί η απώλεια οργανικών ωσμωλίων κυρίως τις πρώτες 24 ώρες, αλλά και στις επόμενες 2-3 ημέρες, διαμέσου μεμβρανικών διαύλων που ενεργοποιούνται από την εξοίδηση και μεταφέρουν επίσης χλωριούχα και άλλα ανιόντα<sup>(31)</sup>. Τα οργανικά ωσμώλια αποτελούν το 1/3 περίπου των ωσμωλίων που εξέρχονται από τα εγκεφαλικά κύτταρα για λόγους προσαρμογής<sup>(34)</sup>, έτσι ώστε να αποκαθίσταται ο όγκος των κυττάρων, χωρίς να διαταραχθεί η λειτουργία των πρωτεϊνών, γεγονός που θα γινόταν αν εξέρχονταν μόνο κατιόντα  $K^+$  και  $Na^+$ . Στον άνθρωπο εξέρχονται κατά κύριο λόγο μυοϊνσοσιπόλη και χολίνη και σε μικρότερο βαθμό γλουταμίνη και γλουταμινικό.

Η ανάπτυξη οιδήματος εξαρτάται από τη μεταφορά ύδατος στον εγκέφαλο από το πλάσμα και το ΕΝΥ, στην οποία συμμετέχει (και φαίνεται ότι ευνοεί) η ΥΔΠ4, που εκφράζεται στη διαχωριστική επιφάνεια μεταξύ εγκεφάλου και αίματος και μεταξύ εγκεφάλου και ΕΝΥ και λειτουργεί ως υδατικός διάυλος (κανάλι ύδατος)<sup>(18)</sup>.

Τα νευρολογικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ανάλογα με τη βαρύτητα της εγκεφαλικής υπερευδάτωσης, ναυτία, κακουχία, κεφαλαλγία, λήθαργο, επιληπτικές κρίσεις, κώμα, αναπνευστική ανακοπή ή μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα.

Εφόσον η μεταβολή της ωσμωτικότητας πραγματοποιείται με βραδύ ρυθμό (χρόνια υπονατρίαμια), δεν παρατηρείται σοβαρή νευρολογική δυσλειτουργία ακόμη και επί  $\text{Na}^+$  ορού κάτω των 120 mEq/L. Συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως σε επίπεδα  $\text{Na}^+$  κάτω των 130 mEq/L, ενώ επί ελαφράς υπονατρίαμιας (130-134 mEq/L) μπορεί να διαλάθουν τελείως. Τα συμπτώματα είναι μη ειδικά, όπως κόπωση, ναυτία, ζάλη, προβλήματα βάρδισης, μυικές κράμπες, διαταραχές μνήμης, σύγχυση, λήθαργος, ενώ επιληπτικές κρίσεις και κώμα δεν είναι συνήθη και όταν συμβαίνουν, αντανακλούν οξεία επιδείνωση της υπονατρίαμιας. Σε χρόνια υπονατρίαμια από θειαζίδες, επιληπτικές κρίσεις έχουν παρατηρηθεί σε ποσοστό μόνο 1%<sup>(35)</sup>, ενώ μεγαλύτερα ποσοστά σε παλαιότερες μελέτες αντανακλούν μάλλον την εγκεφαλική βλάβη από την ταχεία διόρθωσή της. Συχνά οι ασθενείς παρουσιάζουν πτώσεις, προφανώς εξαιτίας διαταραχών προσοχής και συγκέντρωσης<sup>(36)</sup> και κατάγματα. Επίσης εμφανίζουν συχνότερα οστεοπόρωση εξαιτίας απώλειας  $\text{Na}^+$  από τα οστά<sup>(37)</sup>. Τέλος, οι υπονατρίαμικοί ασθενείς έχουν υψηλότερη θνητότητα συγκριτικά με νορμονατρίαμικούς, αφού η υπονατρίαμια είναι και δείκτης σοβαρής υποκείμενης νόσου, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση του ήπατος.

Όταν η μείωση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  πλάσματος είναι πολύ ταχεία, μέσα σε λιγότερες από 24 ώρες<sup>(29)</sup>, μπορεί να παρατηρηθεί θανατηφόρος υπονατρίαμια, όπως σε άτομα με ψυχογενή πολυδιψία ή σε προεμμηνοπαισιακές γυναίκες και παιδιά από μετεγχειρητική χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων υπότονων υγρών. Εμφανίζεται ως οξεία υπονατρίαμική εγκεφαλοπάθεια με εγκεφαλικό οίδημα, παρεκτόπιση της μέσης γραμμής και αναπνευστική ανακοπή. Στις περιπτώσεις αυτές δεν δίνεται ο χρόνος στον εγκέφαλο για ωσμωτική προσαρμογή<sup>(38)</sup>. Συντελούντες παράγοντες είναι ο ρόλος των ορμονών του φύλου, το μέγεθος του εγκεφάλου σε σχέση με την χωρητικότητα της κρανιακής κοιλότητας και ένας μικρός σωματότυπος με λιγότερο μυικό ιστό που δεν μπορεί να διαχειριστεί την περίσσεια του ύδατος. Η οξεία υπονατρίαμική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να είναι αναστρέψιμη ή να προκαλέσει μόνιμη νευρολογική βλάβη<sup>(38)</sup>.

Μοιραία μπορεί να αποβεί και η ταχεία διόρθωση χρόνιας υπονατρίαμιας, οπότε είναι δυνατό να εμφανιστεί σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης με σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα, ως επί υπερνατρίαμιας. Ενώ αρχικά βελτιώνεται η συμπτωματική υπονατρίαμια, μετά 2-6 ημέρες παρατηρείται νευρολογική επιδείνωση. Η επιπλοκή αυτή είναι αναστρέψιμη με επαναμείωση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  στον ορό.

### 2.3. Προσαρμογή εγκεφάλου σε μεταβολές όγκου=σε μεταβολές ισοζυγίου $Na^+$

Οι μεταβολές του συνολικού  $Na^+$  του οργανισμού οδηγούν σε μεταβολές του εξωκυττάριου χώρου και του δραστικού αρτηριακού όγκου. Ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται τις μεταβολές όγκου και ΑΠ με πληροφορίες που προέρχονται από διέγερση ειδικών υποδοχέων, οι οποίοι ενεργοποιούνται από τη μηχανική διάταση των αιμοφόρων αγγείων ή των καρδιακών κοιλοτήτων<sup>(39)</sup>. Ακολουθεί ενεργοποίηση διαφόρων συστημάτων που επηρεάζουν, τόσο τις περιφερικές αντιστάσεις, όσο και την απέκκριση  $Na^+$  στα ούρα. Οι υποδοχείς που διεγείρονται σχετίζονται:

- με μεταβολές του όγκου αίματος, εξωκυττάριου χώρου και δραστικού αρτηριακού όγκου (καρδιοπνευμονικοί υποδοχείς). Πρόκειται για τασεοϋποδοχείς στη συμβολή των μεγάλων θωρακικών φλεβών με το δεξιό κόλπο και για καρδιακούς υποδοχείς που ρυθμίζουν την απελευθέρωση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (κυρίως από τους κόλπους) και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (κυρίως από τις κοιλίες). Τα νατριουρητικά πεπτιδία είναι αγγειοδιασταλτικές ουσίες και αυξάνουν την απέκκριση του  $Na^+$ .
- με μεταβολές της ΑΠ. Πρόκειται για:
  - νεφρικούς τασεοϋποδοχείς στα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής, που αντιλαμβάνονται την πίεση της νεφρικής παροχής αίματος και ενεργοποιούν το σύστημα PAA επί χαμηλής νεφρικής αιμάτωσης. Η αγγειοτενσίνη-II είναι αγγειοσυσπαστική ουσία και μαζί με την αλδοστερόνη ευνοούν την επαναρρόφηση του  $Na^+$ ,
  - αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου, που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του ΣΝΣ, του οποίου η αυξημένη δραστηριότητα επίσης αυξάνει και την έκκριση ρενίνης. Η νορεπινεφρίνη είναι αγγειοσυσπαστική ουσία και ευνοεί επίσης την επαναρρόφηση του  $Na^+$  δι-αμέσου ρενίνης και
  - από τους τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων και της αορτής μεταφέρονται πληροφορίες σχετικά με τις μεταβολές της ΑΠ διαμέσου του πνευμονογαστρικού νεύρου στον εγκέφαλο, απ' όπου απαγωγικά ερεθίσματα ρυθμίζουν τις εντολές

προς την καρδιά διαμέσου πνευμονογαστρικών και συμπαθητικών ινών και προς τα αγγεία διαμέσου συμπαθητικών ινών. Επίσης πληροφορίες μεταφέρονται προς τον υποθάλαμο για απελευθέρωση ADH ή διούρηση ή ρύθμιση αγγειακών αντιστάσεων.

### 2.3.1. Προσαρμογή εγκεφάλου σε αύξηση όγκου και φορτίου $\text{Na}^+$ /υπέρταση

Υπερτονική αύξηση του εξωκυττάριου χώρου προκαλεί απαντήσεις από το νευροενδοκρινικό και το ΣΝΣ, με τελικό αποτέλεσμα τη δράση στους νεφρούς για απομάκρυνση  $\text{Na}^+$  και ύδατος.

Η νευροενδοκρινική απάντηση στην αύξηση του δραστικού αρτηριακού όγκου, λ.χ. από αυξημένη πρόσληψη άλατος περιλαμβάνει την καταστολή του συστήματος PAA, την απελευθέρωση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου άμεσα από τα μυϊκά κύτταρα και έμμεσα διαμέσου απελευθέρωσης και της ωκυτοκίνης από τη νευροϋπόφυση. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο και η ωκυτοκίνη μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς έκκρισης και δράσης, δρώντας συγχρονισμένα ως επί ενορχήστρωσης και προκαλώντας νεφρική αγγειοδιαστολή, αύξηση της αιματικής ροής στους νεφρούς και της σπειραματικής διήθησης με αποτέλεσμα διούρηση και νατριούρηση<sup>(40)</sup>. Η απάντηση από το ΣΝΣ επηρεάζει επίσης τους νεφρούς.

Επί διεγέρσεως των υποδοχέων των μεγάλων θωρακικών φλεβών του δεξιού κόλπου στο αποκαλούμενο τμήμα χαμηλής πίεσης και υψηλού όγκου της κυκλοφορίας, οι πληροφορίες μεταφέρονται διαμέσου του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου στον εγκέφαλο και με απαγωγά νευρικά ερεθίσματα ρυθμίζονται η καρδιακή συχνότητα με ταχυκαρδία διαμέσου της  $\Omega\text{T}^{(41)}$ , η νεφρική λειτουργία με νεφρική αγγειοδιαστολή διαμέσου καταστολής του συστήματος PAA και η απελευθέρωση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, ούτως ώστε να αποβληθεί ο πλεονάζων όγκος υγρών.

Στον άνθρωπο ελαφρές οξείες αυξήσεις του όγκου έχουν μικρή μόνο επίδραση στην απελευθέρωση ADH. Επί ελαφράς και μέτριας αύξησης του όγκου και της ΑΠ επιστρατεύεται η αυτορρύθμιση του εγκεφάλου που περιλαμβάνει αρχικά την αγγειοσύσπασση στις αρτηρίες και τα αρτηρίδια, ώστε να διατηρηθεί σχετικά σταθερή η παροχή αίματος στους ιστούς και να μην επεκταθεί η αύξηση της πίεσης σε μικρότερα απομακρυσμένα αρτηρίδια<sup>(42)</sup>. Επί σοβαρής υπερτάσεως όμως δεν επιτυγχάνεται αυτορρύθμιση, η πίεση

αυξάνει στα αρτηρίδια και στα τριχοειδή και προκαλείται βλάβη του αγγειακού τοιχώματος με ρήξη του ενδοθηλίου. Έτσι, επιτρέπεται η διείσδυση συστατικών του πλάσματος (ινιδοειδές υλικό) στο αγγειακό τοίχωμα, με αποτέλεσμα στένωση ή απόφραξη του αυλού. Στον εγκέφαλο η σημαντική αγγειοδιαστολή από την ανεπαρκή αυτορρύθμιση οδηγεί σε ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος και κλινική εικόνα υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας<sup>(42)</sup>.

Η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία, ναυτία, εμέτους και μη εστιακά νευρολογικά συμπτώματα, όπως ανησυχία, σύγχυση και επί μη αντιμετώπισης της υπέρτασης, επιληπτικές κρίσεις και κώμα<sup>(43)</sup>. Τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να οφείλονται και σε ενδοεγκεφαλική ή υπαραχνοειδή αιμορραγία ή σε έμφρακτα. Είναι απαραίτητη η μαγνητική τομογραφία για αποκλεισμό αιμορραγίας ή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Άλλα συμπτώματα της κακοήθους υπέρτασης που συνήθως παρατηρείται σε άτομα με μακροχρόνια αρρυθμιστη υπέρταση καθώς και σε στένωση νεφρικής αρτηρίας είναι η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια με αιμορραγίες, εξιδρώματα και οίδημα οπτικών θηλών και η κακοήθης νεφροσκλήρυνση με οξεία νεφρική βλάβη, αιματουρία και λευκωματουρία.

Στόχος της θεραπείας είναι η ταχεία μέσα σε 2-6 ώρες, μείωση της διαστολικής ΑΠ στα 100-105 mmHg, με μέγιστη αρχική πτώση όχι μεγαλύτερη του 25% της διαπιστωθείσας τιμής<sup>(43)</sup>. Όταν ρυθμιστεί η ΑΠ, χορηγούνται αντιυπερτασικά per os, με σταδιακή μείωση της διαστολικής ΑΠ στα 85-90 mmHg σε διάστημα 2-3 μηνών.

### 2.3.2. Προσαρμογή εγκεφάλου σε μείωση όγκου και φορτίου Na<sup>+</sup>/υπόταση

Μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου ενεργοποιεί το σύστημα PAA και το ANΣ, με αποτέλεσμα κατακράτηση Na<sup>+</sup> και αγγειοσυσπασση, ώστε να διατηρηθούν ο εξωκυττάριος χώρος και η συστηματική αρτηριακή πίεση. Σημαντική μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου οδηγεί επίσης σε απελευθέρωση ADH<sup>(44)</sup>, κατακράτηση ύδατος, αποκατάσταση του εξωκυττάριου χώρου και μείωση της συγκέντρωσης Na<sup>+</sup> του πλάσματος. Πάντως, τα 2/3 του κατακρατούμενου ύδατος θα εισέλθουν μέσα στα κύτταρα, στα πλαίσια αναλογίας εξωκυττάριου χώρου (1/3 του ολικού ύδατος του οργανισμού) και ENDO (2/3 του ύδατος του οργανισμού).

Η ADH εκκρίνεται και επί μείωσης του δραστικού αρτηριακού όγκου,

ακόμη και υπό χαμηλή ωσμωτικότητα<sup>(45)</sup>. Αυτό γίνεται με διέγερση μη ωσμωτικών, ευαίσθητων στις μεταβολές όγκου υποδοχέων των καρωτιδικών κόλπων, διαμέσου προσαγωγών ινών του παρασυμπαθητικού (ΠΣΝΣ). Το ερέθισμα επιδρά στο αγγειοκινητικό κέντρο του μυελού και ακολούθως οδηγεί στην έκκριση ADH από τα κύτταρα των παρακοιλιακών πυρήνων του εγκεφάλου<sup>(46)</sup>. Οι υπεροπτικοί πυρήνες του υποθαλάμου είναι σημαντικοί κυρίως για την ωσμωρρύθμιση και δεν φαίνεται να συμμετέχουν στην ογκοευαίσθητη απάντηση του εγκεφάλου για την ADH<sup>(46)</sup>.

Οι τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων είναι στην πραγματικότητα υποδοχείς πίεσης, αλλά μπορούν έμμεσα να λειτουργούν ως ογκοϋποδοχείς, όπως και άλλοι υποδοχείς «όγκου». Σύμφωνα με τον τύπο:

$$\text{Μέση ΑΠ} = \text{καρδιακή παροχή} \times \text{συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις}$$

η πτώση της καρδιακής παροχής από υπογκαιμία ή πρωτοπαθείς καρδιοπάθειες, οδηγεί αρχικά σε πτώση της μέσης ΑΠ, η οποία γίνεται αισθητή από τους υποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων και παίζουν σ' αυτό σημαντικό ρόλο οι προσαγωγοί νευρικές ίνες τους<sup>(47)</sup>.

Μολονότι θεωρείται ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες η ADH δεν επηρεάζει την ΑΠ, φαίνεται ότι είναι σημαντικός ο ρόλος της επί αιμορραγίας και βελτίωσης της επιβίωσης<sup>(20)</sup>. Η υπόταση επί αιμορραγίας αποτελεί ερέθισμα για τη σύνθεση και απελευθέρωση ADH από τον υποθάλαμο, η οποία προκαλεί στην περιφέρεια αντιδιούρηση και αγγειοσύσπαση, ενώ κεντρικά αυξάνει την απαγωγή ερεθισμάτων διαμέσου του ΣΝΣ προς τα αγγεία και την καρδιά, ώστε να διατηρήσει την κυκλοφορία και την επιβίωση. Εν τούτοις, όταν η ΑΠ μειωθεί κάτω από ένα κριτικό όριο, η ADH ευνοεί την παράδοση αναστολή της νεφρικής συμπαθητικής δραστηριότητας και του καρδιακού ρυθμού<sup>(48)</sup>, ούτως ώστε να μειωθούν οι ανάγκες της καρδιάς σε οξυγόνο και να διατηρηθεί η νεφρική λειτουργία.

Μείωση της καρδιακής παροχής και διέγερση των τασεοϋποδοχέων προκαλούν απελευθέρωση ADH στην κυκλοφορία, αύξηση του όγκου αίματος και των αρτηριακών αντιστάσεων και της συμπαθητικής επίδρασης στο καρδιαγγειακό σύστημα, με κίνδυνο αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου. Η επακόλουθη αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, η αύξηση της αγγειοτενσίνης-II στην κυκλοφορία και ο tumor necrosis factor (TNF-α) που απελευθερώνεται από το ανεπαρκούν μυοκάρδιο, προκαλούν νέα αύξηση

της ADH και φαύλο κύκλο<sup>(49)</sup>.

Οι υποδοχείς χαμηλής πίεσης του αριστερού κόλπου στον άνθρωπο δεν διεγείρονται από μέτρια μείωση της ενδοκράνιας πίεσης πλήρωσης για να προκληθεί έκκριση ADH, εκτός και αν υπάρχει ταυτόχρονα πτώση της συστηματικής ΑΠ. Αντίθετα, μικρές οξείες μειώσεις του όγκου ενεργοποιούν το σύστημα PAA, αλλά έχουν ασθενές αποτέλεσμα στην απελευθέρωση ADH. Χωρίς ωσμωτικό ερέθισμα, η ADH εκκρίνεται στον άνθρωπο μόνο σε μεγάλες μειώσεις του δραστικού αρτηριακού όγκου που προκαλούν πτώση της συστηματικής ΑΠ. Επί υπότασης η ADH στην κυκλοφορία φτάνει σε επίπεδα υψηλότερα από εκείνα της υπερωσμωτικής κατάστασης<sup>(50)</sup>. Πάντως, για την έκκριση ADH η ευαισθησία των ωσμωτοδοχέων είναι πολύ μεγαλύτερη αυτής των ογκοϋποδοχέων, αφού ενεργοποιούνται και σε μικρές μεταβολές της ωσμωτικής πίεσης της τάξης του 1%.

#### **2.4. Προσαρμογή εγκεφάλου σε μικτές καταστάσεις αλληλεπίδρασης ερεθισμάτων ωσμωτικότητας και όγκου**

Ο υποθάλαμος δέχεται ερεθίσματα, τόσο από τους ωσμωτοδοχείς, όσο και από τους ογκοϋποδοχείς και απαντά, είτε θετικά, είτε αρνητικά για την έκκριση ADH<sup>(45)</sup>. Υπάρχουν καταστάσεις, όπου οι διαταραχές της ωσμωτικότητας και του όγκου συμβαίνουν ταυτόχρονα και η έκκριση ADH επηρεάζεται, τόσο από ερεθίσματα όγκου, όσο και από ωσμωτικά ερεθίσματα. Έτσι λ.χ. μπορεί να συμβεί αύξηση της ωσμωτικότητας και αύξηση του εξωκυττάριου χώρου (λ.χ. σε πρόσληψη αλμυρής τροφής χωρίς λήψη και νερού), αύξηση της ωσμωτικότητας και μείωση του εξωκυττάριου χώρου (λ.χ. με έντονη εφίδρωση σε μία ζεστή ημέρα), μείωση της ωσμωτικότητας και αύξηση του εξωκυττάριου χώρου (λ.χ. σε χορήγηση υπότονου διαλύματος NaCl 0,45%) ή μείωση ωσμωτικότητας και εξωκυττάριου χώρου (λ.χ. σε απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών εξαιτίας διαρροιών).

Έτσι, επί αυξημένης πρόσληψης άλατος υπάρχουν τόσο αύξηση του εξωκυττάριου χώρου/δραστικού αρτηριακού όγκου, όσο και αύξηση της συγκέντρωσης Na<sup>+</sup> πλάσματος και της ωσμωτικότητας/τονικότητας. Η αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος εξαιτίας της αύξησης του εξωκυττάριου Na<sup>+</sup> διεγείρει τη δίψα για πρόσληψη εξωγενούς νερού, καθώς και την απελευθέρωση ADH για κατακράτηση του ενδογενούς ύδατος. Συγχρόνως όμως, εξαιτίας αύξησης του εξωκυττάριου Na<sup>+</sup> αυξάνεται και ο δραστικός



αρτηριακός όγκος, οπότε καταστέλλεται το σύστημα PAA, με αποτέλεσμα μείωση απελευθέρωσης αλδοστερόνης και διεγείρεται η έκκριση νατριουρητικού πεπτιδίου, οπότε ευνοείται η αποβολή της περίσσειας  $\text{Na}^+$  από τους νεφρούς. Η προαναφερθείσα αύξηση του ύδατος εξαιτίας δίψας και ADH σε συνδυασμό με την αποβολή του  $\text{Na}^+$  διαμέσου νατριουρητικών πεπτιδίων και μείωσης αλδοστερόνης επαναφέρει την ωσμωτικότητα στα φυσιολογικά αλλά αυξάνει περαιτέρω τον εξωκυττάριου χώρου, γεγονός που οδηγεί στην αύξηση της νεφρικής αποβολής  $\text{Na}^+$ . Τελικό αποτέλεσμα είναι η αποβολή πυκνών ούρων υψηλής ωσμωτικότητας, με χαμηλό όγκο και υψηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ , δηλαδή ανάλογων της αυξημένης πρόσληψης  $\text{Na}^+$ .

Επί έντονης εφίδρωσης σε μία ζεστή ημέρα υπάρχουν, τόσο αυξημένη ωσμωτικότητα, όσο και υπογκαιμία. Εξαιτίας αυξημένης ωσμωτικότητας αυξάνεται η έκκριση ADH και η δίψα, ενώ η υπογκαιμία ενισχύει και αυτή την απάντηση της ADH στην υψηλή ωσμωτικότητα (σημαντική αύξηση ADH). Αλλά και επί ελαττωμένης ωσμωτικότητας με υπογκαιμία, οπότε αναμένεται αναστολή της απελευθέρωσης ADH εξαιτίας υποωσμωτικότητας, η υπογκαιμία προλαμβάνει την αναστολή αυτή (δηλαδή αυξάνεται και τότε η απελευθέρωση ADH)<sup>(45)</sup>. Άρα, επί υπογκαιμίας, υπάρχει μη ωσμωτική απελευθέρωση ADH, που μειώνει την αποβολή του προσληφθέντος νερού, με αποτέλεσμα κατακράτηση ύδατος και υπονατριαιμία.

Άλλοι παράγοντες που προκαλούν έκκριση ADH είναι:

- η ναυτία, που με άγνωστο μηχανισμό, αυξάνει τα επίπεδα της ADH έως 500 φορές<sup>(51)</sup>,
- οι χειρουργικές επεμβάσεις, εξαιτίας stress από τον πόνο, μπορεί να προκαλέσουν αυξημένα επίπεδα ADH για αρκετές ημέρες<sup>(52)</sup>. Γι' αυτό η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων νερού μπορεί να οδηγήσει σε κατακράτηση, σοβαρή υπονατριαιμία και ενδεχόμενα σε μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη και
- η κύηση χαμηλώνει τον ωσμωτικό ουδό για απελευθέρωση ADH και δίψα<sup>(53)</sup>, πιθανά διαμέσου αυξημένης απελευθέρωσης χοριακής γοναδοτροπίνης που ίσως δρα έμμεσα διαμέσου απελευθέρωσης ρελαξίνης, με αποτέλεσμα μείωση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  πλάσματος κατά ~5 mEq/L. Αυτό αναστρέφεται γρήγορα μετά τον τοκετό.

## 2.5. Προσαρμογή του εγκεφάλου σε διαταραχές αιμάτωσης

Ο εγκέφαλος δέχεται το 20% της καρδιακής παροχής, μολονότι αποτελεί μόνο το 2% του ολικού σωματικού βάρους<sup>(54)</sup>. Δεν έχει δικές του ενεργειακές αποθήκες και είναι εξαρτημένος από την αιμάτωσή του για πλήρωση των ενεργειακών αναγκών του.

Εγκεφαλική αυτορρύθμιση είναι το φαινόμενο με το οποίο η εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται σχετικά σταθερή, παρά τις διακυμάνσεις της πίεσης αιματικής παροχής. Φαίνεται ότι αυτό επιτυγχάνεται με σύσπαση των λείων μυικών ινών των εγκεφαλικών αγγείων όταν η πίεση αυξάνει και με χάλαση αυτών όταν η πίεση μειώνεται. Η αγγειοσύσπαση οδηγεί σε ελαττωμένο όγκο αίματος στον εγκέφαλο και μείωση της αιματικής εγκεφαλικής ροής. Αντίθετα, η αγγειοδιαστολή οδηγεί σε αυξημένο όγκο αίματος στον εγκέφαλο και αύξηση της αιματικής εγκεφαλικής ροής.

Υπό κανονικές συνθήκες ο ρυθμός της αιματικής ροής προσδιορίζεται από την αντίσταση μέσα στα εγκεφαλικά αγγεία, η οποία έχει σχέση με τη διάμετρό τους<sup>(54)</sup>, καθώς και από τις μεταβολές της πίεσης αιματικής εγκεφαλικής παροχής. Η εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται τυπικά με τιμές μέσης ΑΠ=60-150 mmHg, πέραν των οποίων αυξομειώνεται ανάλογα με την ΑΠ, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο ισχαιμίας σε χαμηλές πιέσεις και εγκεφαλικού οιδήματος σε υψηλές πιέσεις.

Η σύνθεση πρωτεϊνών ελαττώνεται σε ροή αίματος 50 ml/100 g/min και παύει εντελώς στα 35 ml/100 g/min. Τότε αυξάνεται παροδικά η χρήση της γλυκόζης, που πέφτει όμως δραματικά στα 25 ml/100 g/min, όταν αρχίζει η αναερόβια γλυκόλυση με απελευθέρωση γαλακτικού οξέος και ιστική οξέωση. Ανεπάρκεια των νευρώνων για μεταβίβαση ερεθισμάτων παρατηρείται σε εγκεφαλική ροή 16-18 ml/100 g/min. Ανεπάρκεια των κυτταρικών μεμβρανών για διατήρηση ιοντικής ομοιόστασης παρατηρείται σε εγκεφαλική ροή 10-12 ml/100 g/min και αυτό το επίπεδο αποτελεί ουδό για δημιουργία εμφράκτου.

Σε υπερτασικά άτομα οι αυτορρυθμιστικοί μηχανισμοί λειτουργούν σε υψηλότερες τιμές ΑΠ, οπότε η μείωση της ΑΠ στα φυσιολογικά επίπεδα κατά το ΑΕΕ διαταράσσει την εγκεφαλική αυτορρύθμιση και οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της αιματικής ροής.

Στο κρανίο ο όγκος των περιεχόμενων συστατικών θεωρείται φυσιολογικά σταθερός, δηλαδή επιτυγχάνεται ισορροπία όγκου ανάμεσα στο αίμα,

το ΕΝΥ και τον εγκεφαλικό ιστό: αύξηση του όγκου σε ένα από τα συστατικά αυτά (λ.χ. επί υποσκληριδίου αιματώματος) αντισταθμίζεται από μείωση του όγκου ενός άλλου, λ.χ. με μετακίνηση ΕΝΥ προς το νωτιαίο σωλήνα<sup>(55)</sup>. Αυτοί οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί είναι ικανοί να διατηρούν σταθερή την ενδοκράνια πίεση για κάθε αλλαγή όγκου της τάξης των 100-120 ml, σε επίπεδα 7-15 mmHg σε ύπτιο ενήλικα<sup>(56)</sup>.

Η πίεση του αίματος που φτάνει στον εγκέφαλο και εξασφαλίζει τη φυσιολογική άρδυσή του (πίεση εγκεφαλικής αιματικής παροχής), είναι φυσιολογικά σταθερή χάρη στην αυτορρύθμιση. Η μείωση της αιματικής εγκεφαλικής ροής μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, που όμως δεν έχουν ταυτοποιηθεί και να οδηγήσει σε διαστολή των αιμοφόρων αγγείων για αποκατάσταση της εγκεφαλικής ροής αίματος. Στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση ίσως παίζει ρόλο και η απελευθέρωση NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Επί διαταραχών της μέσης ΑΠ ή επί παθολογικής ενδοκράνιας πίεσης, η πίεση εγκεφαλικής αιματικής παροχής υπολογίζεται με αφαίρεση της ενδοκράνιας πίεσης από την μέση ΑΠ: πίεση εγκεφαλικής αιματικής παροχής = μέση ΑΠ - ενδοκράνια πίεση<sup>(56)</sup>. Άρα, όταν αυξάνεται η ενδοκράνια πίεση ή μειώνεται η μέση ΑΠ, ελαττώνεται η αιμάτωση του εγκεφάλου και προκαλείται ισχαιμία. Όταν η ενδοκράνια πίεση πλησιάσει τη μέση ΑΠ, πέφτει η εγκεφαλική παροχή αίματος. Στην πτώση της ο οργανισμός απαντά με αύξηση της συστηματικής ΑΠ και αγγειοδιαστολή. Η διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων οδηγεί σε αύξηση του όγκου αίματος του εγκεφάλου, η οποία με τη σειρά της οδηγεί πάλι σε αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και σε επακόλουθη περαιτέρω μείωση της πίεσης εγκεφαλικής αιματικής παροχής, δηλαδή δημιουργείται φαύλος κύκλος. Έτσι προκαλείται ευρεία μείωση εγκεφαλικής άρδευσης και ροής, ισχαιμία και εγκεφαλικό έμφρακτο. Επίσης η αύξηση της συστηματικής ΑΠ μπορεί να προκαλέσει ενδοκρανιακές αιμορραγίες, που περαιτέρω αυξάνουν την ενδοκράνια πίεση.

Παρόμοια, κατά το ισχαιμικό ΑΕΕ, καθώς ελαττώνεται η πίεση της εγκεφαλικής αιμάτωσης, τα εγκεφαλικά αγγεία διαστέλλονται αντισταθμιστικά, για να αυξηθεί η εγκεφαλική αιματική ροή. Όταν αυτή η αντισταθμιστική ικανότητα του εγκεφάλου φτάσει στα όριά της, η ελάττωση της πίεσης της εγκεφαλικής αιμάτωσης καταλήγει σε μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Τότε, αρχικά διατηρείται η παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο με αύξηση του ελευθερούμενου κλάσματος, αλλά στη συνέχεια παύει και αυτή η

αντισταθμιστική λειτουργία<sup>(54)</sup>.

Το 80% όλων των ΑΕΕ είναι ισχαιμικά. Ισχαιμία προκαλείται τόσο από αθηρωματοσκληρυντικές όσο και από μη αθηρωματοσκληρυντικές διαταραχές, φλεγμονώδεις ή μη, όπως ο διαχωρισμός, η ινομυική δυσπλασία ή η αγγειίτιδα. Το ισχαιμικό ΑΕΕ οφείλεται σε μείωση ή πλήρη διακοπή της αιματικής ροής στον εγκέφαλο εξαιτίας:

- μειωμένης συστηματικής παροχής αίματος που μπορεί να είναι απόρροια χαμηλής ΑΠ/ΔΟΑ, καρδιακής ανεπάρκειας ή απώλειας αίματος και
- σοβαρής στένωσης ή απόφραξης ενός αγγείου με κύριες αιτίες τη θρόμβωση, την εμβολή και το έμφρακτο.

Η θρόμβωση προκαλεί προοδευτική ή απότομη απόφραξη μεγάλων συνήθως αγγείων σε έδαφος αθηρωματοσκλήρυνσης ή οξεία απόφραξη σε έδαφος υπερπηκτικότητας. Στην εμβολή ο θρόμβος ή άλλο υλικό (σηπτικό ή νεοπλασματικό έμβολο, αέρας, λίπος) σχηματίζεται αλλού στο αγγειακό σύστημα (λ.χ. αρτηριακός θρόμβος σε κοιλότητα ή βαλβίδα της καρδιάς) και μεταφέρεται σε εγκεφαλικά αγγεία προκαλώντας απόφραξη και ισχαιμία. Έμφρακτα παρατηρούνται σε μικρά αγγεία με υπερπλασία του μέσου χιτώνα, εναπόθεση ινιδοειδούς υλικού, στένωση και απόφραξη του αυλού.

Σήμερα θεωρείται ότι υπάρχει και γενετικός παράγοντας που προδιδάθει για αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο ΑΕΕ. Από μελέτες διδύμων και ατόμων με οικογενειακό ιστορικό ΑΕΕ προκύπτει ότι ο κίνδυνος είναι 2πλάσιος στους μονοωογενείς σε σύγκριση με τους διωογενείς διδύμους<sup>(57)</sup> και αυξημένος στα άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΑΕΕ, τόσο από την μητέρα, όσο και από τον πατέρα. Άτομα Αφρικανικής καταγωγής έχουν υψηλότερη συχνότητα ΑΕΕ σε σχέση με τους Καυκάσιους<sup>(57)</sup>. Σε μεταανάλυση ~12.000 ατόμων Ευρωπαϊκής καταγωγής με ΑΕΕ και 60.000 μαρτύρων ταυτοποιήθηκαν γονιδιακοί επίτοποι υπεύθυνοι για διάφορους τύπους ισχαιμικών ΑΕΕ, όπως εμβολικών σε έδαφος κολπικής μαρμαρυγής<sup>(58)</sup> ή ισχαιμικών ΑΕΕ από προσβολή μεγάλων αγγείων.

Κατά το ισχαιμικό έμφρακτο η μείωση της αιματικής ροής σε τμήμα ή ολόκληρο τον εγκέφαλο στερεί από γλυκόζη και οξυγόνο την προσβληθείσα περιοχή, εξαιτίας απόφραξης ενός αγγείου και των κλάδων του. Εάν η διάρκεια της ισχαιμίας είναι μεγάλη, προκαλείται μη αναστρέψιμη τοπική βλάβη με κυτταρική νέκρωση. Στις πιο απομακρυσμένες περιοχές υπάρχει

μία μικρή παροχή γλυκόζης και οξυγόνου με διάχυση από γειτονικά αγγεία. Στις περιοχές αυτές, εάν αποκατασταθεί εγκαίρως η αιματική ροή, η βλάβη αποκαθίσταται. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην κυτταρική νέκρωση είναι η έλλειψη ATP, μεταβολές στις συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$ , αυξημένο γαλακτικό οξύ, οξέωση, συσσώρευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενδοκυττάρια συσσώρευση ύδατος και πρωτεολύσεις<sup>(59)</sup>.

Εξαιτίας ηλεκτρικής ανεπάρκειας από την ισχαιμία, αυξάνεται η απελευθέρωση γλουταμινικού στις συνάψεις, ακολουθεί ενεργοποίηση των υποδοχέων του γλουταμινικού και διάνοιξη των ιοντικών διαύλων επιτρέπουν έξοδο  $\text{K}^+$  από τα κύτταρα και είσοδο  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$ . Η είσοδος του  $\text{Na}^+$  εξισορροπείται από την είσοδο ύδατος στα κύτταρα, που οδηγεί σε οίδημα. Επίσης η είσοδος του  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$  επηρεάζει (μειώνει) την πρόσληψη γλουταμινικού από τους υποδοχείς του στα αστροκύτταρα αυξάνοντας την απελευθέρωσή του<sup>(60)</sup>, οπότε δημιουργείται φαύλος κύκλος. Η συνεχής τοξική διέγερση των γλουταμινικών υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της συνθετάσης του NO και αυξημένη παραγωγή του NO<sup>(61)</sup>.

Και ενώ σε φυσιολογική χαμηλή παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλείται αγγειοδιαστολή και αύξηση της αιματικής ροής, η τοξική παραγωγή του από τους νευρώνες είναι δυνατό να οδηγήσει σε εγκεφαλική βλάβη, αφού αυτή η ελεύθερη ρίζα μπορεί να επιδράσει στα κυτταρικά συστατικά, αλλά και να σχηματίσει NO, το οποίο προκαλεί ρήξη της έλικας του DNA. Η βλάβη αυτή ενεργοποιεί ένζυμα αποκατάστασης, τα οποία αφενός καταναλώνουν πολύτιμη ζωτική ενέργεια και αφετέρου μπορεί να ενεργοποιήσουν τη διαδικασία της απόπτωσης οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο.

Ο κυτταρικός θάνατος μετά εγκεφαλική ισχαιμία/AEE μπορεί να προέλθει από νέκρωση ή απόπτωση. Στη νέκρωση φαίνεται ότι υπάρχει βλάβη των οργανιδίων του κυτταροπλάσματος, οίδημα του κυττάρου και των μιτοχονδρίων, ρήξη του πυρήνα και των μεμβρανών και διέγερση διαδικασιών φλεγμονής μέσα στον εγκέφαλο<sup>(62)</sup>. Στην απόπτωση φαίνεται ότι δεν υπάρχει κυτταρικό οίδημα και τα οργανίδια παραμένουν άθικτα. Σε προχωρημένα στάδια όμως, παρατηρείται κι εδώ ρήξη του πυρήνα και κατάρτηση του κυττάρου σε σωματίδια περιβαλλόμενα από μεμβράνη, που φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα.

Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι το είδος του κυτταρικού θανάτου εξαρτάται από τη φύση και τη διάρκεια της εγκεφαλικής ισχαιμίας.

- επί καρδιακής ανακοπής και ανάνηψης ή επί παροδικής συστηματικής υπότασης ολόκληρος ο εγκέφαλος είναι εκτεθειμένος στην ισχαιμία και το έμφρακτο δεν δημιουργείται αμέσως, αλλά μετά 12 ώρες έως αρκετές ημέρες. Προσβάλλονται οι ιδιαίτερα ευαίσθητες στην ισχαιμία εγκεφαλικές περιοχές, όπως ο ιππόκαμος. Ο κυτταρικός θάνατος οφείλεται πρωτίστως σε απόπτωση και
- συχνότερη είναι η εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία, όπου το έμφρακτο αναπτύσσεται γρήγορα, μέσα σε 6-24 ώρες και ο κυτταρικός θάνατος οφείλεται σε νέκρωση στο κέντρο και απόπτωση στην περιφέρεια<sup>(59)</sup>. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της ισχαιμίας, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της νέκρωσης και μικρότερο αυτό της απόπτωσης. Όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα ATP, δηλαδή όσο μεγαλύτερη είναι η έλλειψη γλυκόζης και οξυγόνου, τόσο περισσότερο υπερτερεί η νέκρωση έναντι της απόπτωσης.

Τόσο στην καθολική, όσο και στην εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία ο μεταβολισμός της γλυκόζης μειώνεται κατά ~50% και τα επίπεδα ATP πέφτουν:

- επί καθολικής ισχαιμίας στο 10% των φυσιολογικών και
- επί εστιακής ισχαιμίας στο 25% των φυσιολογικών στο κέντρο του εμφράκτου<sup>(63)</sup>.

Επί ΑΕΕ και άλλων νευρολογικών διαταραχών, όπως λ.χ. επί όγκων, διαταράσσεται η ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού με αποτέλεσμα την ανάπτυξη οιδήματος, συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων και νευρωνικό θάνατο.

- μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι στο κέντρο του ισχαιμικού εμφράκτου προκαλείται ταχεία απώλεια της ιντεγκρίνης<sup>(69)</sup>, οπότε επηρεάζεται η προσκόλληση των τριχοειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων στη λαμινίνη της περιβάλλουσας ενδοθηλιακής βασικής μεμβράνης, προϋπόθεση απαραίτητη για την σταθεροποίηση της κλαυδίνης-5 στις στενές συνδέσεις και την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>(65)</sup>.
- επίσης επί ΑΕΕ και όγκων υπάρχει απώλεια της πολικότητας των αστροκυττάρων, όπως διαπιστώνεται από την απώλεια της έκφρασης στο πολωμένο φως της ΥΔΠ4 στις τελικές αστροκυτταρικές απολήξεις, που συσχετίζεται στενά με τη δυσλειτουργία του ΑΕΦ<sup>(66)</sup>. Αυτό οδηγεί σε διείσδυση από τον περιαγγειακό χώρο

στην αστρογλοία λευκοκυττάρων, που εκκρίνουν μεταλλοπρωτεΐνάσες, οι οποίες προκαλούν αποδόμηση της δυστρογλυκάνης (υποδοχέα της αστροκυτταρικής θεμέλιας ουσίας), με αποτέλεσμα την διείσδυση λευκοκυττάρων και στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, διамέσου της αστρογλοίας και επακόλουθη αποκόλληση περικυττάρων, ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων, καταστροφή των αστροκυτταρικών απολήξεων και της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>(67)</sup> και

- φλεγμονώδεις μεσολαβητές πιθανά συμμετέχουν στην πρόκληση δυσλειτουργίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού επί παθολογικών καταστάσεων παρεμβαίνοντας στη στιχομυθία μεταξύ ενδοθηλίου-αστροκυττάρων-θεμέλιας ουσίας<sup>(68)</sup>.

Πάντως, το AEE διεγείρει και την αγγειογένεση στα πλαίσια της προσπάθειας του εγκεφάλου να αυξήσει την αγγείωση της προσβληθείσας περιοχής, με σκοπό την αύξηση της αιμάτωσης, την αποκατάσταση της αιματικής ροής, την αύξηση προσφοράς οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών και την απομάκρυνση τοξικών μεταβολιτών παραχθέντων από το οξειδωτικό stress<sup>(69)</sup>.

## 2.6. Εγκεφαλικό οίδημα

Εγκεφαλικό οίδημα μπορεί να επιπλέξει το AEE, είτε προκαλώντας αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης που μπορεί να μειώσει την εγκεφαλική αιματική ροή, είτε προκαλώντας μετακίνηση εγκεφαλικού ιστού που μπορεί να είναι θανατηφόρος, όπως επί παρεκτοπίσεως της μέσης γραμμής. Η ανάπτυξη οιδήματος στον εγκέφαλο, δηλαδή η παθολογική αύξηση του περιεχομένου του σε ύδωρ και η εξοίδηση των εγκεφαλικών κυττάρων, εξαρτάται από τη μεταφορά ύδατος στον εγκέφαλο από το πλάσμα και το ENY, στην οποία συμμετέχει (και φαίνεται ότι ευνοεί) η ΥΔΠ4, που εκφράζεται στη διαχωριστική επιφάνεια μεταξύ εγκεφάλου και αίματος και μεταξύ εγκεφάλου και ENY και λειτουργεί ως υδατικός δίαυλος (κανάλι νερού)<sup>(70)</sup>. Στο 10% των AEE το εγκεφαλικό οίδημα χαρακτηρίζεται ως μαζικό ή κακόηθες, όταν είναι πολύ σοβαρό ώστε να προκαλέσει μεγάλη αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και παρεκτόπιση της μέσης γραμμής.

Το οίδημα μπορεί να είναι κυτταροτοξικό ή αγγειογενές.

**Κυτταροτοξικό οίδημα** Το κυτταροτοξικό οίδημα οφείλεται στη διατα-

ραχή της μεταφοράς  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$  διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης εξαιτίας ανεπάρκειας ATP. Έτσι προκαλείται μετακίνηση ύδατος και εξοίδηση όλων των εγκεφαλικών κυττάρων, δηλαδή ενδοθηλιακών, νευρογλοιακών και νευρώνων.

Θεωρείται ότι η ΥΔΠ4 είναι η κύρια οδός εισόδου ύδατος από το πλάσμα μέσα στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία κυτταροτοξικού οιδήματος σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις ισχαιμίας-γαλακτικής οξέωσης, υπερυδάτωσης και υπονατριαιμίας<sup>(70)</sup>. Στην εγκεφαλική ισχαιμία και την προκύπτουσα γαλακτική οξέωση το γαλακτικό οξύ οδηγεί επίσης στην εξοίδηση των κυττάρων μαζί με την αυξημένη έκφραση ΥΔΠ4 στις αστροκυτταρικές αποφύσεις και μαζί με την ΥΔΠ9<sup>(71)</sup>. Αντίθετα, η μειωμένη έκφραση ΥΔΠ4 στις αστροκυτταρικές αποφύσεις (ανεπάρκεια ΥΔΠ4) μειώνει το κυτταροτοξικό οίδημα που προκαλείται από δηλητηρίαση με ύδωρ, από εγκεφαλική ισχαιμία και οξεία βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα<sup>(70)</sup>.

Θεραπευτικά γίνεται προσπάθεια παρασκευής αναστολέων της ΥΔΠ4 για χορήγησή τους επί δηλητηρίασεως ύδατος και ΑΕΕ, σε συνδυασμό με υπέρτονα υγρά, όπως η μαννιτόλη, με σκοπό τη μείωση του ρυθμού δημιουργίας του οιδήματος, τον περιορισμό της επαναδημιουργίας του και την αύξηση της επιβίωσης<sup>(18)</sup>.

**Αγγειογενές οίδημα** Το αγγειογενές οίδημα οφείλεται σε αυξημένη διαπερατότητα ή ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (4/32), που επιτρέπει την έξοδο από τα κύτταρα πρωτεϊνών και άλλων μακρομορίων προς τον ΕΞΧ, με αποτέλεσμα αύξηση του εξωκυττάρου χώρου.

Στο αγγειογενές οίδημα, που προκαλείται λ.χ. από όγκους ή εγκεφαλικό απόστημα, υπάρχει αυξημένη ποσότητα νερού στον εξωκυττάριο χώρο του εγκεφάλου και αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Εδώ, επί ανεπάρκειας ΥΔΠ4 μειώνεται η απομάκρυνση ύδατος από τον ΕΞΧ του εγκεφάλου και αυξάνεται το αγγειογενές οίδημα<sup>(72)</sup>. Στις περιπτώσεις με αγγειογενές οίδημα φαίνεται ότι η περίσσεια ύδατος εισέρχεται στο ΕΞΧ του εγκεφαλικού παρεγχύματος ανεξάρτητα από την ΥΔΠ4, αλλά εξέρχεται μόνο επί παρουσίας ΥΔΠ4 χρησιμοποιώντας διακυττάρια οδό<sup>(73)</sup>.

Το αγγειογενές οίδημα αντιμετωπίζεται με υπέρτονα υγρά, καθώς και κορτικοειδή. Τα κορτικοειδή έχουν και αντιφλεγμονώδη δράση, οπότε περιορίζουν τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προλαμβάνοντας την είσοδο ύδατος από τα αγγεία στον εγκέφαλο στα πρώιμα στάδια του οιδήματος<sup>(18)</sup>. Τα υπέρτονα υγρά χορηγούνται και σε εξωκυττάριο και



ενδοκυττάριο οίδημα, προκαλώντας μετακίνηση υγρού από το παρέγχυμα στα αγγεία αλλά δεν προλαμβάνουν τη δημιουργία οιδήματος, το οποίο επανεμφανίζεται μετά τη χορήγησή τους, αν η υποκείμενη αιτία δεν εκλείψει.

Θεραπευτικά γίνεται προσπάθεια παρασκευής ουσιών που αυξάνουν τη δραστηριότητα της ΥΔΠ4 για χορήγησή τους σε εξωκυττάριο εγκεφαλικό οίδημα σε συνδυασμό με κορτικοειδή, με σκοπό την ταχύτερη απορρόφηση του οιδήματος επί όγκων και φλεγμονωδών καταστάσεων/λοιμώξεων<sup>(18)</sup>.

Η ανάπτυξη παραγόντων τροποποιητικών της ΥΔΠ4 αποτελεί το μέλλον της στοχεύουσας σε μόρια θεραπείας του εγκεφαλικού οιδήματος.

### 3. Βιβλιογραφία

1. Cserr HF. Physiology of the choroid plexus. *Physiol Rev* 1971; 51: 273-311.
2. Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int* 2004; 45: 545-552.
3. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 13-25.
4. Armulik A, Genove G, Mae M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature* 2010; 468: 557-561.
5. Liebner S, Czupalla CJ, Wolburg H. Current concepts of blood brain barrier development. *Int J Dev Biol* 2011; 55: 467-476.
6. Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 497-511.
7. Pardridge WM. Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8(1): 7.
8. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat* 1990; 170: 111-123.
9. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med* 2012; 4:147ra111.
10. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes, but

not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 131-144.

11. Brinker T, Stopa E, Morrison J, et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids and Barriers of the CNS* 2014; 11: 10-25.

12. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends Neurosci* 2008; 31: 37-43.

13. Agre P. The aquaporin water channels. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 5-13.

14. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 265-277.

15. Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, Agre P. Distribution of the aquaporin CHIP in secretory and resorptive epithelia and capillary endothelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 72: 7275-7279.

16. Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, Krishna S, Bell BA. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 262-265.

17. Yang M, Gao F, Liu H, et al. Immunolocalization of aquaporins in rat brain. *Anat Histol Embryol* 2011; 40: 299-306.

18. Bonomini F, Rezzani R. Aquaporin and blood brain barrier. *Current Neuropharmacology* 2010; 8: 92-96.

19. De Bree FM, van der Kleij AA, Nijenhuis M, Zalm R, Murphy D, Burbach JP. The hormone domain of the vasopressin prohormone is required for the correct prohormone trafficking through the secretory pathway. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 1156-1163.

20. Japundzic-Zigon N. Vasopressin and oxytocin in control of the cardiovascular system. *Current Neuropharmacology* 2013; 11: 218-230.

21. Russ RD, Resta TC, Walker BR. Pulmonary vasodilatory response to neurohypophyseal peptides in the rat. *J. Appl. Physiol* 1992; 73(2): 473-478.

22. Altura BM, Altura BT. Actions of vasopressin, oxytocin, and synthetic analogs on vascular smooth muscle. *Fed Proc* 1984; 43(1): 80-86.

23. Sugimoto T, Saito M, Mochizuki S et al. Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 27088-27092.

24. Milutinovic S, Murphy D, Japundzic-Zigon N. The role of central

vasopressin receptors in the modulation of autonomic cardiovascular controls: a spectral analysis study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291(6): R1579-R1591.

25. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 1987; 253: R671-R678.

26. Thompson CJ, Selby P, Baylis PH. Reproducibility of osmotic and nonosmotic tests of vasopressin secretion in men. *Am J Physiol* 1991; 260: R533-R539.

27. Appelgren BH, Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. Mechanism of drinking-induced inhibition of vasopressin secretion in dehydrated dogs. *Am J Physiol* 1991; 261: R1226-R1233.

28. Pedrino GR, Rosa DA, Korim WS, Cravo SL. Renal sympatho inhibition induced by hypernatremia: Involvement of A1 noradrenergic neurons. *Auton Neurosci* 2008; 142: 55-63.

29. Strange K, Jackson PS. Swelling-activated organic osmolyte efflux: a new role for anion channels. *Kidney Int* 1995; 48:994-1003

30. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Effects of hypernatremia on organic brain osmoles. *J Clin Invest* 1990; 85: 1427-1435.

31. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260-1266.

32. Fang C, Mao J, Dai Y, et al. Fluid management of hypernatraemic dehydration to prevent cerebral oedema: a retrospective case control study of 97 children in China. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 301-303.

33. Melton JE, Patlak CS, Pettigrew KD, Cserr HF. Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia. *Am J Physiol* 1987; 252: F661-F669.

34. Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res* 1991; 567: 274-282.

35. Chow KM, Kwan BC, Szeto CC. Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 1305-1308.

36. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119: 71.e1-e8.

37. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 554-563.

38. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 891-897.
39. Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 519-531.
40. Soares TJ, Coimbra TM, Martins AR, et al. Atrial natriuretic peptide and oxytocin induce natriuresis by release of cGMP. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 278-273.
41. Coote JH. A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. *Exp Physiol* 2004; 90: 169-173.
42. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 486-492.
43. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411-417.
44. Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL. The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J Clin Invest* 1973; 52: 3212-3219.
45. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 1987; 253: R671-r678.
46. Abramow M, Beauwens R, Cogan E. Cellular events in vasopressin action. *Kidney Int Suppl* 1987; 21: S56-66.
47. Anderson RJ, Cadnapaphornchai P, Harbottle JA, et al. Mechanism of effect of thoracic inferior vena cava constriction on renal water excretion. *J Clin Invest* 1974; 54: 1473-1479.
48. Peuler JD, Schmid PG, Morgan DA, Mark AL. Inhibition of renal sympathetic activity and heart rate by vasopressin in hemorrhaged diabetes insipidus rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1990; 258: H706-H712.
49. Benarroch EE. Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease. *Clin Auton Res* 2005; 15: 254-263.
50. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Cohn JN. Response of vasopressin and norepinephrine to lower body negative pressure in humans. *Am J Physiol* 1982; 243: H970-H973.
51. Nausea and vasopressin. *Lancet* 1991; 337: 1133-1134.
52. MOORE FD. Common patterns of water and electrolyte change in injury, surgery and disease. *N Engl J Med* 1958; 258: 277-285.

53. Lindheimer MD, Barron WM, Davison JM. Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 257: F159-F169.
54. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:353-61.
55. Mokri B. "The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion". *Neurology* 2001; 56(12): 1746-1748
56. Steiner LA, Andrews PJ. "Monitoring the injured brain: ICP and CBF". *Br J Anaesth* 2006; 97(1): 26-38.
57. Bak S, Gaist D, Sindrup SH, et al. Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins. *Stroke* 2002; 33: 769-774.
58. Damani SB, Topol EJ. Molecular genetics of atrial fibrillation. *Genome Med* 2009;1: 54.
59. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 2010; 17: 197-218.
60. Szatkowski M, Barbour B, Attwell D. Non-vesicular release of glutamate from glial cells by reversed electrogenic glutamate uptake. *Nature* 1990; 348: 443.
61. Lu GW, Liu HY. Downregulation of nitric oxide in the brain of mice during their hypoxic preconditioning. *J Appl Physiol* (1985) 2001; 91: 1193-1198.
62. Snider BJ, Gottron FJ, Choi DW. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 893: 243-253.
63. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999; 79: 1431-568.
64. Tagaya M, Haring HP, Stuver I, et al. Rapid loss of microvascular integrin expression during focal brain ischemia reflects neuron injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 835-846.
65. Osada T, Gu YH, Kanazawa M, et al. Interendothelial claudin-5 expression depends on cerebral endothelial cell-matrix adhesion by beta(1)-integrins. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1972-1985.
66. Warth A, Mittelbronn M, Wolburg H. Redistribution of the water channel protein aquaporin-4 and the K<sup>+</sup> channel protein Kir4.1 differs in low- and high-grade human brain tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 109: 418-426.

67. Agrawal S, Anderson P, Durbeej M, et al. Dystroglycan is selectively cleaved at the parenchymal basement membrane at sites of leukocyte extravasation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2006; 203: 1007-1019.

68. Engelhardt B, Liebner S. Novel insights into the development and maintenance of the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res* 2014; 355: 687-699.

69. Hermann DM; Zechariah A. Implications of vascular endothelial growth factor for postischemic neurovascular remodeling. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 2009; 29: 1620-1643.

70. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 2000; 6: 159-163.

71. Morishima T, Aoyama M, Iida Y, et al. Lactic acid increases aquaporin 4 expression on the cell membrane of cultured rat astrocytes. *Neurosci Res* 2008; 61: 18-26.

72. Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J* 2004; 18: 1291-1293.

73. Manley GT, Binder DK, Papadopoulos MC, Verkman AS. New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. *Neurosci* 2004; 129: 983-991.

## Ερωτήσεις

### 1. Η υδατοπορίνη 4 στον εγκέφαλο εκφράζεται κατά κύριο λόγο:

- α) Στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών;
- β) Στα επενδυματικά κύτταρα των κοιλιών;
- γ) Στα περικύτταρα της νευροαγγειακής μονάδας;
- δ) Στις απολήξεις των νευραξόνων;
- ε) Στις αστροκυτταρικές απολήξεις;

### 2. Ισχυρότερο ερέθισμα για την απελευθέρωση αντιδιουρητικής ορμόνης είναι:

- α) Ο αυξημένος εξωκυττάριος όγκος;

- β) Ο μειωμένος εξωκυττάριος όγκος;
- γ) Ο μειωμένος δραστικός κυκλοφορούν (αρτηριακός) όγκος;
- δ) Η υπονατριαιμία;
- ε) Η υπερνατριαιμία;

**3. Η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου γίνεται αισθητή κυρίως από:**

- α) Τους υποδοχείς των καρωπιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου;
- β) Τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου;
- γ) Τους νεφρικούς τασεοϋποδοχείς της παρασπειραματικής συσκευής;
- δ) Τους υποδοχείς του τοιχώματος των καρδιακών κοιλοτήτων;
- ε) Τους υποδοχείς στη συμβολή των μεγάλων θωρακικών φλεβών με το δεξιό κόλπο;

**4. Η υπογκαιμία γίνεται αισθητή κυρίως από:**

- α) Τους υποδοχείς στη συμβολή των μεγάλων θωρακικών φλεβών με το δεξιό κόλπο
- β) Τους υποδοχείς του τοιχώματος των καρδιακών κοιλοτήτων
- γ) Τους υποδοχείς των καρωπιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου
- δ) Τους ωσμωυποδοχείς του υποθαλάμου
- ε) Τους νεφρικούς τασεοϋποδοχείς της παρασπειραματικής συσκευής

**5. Η ανάπτυξη εγκεφαλικής ισχαιμίας εξαρτάται από**

- α) Τη συστηματική αρτηριακή πίεση;
- β) Τη διάμετρο των εγκεφαλικών αγγείων;
- γ) Την ενδοκρανιακή πίεση;
- δ) Την παροχή αίματος στον εγκέφαλο;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. ε
- 2. ε
- 3. ε
- 4. ε
- 5. ε





**Στρογγυλό τραπέζι II: Παθοφυσιολογία του ισοζυγίου του ύδατος**

**Προεδρείο: Νικόλαος Τσιάνας, Δημήτριος Σταματιάδης**

Υπονατρίαση: Μήπως αποτελεί κάτι παραπάνω από έναν απλό δείκτη σοβαρότητας της νόσου;

**Δημήτριος Πετράς**

Η νεφρική, ενδοκρινική και καρδιακή απάντηση στην υπογκαιμία ή την υπερογκαιμία

**Χρήστος Μπαντής**

Προσέγγιση του ασθενούς με διαταραχές της ωσμωρρύθμισης

**Κωνσταντίνος Αδαμίδης**

Ανεξήγητο και εντοπισμένο οίδημα (διάγνωση, διαφορική διάγνωση, θεραπεία)

**Σπυρίδων Κατσούδας**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Κωνσταντίνος Χ. Σιαμόπουλος**

## Υπονατριαιμία: Μήπως αποτελεί κάτι παραπάνω από έναν απλό δείκτη σοβαρότητας της νόσου;

**Πετράς Δημήτριος**

*Δ/ντής ΕΣΥ, Νεφρολόγος, «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο, Αθήνα*

### **Κύρια σημεία**

- Η υπονατριαιμία αποτελεί μία σοβαρή ηλεκτρολυτική διαταραχή που πολλές φορές μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή

- Οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  μπορεί να αποτελούν κάτι παραπάνω από μία έκφραση σοβαρότητας μιας νόσου

- Οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  αντανακλούν διαταραχές του ύδατος και το κύριο όργανο που ρυθμίζει τη διαχείριση του ύδατος είναι ο νεφρός

- Είναι πιθανή η γενετική προδιάθεση ορισμένων ατόμων για αυξημένη έκφραση υδατοπορινών-2

Η σοβαρού βαθμού υπονατριαιμία αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της νόσου και δείκτη θνητότητας ορισμένων νόσων, όπως για παράδειγμα της καρδιακής ανεπάρκειας με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης, της κίρρωσης του ήπατος, του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα κ.ά. Εκτός από απλός δείκτης σοβαρότητας μιας νόσου η υπονατριαιμία μπορεί να εκφράζει υποκείμενες ιδιοσυστατικές διαταραχές του ατόμου.

Είναι γνωστό ότι η υπονατριαιμία αποτελεί μία σοβαρή ηλεκτρολυτική διαταραχή που πολλές φορές μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Αυτό συμβαίνει επειδή οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  προκαλούν διαταραχές της ωσμωτικότητας στο πλάσμα και ενδοκυττάρια, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των κυττάρων και ιδιαίτερα των εγκεφαλικών.

Υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρονται στη διάγνωση και στην παθοφυσιολογία των διαταραχών του  $\text{Na}^+$  καθώς και στην αντιμετώπισή τους. Τελευταία δεδομένα αναφέρουν ότι οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  μπορεί να αποτελούν κάτι παραπάνω από μία έκφραση σοβαρότητας μιας νόσου. Η ίδια διαταραχή του  $\text{Na}^+$  ανεξάρτητα του αιτίου που την προκάλεσε, αποτελεί από μόνη της μία νόσο. Όπως προαναφέρθηκε οι ενδοκυττάρια διαταραχές ωσμωτικότητας μπορεί να επηρεάσουν τη φυσιολο-

γική λειτουργία όλων των κυττάρων σε άλλοτε άλλο βαθμό, ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου. Μεγάλη σημασία λοιπόν δεν έχει μόνο η αναγνώριση του αιτίου της διαταραχής, αλλά και ο τρόπος αντιμετώπισής της. Το νέο ωσμωτικό status που έχει δημιουργηθεί από τη διαταραχή του  $\text{Na}^+$  μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρες καταστάσεις, όταν η αποκατάστασή του στα φυσιολογικά επίπεδα δε γίνει με προοδευτικό τρόπο. Αυτός είναι και ο λόγος που πολλές φορές πρέπει να στοχεύουμε άμεσα στη βελτίωση της διαταραχής του  $\text{Na}^+$  ανεξάρτητα από το αίτιο που την έχει προκαλέσει. Βέβαια την οριστική λύση θα επιφέρει η άρση του αιτίου της υπονατριαιμίας.

Στην παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας εμπλέκονται ποικίλοι μηχανισμοί που σχετίζονται με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την αντιδιουρητική ορμόνη κ.ά. Πρόσφατα με την ανακάλυψη των καναλιών μεταφοράς του ύδατος (υδατοπορινών) οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  θα πρέπει να συσχετίζονται με τις διαταραχές των υδατοπορινών. Όπως είναι γνωστό οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  αντανακλούν διαταραχές του ύδατος και το κύριο όργανο που ρυθμίζει τη διαχείριση του ύδατος είναι ο νεφρός. Παρότι πολλοί μηχανισμοί εμπλέκονται στη διαχείριση του ύδατος στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα (κανάλια  $\text{Na}^+$ , υπερτονικότητα μυελού κ.ά), το σημαντικότερο ρόλο φαίνεται να έχει το αθροιστικό σωληνάριο με τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Στο αθροιστικό σωληνάριο υπάρχουν οι υδατοπορίνες-2 που ενεργοποιούνται με τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης και αυξάνουν την επαναρόφηση του ύδατος. Μέχρι τώρα περισσότερη έμφαση είχε δοθεί στις καταστάσεις με μειωμένα κανάλια ύδατος-υδατοπορίνες-2 (νεφρογενής άπιοις διαβήτης κ.ά). Φαίνεται ότι υπάρχουν και καταστάσεις με υπερέκφραση των καναλιών ύδατος στα αθροιστικά σωληνάρια, δηλαδή υδατοπορινών-2 (όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια, την κίρρωση του ήπατος κ.ά), που πιθανά να οδηγούν στην αυξημένη επαναρόφηση ύδατος και την πρόκληση υπονατριαιμίας.

Είναι επίσης πιθανή η γενετική προδιάθεση ορισμένων ατόμων για αυξημένη έκφραση υδατοπορινών-2, οπότε σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις τα άτομα αυτά είναι πλέον επιρρεπή στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας. Πειράματα σε ποντικούς, όπως επίσης και σε παιδιά με νεφρογενές σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης (nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, NSIAD) το επιβεβαιώνουν αυτό. Μία νέα προσέγγιση δημιουργείται στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας. Η ανίχνευση

των ατόμων με υπερέκφραση των υδατοπορινών-2 θα μπορούσε να συμβάλει στην έγκαιρη και πλέον άμεση αντιμετώπιση των διαταραχών  $\text{Na}^+$ . Οι ασθενείς αυτοί θα έπρεπε να εξαιρεθούν από θεραπείες με φάρμακα όπως το λίθιο κ.ά. που δημιουργούν βαριές υπονατριαιμίες. Η περαιτέρω μελέτη των υδατοπορινών όχι μόνο στο νεφρό, αλλά και στους άλλους ιστούς, πιθανά να δώσει νέα διάσταση στην αντιμετώπιση των διαταραχών του ύδατος και ιδιαίτερα της υπονατριαιμίας. Για παράδειγμα τα μέχρι τώρα στοιχεία δείχνουν ότι οι υδατοπορίνες-1 που υπάρχουν στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle δε φαίνεται να συμμετέχουν στις διαταραχές του ύδατος και ιδιαίτερα της υπονατριαιμίας όπως οι υδατοπορίνες-2, πλην όμως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Τέλος, μία άλλη ιδιαίτερη πτυχή ανάλυσης της υπονατριαιμίας αποτελούν τα άτομα προχωρημένης ηλικίας στα οποία διαταραχές ισορροπίας και συχνές πτώσεις φαίνεται να συσχετίζονται με υπονατριαιμία μέτριου βαθμού, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω μελέτες και αντιμετώπιση.

## Βιβλιογραφία

1. Berl T. An elderly patient with chronic hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(3): 469-475.
2. Cheung CC1, Cadnapaphornchai MA, Ranadive SA, et al. Persistent elevation of urine aquaporin-2 during water loading in a child with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis (NSIAD) caused by a R137L mutation in the V2 vasopressin receptor. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; (1): 3.
3. de Bragança AC1, Moyses ZP, Magaldi AJ. Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(12): 3840-3845.
4. Gangam Kengne F, Andres C, Sattar L, et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *Q J Med* 2008; 101: 583-588.
5. Hermes A1, Waschki B, Reck M. Hyponatremia as prognostic factor in small cell lung cancer-a retrospective single institution analysis. *Respir Med* 2012; 106(6).
6. Kang SH1, Kim HW, Lee SY, et al. Is the sodium level per se related to mortality in hospitalized patients with severe hyponatremia? *Clin*

Nephrol 2012; 77(3): 182-187.

7. Madan VD1, Novak E, Rich MW. Impact of change in serum sodium concentration on mortality in patients hospitalized with heart failure and hyponatremia. Circ Heart Fail 2011; 4(5): 637-643.

8. Noda Y. Dynamic regulation and dysregulation of the water channel aquaporin-2: a common cause of and promising therapeutic target for water balance disorders. Clin Exp Nephrol 2013 Oct 16.

9. Radin MJ, Yu MJ, Stodkilde L, Miller RL, et al. Aquaporin-2 regulation in health and disease. Vet Clin Pathol 2012; 41(4): 455-470.

10. Romanovsky A1, Bagshaw S, Rosner MH. Hyponatremia and congestive heart failure: a marker of increased mortality and a target for therapy. Int J Nephrol Epub 2011 Apr 18.

## Ερωτήσεις

**1. Η σοβαρού βαθμού υπονατριαιμία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης για όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς:**

α) *Ναι;*

β) *Όχι;*

γ) *Μόνο στους σηπτικούς ασθενείς;*

δ) *Μόνο στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη;*

**2. Η σοβαρού βαθμού υπονατριαιμία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης για όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:**

α) *Μόνο σ' αυτούς που έχουν επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης;*

β) *Μόνο σ' αυτούς που έχουν καλό κλάσμα εξώθησης;*

γ) *Μόνο στους ασθενείς με συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη;*

δ) *Τίποτε από τα παραπάνω;*

**3. Οι υδατοπορίνες είναι κανάλια ύδατος που υπάρχουν:**

α) *Μόνο στο νεφρό;*

β) *Μόνο στον εγκέφαλο;*

γ) *Σ' όλο τον οργανισμό;*

δ) *Τίποτε από τα παραπάνω δεν είναι σωστό;*

**4) Οι υδατοπορίνες που φαίνεται να σχετίζονται με την υπονατριαιμία, βρίσκονται:**

- α) Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;
- β) Στην αγκύλη του Henle;
- γ) Στο αθροιστικό σωληνάριο;
- δ) Σ' όλο τον νεφρώνα;

**5. Η ήπια υπονατριαιμία των ηλικιωμένων φαίνεται να συσχετίζεται:**

- α) Με υποτασικά επεισόδια;
- β) Με πτώσεις στο έδαφος και κατάγματα;
- γ) Με διαταραχές όρασης;
- δ) Με κανένα σύμπτωμα από τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. α
- 3. γ
- 4. γ
- 5. β

# Η νεφρική, ενδοκρινική και καρδιακή απάντηση στην υπογκαιμία ή την υπερογκαιμία

**Μπαντής Χρήστος**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, ΓΝ Θεσσαλονίκης, «Γ. Παπανικολάου»

## Κύρια σημεία

- Η ρύθμιση του όγκου των εξωκυττάριων υγρών επιτελείται κατά κύριο λόγο διαμέσου του ισοζυγίου του  $\text{Na}^+$

- Κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που αποσκοπούν στην κατακράτηση  $\text{Na}^+$

- Αντίθετα το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο, το νιτρικό οξείδιο και η βραδυκίνηνη προάγουν την αποβολή  $\text{Na}^+$  από τον οργανισμό

- Η παράμετρος που καθορίζει την ισορροπία των ρυθμιστικών μηχανισμών είναι ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος

- Ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος εξαρτάται από την αλληλεπίδραση της καρδιακής παροχής και των περιφερικών αντιστάσεων

- Σε παθολογικές καταστάσεις παρατηρείται νεφρική κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος, παρόλο που ο συνολικός εξωκυττάριος όγκος είναι αυξημένος αν ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος είναι μειωμένος

- Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το τυπικό παράδειγμα όπου παρατηρείται αύξηση του εξωκυττάριου χώρου και ταυτόχρονα μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου (εξαιτίας της χαμηλής καρδιακής παροχής)

- Αντίστοιχα η ηπατική κίρρωση, παρά την κλινικά έκδηλη υπερογκαιμία και την υπερκίνητη κυκλοφορία, χαρακτηρίζεται από μειωμένο δραστικό κυκλοφορούντα όγκο αίματος εξαιτίας της περιφερικής αγγειοδιαστολής και των αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων

## 1. Εισαγωγή

Ο άνθρωπος υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι σε θέση να καταναλώσει από ελάχιστες έως σημαντικές ποσότητες άλατος, καθώς και να προσλάβει από μερικές γουλιές μέχρι πολλά λίτρα νερού το 24ωρο και παρόλα αυτά να διατηρήσει ένα σχετικά σταθερό όγκο εξωκυττάριου υγρού. Αυτό συμβαίνει επειδή οι νεφροί αποβάλλουν το πλεονάζον ύδωρ και  $\text{Na}^+$  ή ελαχιστοποιούν τις απώλειες ύδατος ή  $\text{Na}^+$  ανάλογα με τις ανάγκες. Η διατήρηση του

εξωκυττάριου όγκου είναι προαπαιτούμενο για την επαρκή αιμάτωση των ιστών και συνεπώς και για τη λειτουργία των ιστών και οργάνων. Δεν είναι άρα τυχαίο ότι αποτελεί βασική προτεραιότητα του οργανισμού και ότι μία πλειάδα μηχανισμών αλληλεπιδρούν για να επιτευχθεί η ρύθμισή του.

Τα υγρά που περιέχονται στο αγγειακό δίκτυο και στο διάμεσο χώρο αποτελούν από κοινού τον εξωκυττάριο χώρο. Αυτός αποτελεί περίπου το 20% του βάρους του σώματος, αλλά περιέχει περίπου τα 3/4 του ολικού  $\text{Na}^+$  του οργανισμού. Επειδή το  $\text{Na}^+$  και τα ανιόντα που το συνοδεύουν αποτελούν πάνω από το 90% των διαλυτών ουσιών του εξωκυττάριου χώρου, το ολικό ποσό του  $\text{Na}^+$  του οργανισμού καθορίζει και τον όγκο του εξωκυττάριου χώρου. Έτσι, η ρύθμιση του ισοζυγίου του  $\text{Na}^+$  από τους νεφρούς καθορίζει και τον όγκο του εξωκυττάριου χώρου, ενώ επηρεάζει και τον ενδοαγγειακό όγκο. Μάλιστα, μία μείωση του ενδοαγγειακού όγκου της τάξεως του 2-3% συνεπάγεται την πλήρη σχεδόν εξάλειψη του αποβαλλόμενου με τα ούρα  $\text{Na}^+$  πριν ακόμη εμφανιστούν σημαντικές μεταβολές στις καρδιαγγειακές παραμέτρους. Η ρύθμιση αυτή είναι πολύ ακριβής παρά τις σημαντικές διακυμάνσεις στην πρόσληψη  $\text{Na}^+$  με τις τροφές.

## **2. Μηχανισμοί με τους οποίους ο οργανισμός αντιστρατεύεται την υπογκαιμία**

Η ελάττωση της πρόσληψης  $\text{Na}^+$  με τις τροφές οδηγεί σε μία ήπια μείωση του εξωκυττάριου όγκου και του ολικού  $\text{Na}^+$  του οργανισμού. Η μείωση αυτή όμως δεν είναι κατά κανόνα κλινικά σημαντική, επειδή οι νεφροί έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν την αποβολή  $\text{Na}^+$  στα ούρα σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Έτσι, αξιόλογη μείωση του εξωκυττάριου όγκου οφείλεται κατά κανόνα σε σημαντικές απώλειες από τέσσερις οδούς, το γαστρεντερικό σύστημα, τους νεφρούς, το δέρμα ή προς τον τρίτο χώρο.

Ο οργανισμός διαθέτει μία σειρά από αισθητήρες που αντιλαμβάνονται τις μεταβολές του όγκου των εξωκυττάριων υγρών και της αρτηριακής πίεσης, καθώς και μία πληθώρα από μηχανισμούς παρέμβασης και ρύθμισης για την αποκατάσταση της ομοιόστασης. Οι αισθητήρες αυτοί είναι διάσπαρτοι σε διάφορα σημεία του οργανισμού: Τασεοϋποδοχείς στους καρδιακούς κόλπους, την αριστερά κοιλία και την πνευμονική κυκλοφορία αντιλαμβάνονται μεταβολές της πληρότητας του φλεβικού δικτύου. Υποδοχείς στους καρωτιδικούς βολβούς και στο αορτικό τόξο καταγράφουν τη



συστηματική αρτηριακή πίεση, ενώ η παρασπειραματική συσκευή τη νεφρική πίεση αιμάτωσης. Αντίστοιχοι υποδοχείς έχουν περιγραφεί, τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όσο και στην ηπατική κυκλοφορία.

Όταν γίνει αντιληπτή η μείωση του εξωκυττάριου όγκου, κινητοποιείται η καρδιαγγειακή απάντηση μέσα σε λίγα min. Αυξάνεται η καρδιακή συσταλτικότητα, η καρδιακή συχνότητα, οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, αλλά και ο τόνος του φλεβικού δικτύου. Η αντίδραση αυτή προκαλείται υπό τη διέγερση των κατεχολαμινών, της αγγειοτενσίνη-II, της αντιδιουρητικής ορμόνης, της ενδοθελίνης, της προσταγλαδίνης  $H_2$  και της θρομβοξάνης  $A_2$ . Αντίθετα καταστέλλονται η προσταγλαδίνη  $E_2$ , τα νατριουρητικά πεπτιδία και το νιτρικό οξειδίο (NO).

Σε δεύτερο χρόνο, μέσα σε ώρες αυξάνεται το αίσθημα της δίψας και αρχίζει η κατακράτηση  $Na^+$  και ύδατος από τους νεφρούς. Αυτό επιτελείται και πάλι διαμέσου της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, της αγγειοτενσίνης-II, της αντιδιουρητικής ορμόνης και της αλδοστερόνης και της καταστολής της προσταγλαδίνης  $E_2$ , των νατριουρητικών πεπτιδίων και του NO.

Επιπλέον, υγρά μπορούν να μετακινηθούν από το διάμεσο προς τον ενδαγγειακό χώρο διαμέσου του τοιχώματος των τριχοειδών αγγείων.

Στη συνέχεια αναφέρονται αναλυτικότερα οι διαβιβαστές που καθοδηγούν την καρδιαγγειακή και νεφρική απάντηση του οργανισμού στην υπογκαιμία.

## **2.1. Παράγοντες που προάγουν την κατακράτηση $Na^+$ και ύδατος**

### **2.1.1 Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης**

Ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου. Η ρενίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από τα κοκκώδη κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής ως απάντηση στη διέγερση των  $\beta_1$ - και  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων, σε μειωμένη τοιχωματική τάση στο προσαγωγό αρτηρίδιο (χαμηλή πίεση αιμάτωσης του νεφρού) και σε μειωμένη δίοδο NaCl από την πυκνή κηλίδα. Αντίθετα το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο αναστέλλει τη έκκρισή της, ενώ και η αγγειοτενσίνη-II ασκεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στην απελευθέρωσή της. Η ρενίνη καταλύει την απόσπαση του δεκαπεπτιδίου

αγγειοτενσίνη-I από το αγγειοτενσινογόνο. Η ανενεργής αγγειοτενσίνη-I μετατρέπεται με τη σειρά της στο οκταπεπτιδίο αγγειοτενσίνη-II, κατά κύριο λόγο από το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης. Ο ρυθμός του καταρράκτη της παραγωγής αγγειοτενσίνης-II ρυθμίζεται από την αντίδραση που καταλύει η ρενίνη και όχι από το ένζυμο μετατροπής.

Η αγγειοτενσίνη-II έχει μία σειρά από δράσεις που αποσκοπούν στη ρύθμιση του όγκου των εξωκυττάρων υγρών και της αρτηριακής πίεσης<sup>(1)</sup>:

- προκαλεί γενικευμένη συστολή των αρτηριών, συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών και ιδιαίτερα των απαγωγών αρτηριδίων, αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση, αλλά μειώνοντας τη νεφρική αιματική ροή. Η ενδοσπειραματική πίεση αυξάνει, αλλά από την άλλη πλευρά η αγγειοτενσίνη-II προκαλεί και συστολή των μεσαγγειακών κυττάρων με συνακόλουθη μείωση του συντελεστή διήθησης Kf. Ως εκ τούτου η δράση της αγγειοτενσίνης-II πάνω στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης είναι απρόβλεπτη,
- διεγείρει άμεσα την επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> στο εγγύς σωληνάριο διαμέσου του AT<sub>1</sub>R (διέγερση του αντιμεταφορέα Na<sup>+</sup> υδρογόνου NHE3 και της Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάσης). Αντίθετα η διέγερση του AT<sub>2</sub>R από την αγγειοτενσίνη-III μειώνει την επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> στο ίδιο σημείο,
- διεγείρει διαμέσου του AT<sub>1</sub>R υποδοχέα την έκκριση της αλδοστερόνης από την σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων,
- διεγείρει την έκκριση νοραδρεναλίνης από τις νευρικές απολήξεις στους νεφρούς,
- διεγείρει την ενδονεφρική παραγωγή αγγειοδιασταλτικών προσταγλαδινών και
- προκαλεί αίσθημα δίψας.

Παλαιότερα επικρατούσε η άποψη ότι η αγγειοτενσίνη-II είναι μία κυκλοφορούσα ορμόνη που εξασκεί συστηματικές δράσεις. Σήμερα είναι γνωστό ότι αυτή η θεώρηση δεν ανταποκρίνεται πλήρως στην πραγματικότητα: Η αγγειοτενσίνη-II παράγεται κυρίως τοπικά κοντά στην περιοχή δράσης της στα πλαίσια «τοπικών συστημάτων ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης». Για παράδειγμα, τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς σωληναρίου έχουν την ικανότητα τοπικής παραγωγής αγγειοτενσίνης-II, την οποία εκκρίνουν, τόσο μέσα στο σωληνάριο, όσο και στο διάμεσο υγρό. Επιπλέον, εκκρίνουν στο σωληναριακό υγρό αγγειοτενσινογόνο, που πιθανολογείται ότι μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη-II στο άπω σωληνάριο, διεγείροντας την

εκεί επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  ανεξάρτητα από την αλδοστερόνη.

Η αγγειοτενσίνη-II διεγείρει την παραγωγή της αλδοστερόνης στη σπειροειδή μοίρα του φλοιού των επινεφριδίων, ενώ αντίθετα το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) την αναστέλλει. Η αλδοστερόνη προάγει την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  από τα νεφρικά σωληνάκια με τους ακόλουθους μηχανισμούς<sup>(2)</sup>:

- αυξάνει την έκφραση/δράση του επιθηλιακού καναλιού  $\text{Na}^+$  (epithelial sodium channel, ENaC) στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου,
- αυξάνει την έκφραση/δράση της  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPάσης στο βασικοπλάγιο τοίχωμα των θεμελίων κυττάρων στο αθροιστικό σωληνάριο,
- προάγει την έκφραση του γονιδίου του αντιμεταφορέα  $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$  στο αθροιστικό σωληνάριο (α-εμβόλιμα κύτταρα) και
- αυξάνει την έκφραση του συμμεταφορέα  $\text{Cl}^-$ - $\text{Na}^+$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο.

Πέρα από τις δράσεις της στο νεφρό, η αλδοστερόνη ενεργοποιεί τα αντίστοιχα μόρια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου, αυξάνοντας την απορρόφηση  $\text{Na}^+$  από εντερικό περιεχόμενο. Επιπλέον αυξάνει την πρόληψη ύδατος διεγείροντας το αίσθημα της δίψας.

### 2.1.2. Συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Μείωση της αρτηριακής πίεσης ή της κεντρικής φλεβικής πίεσης γίνεται αντιληπτή από υποδοχείς στις αρτηρίες ή στους κόλπους της καρδιάς και πυροδοτεί μία αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η τελευταία αυξάνει την καρδιακή παροχή (θετική ινότροπος και χρονότροπος δράση) και τις περιφερικές αντιστάσεις ενώ μειώνει τη νεφρική αποβολή  $\text{Na}^+$  με τους ακόλουθους μηχανισμούς<sup>(3)</sup>:

- διέγερση της έκκρισης ρενίνης διαμέσου των  $\beta_1$ - και  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων της παρασπειραματικής συσκευής και κινητοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης,
- άμεση διέγερση διαμέσου των  $\alpha_1$ -αδρενεργικών υποδοχέων της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  στο εγγύς σωληνάριο: επίδραση στον αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  (sodium hydrogen exchanger 3, NHE3) στην ελεύθερη επιφάνεια και στην  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPάση στη βασικοπλάγια επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων,

- άμεση διέγερση διαμέσου των  $\beta_1$ -αδρενεργικών υποδοχέων της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και
- σύσπαση πρωτίστως του προσαγωγού, αλλά και του απαγωγού αρτηριδίου διαμέσου των  $\alpha_1$ -αδρενεργικών υποδοχέων με συνακόλουθη άμεση μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Μ' αυτό τον τρόπο μειώνεται αφενός η ποσότητα του διηθούμενου  $\text{Na}^+$  και αφετέρου η πίεση στο διάμεσο νεφρικό ιστό και συνεπώς έμμεσα η επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος στο εγγύς σωληνάριο.

Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι σε χαμηλό βαθμό διέγερσης των συμπαθητικών νευρικών ινών αυξάνεται η έκκριση της ρενίνης. Στη συνέχεια προάγεται η επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  στο εγγύς σωληνάριο και στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και μόνο σε υψηλό βαθμό διέγερσης των συμπαθητικών νευρικών ινών παρατηρείται μετρήσιμη επίδραση πάνω στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

### 2.1.3. Αντιδιουρητική ορμόνη

Η αντιδιουρητική ορμόνη συνθέτεται από εξειδικευμένους νευρώνες στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα και μεταφέρεται από τους άξονές τους στην οπίσθια υπόφυση, απ' όπου και απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία. Ερεθίσματα που οδηγούν στην απελευθέρωσή της είναι η αύξηση της ωσμωτικής πίεσης ή η υπογκαιμία. Οι αντίστοιχοι ωσμωυποδοχείς εδράζονται στον υποθάλαμο, ενώ οι διακυμάνσεις του ενδοαγγειακού όγκου γίνονται αντιληπτές από αισθητήριες στο τοίχωμα αρτηριών και από τασεοϋποδοχείς στους κόλπους.

Η αντιδιουρητική ορμόνη εξασκεί τις ακόλουθες δράσεις διαμέσου:

- των  $V_{1a}$ -υποδοχέων της προκαλεί την σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και
- των  $V_2$ -υποδοχέων της προάγει την ενσωμάτωση της υδατοπορίνης-2 στην κορυφαία μεμβράνη στα κύρια κύτταρα στο άπω σωληνάριο. Έτσι καθίσταται εφικτή η έξοδος του ύδατος από το σωληναριακό αυλό προς το κυτταρόπλασμα των θεμελίων κυττάρων και κατ' επέκταση προς το διάμεσο χώρο ακολουθώντας την υψηλή ωσμωτική πίεση που επικρατεί στο διάμεσο ιστό<sup>(4,5)</sup>.

#### 2.1.4. Νεφρική αυτορρύθμιση

Οι διακυμάνσεις του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος έχουν επιπτώσεις πάνω στην πίεση αιμάτωσης των νεφρών. Παρόλα αυτά οι νεφροί έχουν την ικανότητα να διατηρούν σταθερή τη νεφρική αιματική ροή και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, μέσα σ' ένα ευρύ φάσμα τιμών αρτηριακής πίεσης. Αυτό οφείλεται στο φαινόμενο της νεφρικής αυτορρύθμισης. Η τελευταία συμβαίνει κατά κύριο λόγο στο επίπεδο του προσαγωγού αρτηριδίου. Αυτό συσπάται αφενός αυτόματα όταν επιδράσει πάνω του αυξημένη πίεση αιμάτωσης και αφετέρου αν υπάρχει αυξημένη προσφορά NaCl προς την ωχρά κηλίδα (εξαιτίας αυξημένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης)<sup>(6)</sup>. Η αύξηση της συγκέντρωσης του NaCl στα κύτταρα της ωχράς κηλίδας τα οδηγεί σε απελευθέρωση ATP στον περιβάλλοντα εξωκυττάριο χώρο. Το ATP δρα στο παρακείμενο προσαγωγό αρτηριδίο και προκαλεί τη σύσπασή του, επαναφέροντας τη νεφρική αιματική ροή και κατ' επέκταση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης στα επιθυμητά όρια<sup>(7)</sup>. Η ευαισθησία του μηχανισμού αυτού καθορίζεται από τη δράση της αγγειοτενσίνης-II, του NO και των προσταγλανδινών.

## 2.2. Παράγοντες που προάγουν την αποβολή Na<sup>+</sup> και ύδατος

### 2.2.1 Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο

Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (atrial natriuretic peptide, ANP) αποτελεί το πιο καλά μελετημένο μέλος μιας ομάδας νατριουρητικών πεπτιδίων. Πρόκειται για μία ορμόνη που προάγει τη νεφρική απέκκριση Na<sup>+</sup>, προκαλεί αγγειοδιαστολή και αποτελεί ισχυρό αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Θα μπορούσε να πει κανείς ότι το ANP είναι η δικλείδα ασφαλείας που προστατεύει τον οργανισμό από την υπερφόρτωση με Na<sup>+</sup> και ύδωρ. Αν ο όγκος των εξωκυττάρων υγρών αυξηθεί, αυξάνεται η κεντρική φλεβική πίεση και η τάση στο τοίχωμα του δεξιού κόλπου, με αποτέλεσμα την έκκριση του ANP από τα μυοκύτταρα του δεξιού κόλπου. Το ANP έχει κυρίως νατριουρητικές και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες<sup>(8,9)</sup>:

- προκαλεί αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου αυξάνοντας την ενδοσπειραματική πίεση και την πίεση διήθησης. Έτσι

αυξάνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και το φορτίο του  $\text{Na}^+$  που διηθείται. Το ANP είναι ο μόνος γνωστός ενδογενής παράγοντας που προκαλεί αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και ταυτόχρονη μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης,

- το ANP καταστέλλει την έκκριση της ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή διαμέσου της αυξημένης διόδου  $\text{Na}^+$  από την πυκνή κηλίδα,
- καταστέλλει επίσης την έκκριση της αλδοστερόνης, άμεσα διαμέσου επίδρασης πάνω στα κύτταρα της σπειροειδής μοίρας των επινεφριδίων και έμμεσα διαμέσου μείωσης της ρενίνης και
- το ANP ανταγωνίζεται όλες τις γνωστές δράσεις της αγγιοτενσίνης-II συμπεριλαμβανόμενης και της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  στο εγγύς σωληνάριο, τις αγγειοσυσπαστικές δράσεις της καθώς και την επίδρασή της στο κέντρο της δίψας.

Αναστέλλοντας τη δράση ολόκληρου του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης, το ANP μειώνει έμμεσα την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  στα σημεία δράσης των ορμονών αυτών που βρίσκονται πριν από την τελική μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου, σημείο όπου καταστέλλει και άμεσα το ίδιο την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ .

- στην τελική μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου (έσω μυελώδες τμήμα) επαναρροφάται περίπου το 5% του  $\text{Na}^+$  που διηθείται (δηλαδή περίπου 1.200-1.500 mEq  $\text{Na}^+$ /24ωρο). Σ' αυτό το σημείο, που αποτελεί την τελευταία δυνατότητα παρέμβασης στην ποσότητα του  $\text{Na}^+$  που θα περιέχουν τα ούρα, ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας είναι το ANP, το οποίο αναστέλλει τη λειτουργία των καναλιών  $\text{Na}^+$  με αποτέλεσμα τη νατριούρηση,
- αυξάνει τη διαπερατότητα των τριχοειδών στη συστηματική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα τη έξοδο υγρών από τον ενδαγγειακό προς το διάμεσο χώρο και τη μείωση του όγκου του πλάσματος και
- αυξάνει τη χωρητικότητα του δικτύου των μεγάλων φλεβικών στελεχών.

Όλες οι παραπάνω δράσεις μειώνουν την κεντρική φλεβική πίεση και συνεπώς την καρδιακή παροχή, με αποτέλεσμα να μειώνεται η συστηματική αρτηριακή πίεση.

### 2.2.2. Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο

Συγγενής ορμόνη προς το ANP είναι το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο (brain natriuretic peptide, BNP). Αυτό οφείλει το όνομα του στο ότι απομονώθηκε πρώτα στον εγκέφαλο, παράγεται όμως κυρίως από τα μυοκύτταρα των κοιλιών της καρδιάς και σε μικρότερες ποσότητες από τους κόλπους. Το pro-BNP κατά την έκκρισή του διασπάται στο βιολογικά ενεργό BNP και στο βιολογικά αδρανές αμινοτελικό άκρο του, που καλείται NT-proBNP. Το BNP μοιράζεται τους ίδιους υποδοχείς με το ANP και έχει αντίστοιχες δράσεις μ' αυτό. Σε φυσιολογικές συνθήκες η συγκέντρωση του BNP στο πλάσμα και στον καρδιακό ιστό είναι πολύ μικρότερη απ' αυτή του ANP. Ωστόσο, παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε διάταση και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας προκαλούν δραματική αύξηση της παραγωγής του BNP και τότε τα επίπεδά του στο αίμα φτάνουν ή και ξεπερνούν τα αντίστοιχα του ANP. Τα επίπεδα πλάσματος του BNP και του NT-proBNP χρησιμοποιούνται πλέον και κλινικά, μεταξύ άλλων για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>(10)</sup>.

### 2.2.3. C-νατριουρητικό πεπτιδίο

Το C-νατριουρητικό πεπτιδίο απαντάται ως νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα, παράγεται όμως σε σημαντικές ποσότητες και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμμετέχοντας στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Δεν αποκλείεται το C-νατριουρητικό πεπτιδίο να παράγεται και από τον καρδιακό ιστό. Έχει παρατηρηθεί αύξηση της παραγωγής του σε συνθήκες υπερυδάτωσης. Η εξωγενής χορήγησή του μειώνει την καρδιακή παροχή, την αρτηριακή πίεση, τη διούρηση και τη νεφρική απέκκριση  $\text{Na}^{+}$ <sup>(11)</sup>.

### 2.2.4. Υδροστατική πίεση στο διάμεσο νεφρικό ιστό και ο ρόλος του NO

Μία αύξηση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου και της αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε αποβολή  $\text{Na}^{+}$  από τους νεφρούς. Αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση εξαιτίας της αύξησης της υδροστατικής πίεσης στο νεφρικό διάμεσο ιστό. Συγκεκριμένα, η αυξημένη υδροστατική πίεση στο διάμεσο ιστό προάγει την επιστροφή του πρόουρου στο σωληναριακό αυλό, διαμέσου των στενών συνδέσεων

ανάμεσα στα παρακείμενα σωληναριακά κύτταρα στο εγγύς σωληνάριο. Η αύξηση της υδροστατικής πίεσης στο διάμεσο ιστό με τη σειρά της αποδίδεται στο τοπικά παραγόμενο NO<sup>(12)</sup>. Επιπλέον, αυξημένη παραγωγή NO στην ωχρά κηλίδα μειώνει την ανταπόκριση της νεφρικής αυτορρύθμισης επιτρέποντας τη δίοδο (και αποβολή) μεγαλύτερης ποσότητας NaCl χωρίς η παλίνδρομη αυτορρύθμιση διαμέσου σύσπασης του προσαγωγού αρτηριδίου να μειώνει τη νεφρική αιματική ροή και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης<sup>(13)</sup>.

Τα μεσαγγειακά κύτταρα επίσης μπορούν να παράγουν NO, το οποίο ανταγωνίζεται τη δράση της αγγειοτενσίνης-II και της ενδοθηλίνης (που διεγείρουν τη σύσπαση τους και μειώνουν το συντελεστή διήθησης Kf και κατ' ακολουθία και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης). Τοπικά παραγόμενο NO προκαλεί αγγειοδιαστολή στα περικύτταρα των ευθέων αγγείων και μειώνει την επαναρρόφηση του Na<sup>+</sup> στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Τέλος, το NO μειώνει την επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> και ύδατος στο αθροιστικό σωληνάριο, πιθανά διαμέσου άμεσης επίδρασή του πάνω στα σωληναριακά κύτταρα<sup>(14)</sup>.

### **2.2.5. Ενδοθηλίνη**

Η ενδοθηλίνη δρα, τόσο ως αυτοκρινής, όσο και ως παρακρινής παράγοντας. Παράγεται τοπικά, τόσο στο προσαγωγό, όσο και στο απαγωγό αρτηρίδιο, αλλά και από τα μεσαγγειακά κύτταρα. Εξασκεί έντονη αγγειοσυσπαστική δράση στα νεφρικά αγγεία και προκαλεί σύσπαση του μεσαγγείου, μειώνοντας τη νεφρική αιματική ροή και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Από την άλλη μεριά όμως, η ενδοθηλίνη επιδρά και στο σωληνάριο αυξάνοντας την αποβολή Na<sup>+</sup> και ύδατος. Εκτιμάται ότι οι νατριουρητικές της δράσεις επιτελούνται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle διαμέσου του NO<sup>(14)</sup>.

### **2.2.6. Κινίνες**

Οι κινίνες, με κυριότερο αντιπρόσωπο τη βραδυκινίνη, έχουν νατριουρητικές και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Θεωρείται ότι αναστέλλουν την επαναρρόφηση του Na<sup>+</sup> στο άπω σωληνάριο. Προκαλούν αγγειοδιαστολή, τόσο του προσαγωγού, όσο και του απαγωγού αρτηριδίου, με αποτέλεσμα



να αυξάνεται η νεφρική αιματική ροή και η πίεση αιμάτωσης στα περισωληναριακά τριχοειδή. Έτσι προφυλάσσεται ο νεφρικός ιστός από την ισχαιμία που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αγγειοσυσπαστικές ουσίες, όπως η αγγειοτενσίνη-II σε συνθήκες υπογκαιμίας<sup>(15)</sup>.

### 2.2.7. Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη εκκρίνεται στη συστηματική κυκλοφορία από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, παράγεται όμως κυρίως τοπικά σε ποικίλους ιστούς, δρώντας ως παρακρινής/αυτοκρινής παράγοντας. Στους νεφρούς η ντοπαμίνη παράγεται κυρίως στα σωληναριακά κύτταρα του εγγύς σωληναρίου. Αν και πρόκειται για κατεχολαμίνη, δεν δρα πάνω στους αδρενεργικούς υποδοχείς παρά μόνο σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, αλλά στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Στους νεφρούς ντοπαμινεργικοί υποδοχείς εντοπίζονται στα αρτηρίδια, στην παρασπειριματική συσκευή και στα σωληνάκια. Η μεγαλύτερή τους συγκέντρωση παρατηρείται στο εγγύς σωληνάριο, τόσο στην ψηκτροειδή παρυφή, όσο και στην βασικοπλάγια επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων.

Η ντοπαμίνη ανταγωνίζεται τις δράσεις του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης προκαλώντας νατριούρηση με τους ακόλουθους μηχανισμούς<sup>(16)</sup>:

- η τοπικά παραγόμενη ντοπαμίνη προκαλεί μείωση της επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  στο εγγύς σωληνάριο μέσω των  $\text{D}_1$  και  $\text{D}_3$  υποδοχέων (άμεση παρακρινής/αυτοκρινής δράση πάνω στον αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+$  υδρογόνου  $\text{NHE3}$  και στη  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ ),
- διαμέσου των  $\text{D}_1$ ,  $\text{D}_3$  και  $\text{D}_5$  υποδοχέων προκαλεί ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων  $\text{AT}_1\text{R}$  της αγγειοτενσίνης-II και αύξηση του αριθμού των  $\text{AT}_2\text{R}$  στο εγγύς σωληνάριο. Και με τους δύο αυτούς μηχανισμούς μειώνεται η επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$ ,
- σε χαμηλές συγκεντρώσεις προκαλεί αγγειοδιαστολή των προσαγωγών αρτηριδίων, αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειριματικής διήθησης και συνεπώς της ποσότητας του διηθούμενου  $\text{Na}^+$  και
- τέλος, αναστέλλει την έκκριση της αλδοστερόνης από την σπειροειδή μοίρα των επινεφριδίων.

### 2.2.8. Ang-(1-7)

Παρόλο που η αγγιοτενσίνη-II είναι το κυρίαρχο προϊόν του καταρράκτη του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης, υπάρχουν και άλλοι μεταβολίτες της αγγιοτενσίνης-I και II που είναι βιολογικά ενεργείς, όπως η Ang-(1-7) που παράγεται με την απόσπαση καρβοξυτελικών αμινοξέων από την αγγιοτενσίνη-I ή II. Ένα ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αυτή παρουσιάζει σημαντική ομοιότητα με το ένζυμο μετατροπής της αγγιοτενσίνης και έχει χαρακτηριστεί και ως «ACE-2». Σε αντίθεση με το «κλασικό» ένζυμο μετατροπής, το ACE-2 δεν καταλύει τη μετατροπή της αγγιοτενσίνης-I σε αγγιοτενσίνη-II και δεν καταστέλλεται από τους αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης. Η Ang-(1-7) φαίνεται ότι χρησιμοποιεί δικό της υποδοχέα, έχει αγγειοδιασταλτικές και νατριουρητικές ιδιότητες και δρα ως φυσικός ανταγωνιστής της αγγιοτενσίνης-II<sup>(17)</sup>.

## 3. Μηχανισμοί που κινητοποιούνται στην υπερογκαιμία

Σε φυσιολογικά άτομα αν αυξηθεί ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού, οι νεφροί απεκκρίνουν την περίσσεια  $\text{Na}^+$  και ύδατος, με αποτέλεσμα ο εξωκυττάριος χώρος να επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα. Έτσι σε περίπτωση αυξημένης πρόσληψης  $\text{Na}^+$  ή ύδατος κινητοποιούνται οι παραπάνω μηχανισμοί με την αντίστροφη φορά από ότι στην υπογκαιμία, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται εκ νέου ισοζύγιο. Ωστόσο, σ' ένα 20% περίπου του πληθυσμού που είναι «νατριοευαίσθητοι», η αυξημένη πρόσληψη  $\text{Na}^+$  οδηγεί σε νέα ρύθμιση του ισοζυγίου σε υψηλότερο όγκο εξωκυττάριου όγκου και υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης, χωρίς όμως να εμφανίζονται κλινικά εμφανή σημεία κατακράτησης υγρών.

Ωστόσο, σε παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από υπερογκαιμία τα πράγματα μπορεί να είναι πιο περιπλεγμένα. Μπορεί λ.χ. ένας ασθενής να εμφανίζει αυξημένο εξωκυττάριο όγκο και μειωμένο ενδαγγειακό. Σε κάθε περίπτωση ωστόσο η αύξηση του όγκου του εξωκυττάριου όγκου είναι συνυφασμένη με κατακράτηση  $\text{Na}^+$  από τους νεφρούς. Σε ορισμένες μάλιστα παθολογικές καταστάσεις οι νεφροί συνεχίζουν να κατακρατούν  $\text{Na}^+$  και ύδωρ παρά τον αυξημένο όγκο του εξωκυττάριου χώρου, όπως λ.χ. σε οίδηματώδεις ασθενείς. Αυτή η φαινομενικά παράδοξη κατακράτηση  $\text{Na}^+$  από τους νεφρούς μπορεί να είναι το πρωταρχικό αίτιο

της διαταραχής, όπως στην οξεία σπειραματονεφρίτιδα ή η απάντηση των νεφρών σε μία άλλη νόσο, όπως για παράδειγμα η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή η ηπατική κίρρωση.

### **3.1. Η έννοια του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος**

Η φαινομενικά παράδοξη αυτή κατακράτηση  $\text{Na}^+$  από τους νεφρούς ως απάντηση σε καταστάσεις με κλινικά έκδηλη υπερογκαιμία καθιστούν σαφές ότι δεν είναι, ούτε ο συνολικός εξωκυττάριος χώρος, ούτε ο διάμεσος αυτοί που καθορίζουν την ποσότητα  $\text{Na}^+$  και ύδατος που αποβάλλονται από τον οργανισμό. Αρχικά είχε προταθεί ότι η χαμηλή καρδιακή παροχή αποτελεί το έναυσμα για μία τέτοια «παράδοξη» αντίδραση των νεφρών, που οδηγεί σε αύξηση του εξωκυττάριου όγκου λ.χ. στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτή η θεωρία όμως δε μπορεί να εξηγήσει το γενικευμένο οίδημα που παρατηρείται στην κίρρωση ήπατος, στην οποία παρατηρείται φυσιολογική ή και αυξημένη καρδιακή παροχή. Το φλεβικό διαμέρισμα της κυκλοφορίας είχε κι αυτό προταθεί ως πιθανός ρυθμιστής της νεφρικής απέκκρισης  $\text{Na}^+$  και ύδατος, καθώς μία αύξηση στην κεντρική φλεβική πίεση οδηγεί σε νατριούρηση και νεφρική αποβολή ύδατος, διαμέσου των νατριουρητικών πεπτιδίων και της καταστολής της αντιδιουρητικής ορμόνης. Αυτό το μοντέλο όμως δεν μπορεί να εξηγήσει την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στην οποία οι πιέσεις στο φλεβικό δίκτυο αυξάνουν σημαντικά.

Δεν απομένει συνεπώς παρά μόνο το αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας, το οποίο θα μπορούσε να διαδραματίζει τον κυρίαρχο ρόλο στη ρύθμιση του ισοζυγίου  $\text{Na}^+$  και ύδατος. Γι' αυτό το σκοπό εισήχθη η έννοια του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Πρόκειται για μία μη μετρήσιμη οντότητα, που αντιπροσωπεύει το τμήμα του εξωκυττάριου υγρού που βρίσκεται μέσα στο αρτηριακό δέντρο και καθορίζεται από την αλληλεπίδραση της καρδιακής παροχής και των περιφερικών αντιστάσεων. Με βάση αυτό το μοντέλο η μείωση της καρδιακής παροχής ή η περιφερική αγγειοδιαστολή, οδηγούν σε μειωμένη πλήρωση του αρτηριακού δέντρου, πυροδοτώντας την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος από τους νεφρούς. Είναι συνεπώς ο ελαττωμένος δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος, ο οποίος μέσα από πολύπλοκους μηχανισμούς στέλνει το μήνυμα στους νεφρούς να κατακρατήσουν  $\text{Na}^+$  και ύδωρ, ακόμη κι όταν ο όγκος του συνολικού εξωκυττάριου

χώρου είναι αυξημένος<sup>(18)</sup>.

Δεν μπορεί να μετρηθεί ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος, ενώ ακριβώς επειδή κινητοποιούνται οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, ούτε η αρτηριακή πίεση δεν αντανακλά με ακρίβεια την πληρότητα του αρτηριακού δικτύου. Μπορεί όμως να εκτιμηθεί ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος από τη προσαρμογή που παρατηρείται στη νεφρική και στην καρδιαγγειακή λειτουργία, από τα επίπεδα ποικίλων ορμονών και φυσικά με βάση την κλινική εμπειρία.

Εκτιμάται ότι *μόνο το 15% του αίματος βρίσκεται μέσα στο αρτηριακό δίκτυο και το 85% στο φλεβικό*. Έτσι μπορεί ο συνολικός όγκος του αίματος να είναι αυξημένος, ενώ ταυτόχρονα το αρτηριακό σκέλος να υποπληρούται, αν η αύξηση του συνολικού όγκου του αίματος αφορά κατά κύριο λόγο το φλεβικό διαμέρισμα. Υποπλήρωση του αρτηριακού δικτύου μπορεί να προκληθεί, είτε εξαιτίας μείωσης της καρδιακής παροχής, όπως λ.χ. στην καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής παροχής, είτε εξαιτίας περιφερικής αγγειοδιαστολής, όπως στην ηπατική κίρρωση, τη σήψη, την καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής, αλλά και στη φυσιολογική κύηση.

Όπως προαναφέρθηκε, ο οργανισμός αντιδρά με δύο κύριους μηχανισμούς στην υποπλήρωση του αρτηριακού δένδρου (δηλαδή στη μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος): Ο ένας είναι άμεσος και περιλαμβάνει την αιμοδυναμική αντίδραση. Ο άλλος είναι βραδύτερος αλλά και πιο αποτελεσματικός και καταλήγει στη νεφρική κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος. Αν μειωθεί πραγματικά ο συνολικός εξωκυττάριος χώρος, όπως συμβαίνει λ.χ. σε οξείες απώλειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα, τότε η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος επαναφέρει την ισορροπία και την καρδιακή παροχή στα φυσιολογικά επίπεδα και ο αντιρροπιστικός αυτός μηχανισμός τερματίζεται πριν σχηματιστεί οίδημα. Όταν το αίτιο της υποπλήρωσης του αρτηριακού δένδρου είναι η μείωση της καρδιακής παροχής ή η αρτηριακή αγγειοδιαστολή, λ.χ. εξαιτίας σήψης, τότε η αντίδραση του οργανισμού είναι παρόμοια και συνίσταται από την ενεργοποίηση μεταξύ άλλων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης. Όμως σ' αυτή την περίπτωση οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί δεν είναι σε θέση να επαναφέρουν τον δραστικό κυκλοφορούντα όγκο αίματος στο φυσιολογικό και έτσι η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος συνεχίζεται οδηγώντας σε αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και σε δημιουργία οιδημάτων.

### 3.2. Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι το τυπικό παράδειγμα όπου υπάρχει αύξηση του εξωκυττάριου και ταυτόχρονα μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου. Η χαμηλή καρδιακή παροχή οδηγεί σε χαμηλές πιέσεις στους αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς, οι οποίοι κινητοποιούν τον καταρράκτη που καταλήγει στη νεφρική κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος. Αυτός ο μηχανισμός είναι ως ένα βαθμό ομοιοστατικός, αφού τείνει να αυξήσει το προφορτίο και συνακόλουθα την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση. Όμως παρόλο που ένα τμήμα του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος που παρακρατούνται παραμένουν τελικά στον ενδοαγγειακό χώρο, η μεγαλύτερη ποσότητα διαχέεται στο διάμεσο χώρο και καθίσταται κλινικά εμφανής ως οίδημα. Η διατήρηση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου είναι η πρώτη προτεραιότητα του οργανισμού. Γι' αυτό το μήνυμα της αρτηριακής υποπλήρωσης υπερκαλύπτει τα ερεθίσματα φλεβικής υπερπλήρωσης και η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος συνεχίζεται παρά την αυξημένη έκκριση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου. Έτσι η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί μία νέα ισορροπία με ικανοποιητικό δραστικό κυκλοφορούντα όγκο, ακόμη κι αν αυτό απαιτεί ως αντάλλαγμα την υπερφόρτωση με υγρά στο διάμεσο χώρο. Αυτοί οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί επιτυγχάνουν το σκοπό τους στη μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια. Όμως καθώς επιδεινώνεται περαιτέρω η καρδιακή λειτουργία, η νεφρική κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος δεν επαρκεί για να επαναφέρει σε αποδεκτά επίπεδα τον δραστικό κυκλοφορούντα όγκο και έτσι η υπερφόρτωση με υγρά στην περιφέρεια επιτείνεται. Επιπλέον, από ένα σημείο και πέρα οι αυξανόμενες πιέσεις και όγκοι πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων δυσχεραίνουν πλέον την καρδιακή εξώθηση. Σημαντικό είναι επίσης, ότι οι αγγειοσυσπαστικές ορμόνες που κινητοποιούνται (κατεχολαμίνες, αγγειοτενσίνη-II κ.ά) αυξάνουν τις περιφερικές αντιστάσεις και ενδεχομένως και την αρτηριακή πίεση. Αυτό αυξάνει το έργο της καρδιάς ακόμη περισσότερο.

Τόσο η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όσο και η αγγειοτενσίνη-II διεγείρουν υποδοχείς στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και προάγουν την επαναρόφηση  $\text{Na}^+$ . Επιπλέον η αγγειοτενσίνη-II μειώνει διαμέσου της σύσπασης του απαγωγού αρτηριδίου την υδροστατική πίεση στα περισωληναριακά τριχοειδή, γεγονός που επίσης ευοδώνει τη μετακίνηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος προς αυτά. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη

μειωμένη παροχή  $\text{Na}^+$  προς τα αθροιστικά σωληνάρια, που αποτελούν τα κύρια σημεία δράσης της αλδοστερόνης και των νατριουρητικών πεπτιδίων. Εξαιτίας της μειωμένης παροχής  $\text{Na}^+$  στη θέση δράσης του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου στα αθροιστικά σωληνάρια, παρατηρείται αντίσταση στη δράση του<sup>(19)</sup>. Γι' αυτό παρόλο που τα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου αυξάνονται προοδευτικά, όσο προχωρά η καρδιακή ανεπάρκεια, εξαιτίας των υψηλών πιέσεων στο φλεβικό σκέλος δεν προκαλούν αντίστοιχη νατριούρηση<sup>(20)</sup>. Οι αναστολές του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης, όπως και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, επαναφέρουν την αναμενόμενη απάντηση σε εξωγενώς χορηγούμενο κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίδιο σε πειραματόζωα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανά αυξάνοντας την προσφορά  $\text{Na}^+$  προς τα αθροιστικά σωληνάρια. Επίσης πέρα από την αντίσταση στη δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων, εξαιτίας της μειωμένης παροχής  $\text{Na}^+$  προς τα αθροιστικά καταργείται και το φαινόμενο της διαφυγής από τη δράση της αλδοστερόνης (aldosterone escape). Γι' αυτό και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (σπειρονολακτόνη και επλερονόνη) είναι τόσο αποτελεσματικές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Ερεθίσματα από τους τασειούποδοχείς προκαλούν μη ωσμωτική έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Η τελευταία υπερφαλαγγίζει την ωσμωτική ρύθμιση της έκκρισής της και είναι και το κύριο αίτιο της υπονατριαιμίας που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Ταυτόχρονα η αντιδιουρητική ορμόνη προκαλεί αγγειοσύσπαση διαμέσου διέγερσης των  $V_1$ -υποδοχέων της στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων όμως αυξάνει το καρδιακό έργο όπως προαναφέρθηκε.

Υπάρχουν καταστάσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής (για παράδειγμα στη θυρεοτοξίκωση), όπου ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος μειώνεται κατά κύριο λόγο εξαιτίας της περιφερικής αγγειοδιαστολής. Σ' αυτή την περίπτωση οι νεφροί αντιδρούν με κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος όπως και στην καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής παροχής.

### **3.3. Ηπατική κίρρωση**

Η ηπατική κίρρωση διεγείρει την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος ήδη από τα αρχικά στάδιά της, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ασκίτη και περιφερι-

κών οιδημάτων όσο προχωρά η νόσος. Σε προχωρημένη ηπατική κίρρωση ελαττώνεται και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Όμως αυτές οι διαταραχές είναι συχνά λειτουργικής φύσεως, όπως καταδεικνύεται και από το γεγονός ότι νεφροί κίρρωτικών ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν ως νεφρικά μοσχεύματα είχαν φυσιολογική λειτουργικότητα στους λήπτες τους (που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία) ή από την επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας στα φυσιολογικά επίπεδα σε κίρρωτικούς ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος<sup>(21)</sup>.

Οι ασθενείς με ηπατική κίρρωση εμφανίζουν υψηλή καρδιακή παροχή, αλλά συμπεριφέρονται ωςάν να έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο. Το γεγονός ότι εμφανίζουν μειωμένο δραστικό κυκλοφορούντα όγκο αίματος καταδεικνύεται από την κινητοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης, του συμπαθητικού συστήματος και της αντιδιουρητικής ορμόνης, που οδηγούν σε εξεζητημένη κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος. Το παράδοξο αυτό (αυξημένη καρδιακή παροχή και χαμηλός δραστικός κυκλοφορούν όγκος) οφείλεται στην αγγειοδιαστολή αρχικά στη σπλαχνική και αργότερα και στη συστηματική κυκλοφορία και στις πολλαπλές αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις (που μπορεί να είναι και ορατές λ.χ. κεφαλή μέδουσας). Επιπλέον, η σπλαχνική αγγειοδιαστολή αυξάνει την εξαγγείωση προς το διάμεσο χώρο που ξεπερνά την ικανότητα επαναρόφησης από το λεμφικό σύστημα, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ασκίτη. Αυτές οι διαταραχές έχουν ως αποτέλεσμα μία σχετική υποπλήρωση του αρτηριακού δικτύου, η οποία γίνεται αντιληπτή από τους ανάλογους αισθητήρες και πυροδοτεί τους αντίστοιχους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν<sup>(22,23)</sup>.

### **3.4. Πρωτοπαθής νεφρική κατακράτηση νατρίου**

Εκτός από αντιρροπιστικός μηχανισμός που αντιστρατεύεται την ελάττωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος, η νεφρική κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος μπορεί να εμφανιστεί και ως πρωτοπαθής διαταραχή στα πλαίσια της οξείας ή χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά και σε σπειραματικά νοσήματα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παρατηρείται επίσης σε γενετικά νοσήματα του σωληναρίου που συνεπάγονται κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και δευτερευόντως στη σοβαρή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών και στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό.

Οι νεφροί διατηρούν ως ένα βαθμό μόνο την ικανότητά τους να ρυθμίζουν το ισοζύγιο  $\text{Na}^+$  και ύδατος στα αρχικά στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας. Για να επιτευχθεί επαρκής αποβολή  $\text{Na}^+$  όταν μειωθεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (και άρα και την ποσότητα του διηθούμενου  $\text{Na}^+$ ) είναι απαραίτητη μία αντίστοιχη μείωση της σωληναριακής επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  στους εναπομείναντες νεφρώνες. Δυστυχώς όμως, η απάντηση των νεφρών στην αυξημένη πρόσληψη  $\text{Na}^+$  επιβραδύνεται όσο προχωρά η νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται ο όγκος του εξωκυττάριου χώρου και να αυξάνεται η αρτηριακή πίεση στο τέταρτο και στο πέμπτο στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας. Για λόγους που δεν είναι πλήρως κατανοητοί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης όπως και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα δεν καταστέλλονται ανάλογα προς την αύξηση του εξωκυττάριου όγκου στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον η συσσώρευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου καταστέλλει την παραγωγή NO και έτσι ο οργανισμός στερείται τις αγγειοδιασταλτικές και νατριουρητικές δράσεις του. Τελικά η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  σε συνδυασμό με την υψηλή πρόσληψη  $\text{Na}^+$  στη Δυτικού τύπου διαίτα, οδηγεί συχνά στην εμφάνιση περιφερικών οιδημάτων και αρτηριακής υπέρτασης.

Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζουν και ελαττωμένη ικανότητα να κατακρατούν  $\text{Na}^+$ , όποτε αυτό είναι απαραίτητο για την ομαλή ομοιόσταση. Γι' αυτό είναι πιο ευάλωτοι σε μειώσεις του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου λ.χ. μετά από απώλειες από το γαστρεντερικό, υψηλές θερμοκρασίες το καλοκαίρι ή υπερβολική διουρητική αγωγή.

Η υπερυδάτωση είναι ένα από τα τυπικά χαρακτηριστικά της οξείας μεταστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας στην οποία παρατηρούνται κατακράτηση  $\text{Na}^+$ , περιφερικά οιδήματα, υπέρταση ακόμη και καρδιακή κάμψη. Όμως για παράδειγμα στην ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα με αντίστοιχη ή και μεγαλύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας δεν παρατηρείται σημαντική κατακράτηση υγρών, χωρίς η αιτία να είναι γνωστή.

Όσον αφορά το νεφρωσικό σύνδρομο υπάρχουν δύο προτεινόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Σύμφωνα με την κλασική θεωρία, η υπολευκωματιναιμία συνεπάγεται μείωση της ωσμωτικής πίεσης στον ενδαγγειακό χώρο και εξαγγείωση ύδατος και ηλεκτρολυτών προς το διάμεσο ιστό. Έτσι παρά την ύπαρξη οιδημάτων, παρατηρείται υποπλήρωση του



ενδαγγειακού χώρου, γεγονός που κινητοποιεί τον αντιρροπιστικό μηχανισμό κατακράτησης  $\text{Na}^+$  και ύδατος (θεωρία υποπλήρωσης). Σήμερα θεωρείται ότι αυτή η αλληλουχία των γεγονότων βρίσκει εφαρμογή κυρίως στη νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων στα παιδιά, αλλά στις περισσότερες από τις υπόλοιπες περιπτώσεις η σπειραματονεφρίτιδα προκαλεί πρωτογενή διαταραχή στη σωληναριακή λειτουργία, που οδηγεί στην κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος. Σ' αυτή την περίπτωση ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος είναι αυξημένος, γεγονός που οδηγεί στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και περιφερικών οιδημάτων εξαιτίας αυξημένης ενδαγγειακής υδροστατικής πίεσης (θεωρία υπερπλήρωσης)<sup>(24)</sup>. Πράγματι δεδομένα από πειραματόζωα συνηγορούν υπέρ αυξημένης έκφρασης του επιθηλιακού διαύλου του  $\text{Na}^+$  (ENaC) στα αθροιστικά σωληνάκια που οδηγούν σε αυξημένη επαναρόφηση  $\text{Na}^+$  στο νεφρωσικό σύνδρομο<sup>(25)</sup>.

Οι καταστάσεις που προκαλούν υπεραλδοστερονισμό προκαλούν αρχικά αυξημένη κατακράτηση  $\text{Na}^+$ . Εξαιτίας όμως του φαινομένου της διαφυγής από τη δράση της αλδοστερόνης τελικά η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται κυρίως από την ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και λιγότερο από την έκπτυξη του εξωκυττάριου χώρου.

Από τα παραπάνω είναι προφανές ότι η ρύθμιση του όγκου του εξωκυττάριου χώρου είναι μία πολυπαραγοντική διεργασία. Η πολυμορφία αυτή το καθιστά αφενός ευέλικτο και ευπροσάρμοστο, αλλά του δίνουν τη δυνατότητα να παραμένει αποτελεσματικό ακόμη κι όταν ένας ή περισσότεροι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί ανεπαρκούν. Ο μηχανισμός καθίσταται όμως λιγότερο ευέλικτος όταν πάσχει ένα από τα δύο κύρια όργανά του, η καρδιά ή οι νεφροί.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Wolf G. Novel aspects of the renin-angiotensin-aldosterone-system. *Front Biosci* 2008; 13: 4993-5005.
2. Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 7-13.
3. DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension* 2000; 36: 1083-1088.
4. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney:

from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82: 205-244.

5. Valenti G, Procino G, Tamma G, et al. Minireview: aquaporin-2 trafficking. *Endocrinology* 2005; 146: 5063-5070.

6. Persson PB. Renal blood flow autoregulation in blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 67-72.

7. Bell PD, Komlosi P, Zhang ZR. ATP as a mediator of macula densa cell signalling. *Purinergic Signal* 2009; 5: 461-471.

8. Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 198-207.

9. Wu Q, Xu-Cai YO, Chen S, et al. Corin: new insights into the natriuretic peptide system. *Kidney Int* 2009; 75: 142-146.

10. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, et al. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. *Am J Hypertens* 2008; 21: 733-741.

11. Woodard GE, Rosado JA. Natriuretic peptides in vascular physiology and pathology. *Int Rev Cell Mol Biol* 2008; 268: 59-93.

12. Nakamura T, Alberola AM, Salazar FJ, et al. Effects of renal perfusion pressure on renal interstitial hydrostatic pressure and Na<sup>+</sup> excretion: role of endothelium-derived nitric oxide. *Nephron* 1998; 78: 104-111.

13. Thorup C, Erik A, Persson G. Macula densa derived nitric oxide in regulation of glomerular capillary pressure. *Kidney Int* 1996; 49: 430-436.

14. Pollock JS, Pollock DM. Endothelin and NOS1/nitric oxide signalling and regulation of sodium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 70-75.

15. Kakoki M, Smithies O. The kallikrein-kinin system in health and in diseases of the kidney. *Kidney Int* 2009; 75: 1019-1030

16. Gildea JJ. Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 28-32.

17. Santos RA, Ferreira AJ, Simoes ESAC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* 2008; 93: 519-527.

18. Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 155-159.

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

20. Saito Y, Nakao K, Arai H, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. J Clin Invest 1989; 83: 298-305.

21. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, et al. Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. N Engl J Med 1973; 289: 1155-1159.

22. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology 1988; 8: 1151-1157.

23. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009; 361: 1279-1290.

24. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1202-1211.

25. Kim SW, Frokiaer J, Nielsen S. Pathogenesis of oedema in nephrotic syndrome: role of epithelial sodium channel. Nephrology (Carlton) 2007; 12(Suppl 3): S8-S10.

## Ερωτήσεις

### 1. Η αγγειοτενσίνη II:

- α) Ενισχύει τη δράση του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου;
- β) Αυξάνει την επαναρρόφηση  $Na^+$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;
- γ) Αντιστρατεύεται τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης στο κέντρο της δίψας;
- δ) Αυξάνει στην υδροστατική πίεση στο περισωληναριακά τριχοειδή;

### 2. Το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο:

- α) Αναστέλλει την έκκριση της αλδοστερόνης;
- β) Προκαλεί αντίσταση των ιστών στη δράση της αγγειοτενσίνης-II;
- γ) Αναστέλλει την επαναρρόφηση του  $Na^+$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;
- δ) Προκαλεί αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου;

### 3. Ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος καθορίζεται από:

- α) Προφορτίο;
- β) Τον όγκο αίματος;

- γ) Την καρδιακή παροχή;
- δ) Τις περιφερικές αντιστάσεις;
- ε) Το γ και δ;

**4. Στην καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής παροχής:**

- α) Τα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου είναι κατασταλμένα;
- β) Οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις είναι μειωμένες;
- γ) Ο δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος είναι ελαττωμένος;
- δ) Παρατηρείται αντίσταση στη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης;

**5. Στην ηπατική κίρρωση παρατηρείται:**

- α) Υπόταση εξαιτίας της χαμηλής καρδιακής παροχής;
- β) Υπερκινητική κυκλοφορία;
- γ) Σπλαχνική αγγειοσύσπαση;
- δ) Αύξηση του δραστικού κυκλοφορούντα όγκου αίματος;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. α
- 3. ε
- 4. γ
- 5. β

## Προσέγγιση του ασθενούς με διαταραχές της ωσμωρρύθμισης

**Αδαμίδης Κωνσταντίνος**

Νεφρολόγος, ΜΧΑ Bionephros, Αθήνα

### Κύρια σημεία

- Μόνο οι διαλυμένες ουσίες που δεν διέρχονται ελεύθερα από τις κυτταρικές μεμβράνες μπορεί να προκαλέσουν ωσμωτική κλίση και μετακίνηση  $H_2O$ . Στο πλάσμα, οι σημαντικότερες από αυτές είναι το  $Na^+$  και τα ανιόντα που το συνοδεύουν. Ως εκ τούτου, από κλινική σκοπιά, οι σημαντικότερες διαταραχές της ωσμωτικότητας σχεδόν ταυτίζονται με τις διαταραχές του  $Na^+$

- Η ρύθμιση της  $\Omega_{\pi}$  έχει να κάνει κυρίως με την ομοιόσταση του  $H_2O$  στον οργανισμό, στην οποία η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο

- Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ελάττωση της  $\Omega_{\pi}$  οδηγεί σε καταστολή της ADH. Ωστόσο, όταν συνυπάρχει σημαντική μείωση του δραστικού αγγειακού όγκου, η έκκριση της ADH αυξάνεται παρά την υποωσμωτικότητα, με αποτέλεσμα την επιπλέον κατακράτηση  $H_2O$  και την επιδείνωση της υπονατριαιμίας

- Η υπότονη υπονατριαιμία, ανάλογα με το αν υπάρχει διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης  $H_2O$ , μπορεί να διακριθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) αυτή με φυσιολογική νεφρική απέκκριση  $H_2O$ , η οποία χαρακτηρίζεται από κατασταλαμένη ADH και β) αυτή στην οποία υπάρχει διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης  $H_2O$  και η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυξημένων επιπέδων ADH (εκτός από την περίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας) παρά τη χαμηλή  $\Omega_{\pi}$

- Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου του ΕΞΚΥ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην προσέγγιση του ασθενούς με υπονατριαιμία. Εργαστηριακές παράμετροι που είναι χρήσιμες στη διαφορική διάγνωση αποτελούν η  $\Omega_{\text{ούρων}}$ , η συγκέντρωση  $Na^+_{\text{ούρων}}$ , η κλασματική απέκκριση  $Na^+(FE_{Na^+})$ , ουρίας ( $FE_{\text{ουρία}}$ ) και ουρικού οξέος ( $FE_{\text{ουρικού}}$ )

- Οι υπερωσμωτικές καταστάσεις ( $\Omega_{\pi} > 290 \text{ mOsm/kg } H_2O$ ) προκύπτουν όταν ελαττώνεται η σχέση του ολικού σωματικού  $H_2O$  προς το συνολικό αριθμό των διαλυμένων ουσιών. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν υπάρχει απώλεια καθαρού  $H_2O$  ή σπανιότερα όταν προστίθενται στο αίμα εξωγενείς ωσμωτικά δραστικές ουσίες (μαννιτόλη, σκιαγραφικά κ.ά)

- Σημαντική αύξηση της  $\Omega_{\pi}$  μπορεί να προκύψει όταν ο ασθενής δεν έχει πρόσβαση σε νερό ή παρουσιάζει διαταραχή του αισθήματος της δίψας, καθώς και όταν υπάρχει διαταραχή στην έκκριση ή στη νεφρική ανταπόκριση στην ADH

- Όπως και στην υπονατρίαμια, έτσι και στην προσέγγιση του ασθενούς με υπερνατρίαμια η αξιολόγηση του όγκου του ΕΞΚΥ παίζει καθοριστικό ρόλο

- Η αξιολόγηση της ικανότητας συμπίκνωσης των ούρων, έτσι όπως εκφράζεται από την  $\Omega_{\text{ούρων}}$ , θα κατευθύνει στη συνέχεια τη διαφορική διάγνωση της υπερνατρίαμιας. Η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  των ούρων, αν και μπορεί να φανεί βοηθητική, αποτελεί λιγότερο χρήσιμη εξέταση απ' ότι στην υπονατρίαμια

## 1. Εισαγωγή

Η ωσμωτικότητα του πλάσματος ( $\Omega_{\pi}$ ) ρυθμίζεται αυστηρά και κυμαίνεται υπό φυσιολογικές συνθήκες μεταξύ 280-290 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Στο πλάσμα οι σημαντικότερες ωσμωτικά δραστικές διαλυτές ουσίες είναι το  $\text{Na}^+$  και τα ανιόντα που το συνοδεύουν. Σε μικρότερο βαθμό συμβάλλουν η γλυκόζη και η ουρία. Έτσι η  $\Omega_{\pi}$  μπορεί να υπολογιστεί από την εξίσωση 1:

$$\Omega_{\pi} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{Γλυκόζη (mg/dl):18} + \text{Ουρία (mg/dl):6} \quad (1)$$

Η εξωτερική προσθήκη επιπλέον διαλυτών ουσιών (που δεν περιλαμβάνονται στην παραπάνω εξίσωση) θα αυξήσει την μετρούμενη (πραγματική)  $\Omega_{\pi}$ . Η υπερβολική ελάττωση ή αύξηση της  $\Omega_{\pi}$  μπορεί να προκαλέσει σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Αυτές οφείλονται στη μετακίνηση του  $\text{H}_2\text{O}$  μέσα ή έξω από τα εγκεφαλικά κύτταρα, με αποτέλεσμα την εξοίδηση ή αφυδάτωσή τους αντίστοιχα. Ωστόσο η ολική μετρούμενη  $\Omega_{\pi}$  δεν είναι πάντοτε ταυτόσημη με τη δραστική ωσμωτικότητα ή τονικότητα του πλάσματος. Μόνο οι διαλυμένες ουσίες, οι οποίες δεν διέρχονται ελεύθερα από την κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα την άνιση κατανομή τους στα διάφορα διαμερίσματα του εξωκυττάρου υγρού (ΕΞΚΥ), μπορούν να δημιουργήσουν ωσμωτική κλίση και να προκαλέσουν μετακίνηση του  $\text{H}_2\text{O}$  μεταξύ ενδοκυττάρου χώρου και ΕΞΚΥ. Για παράδειγμα, η ουρία, η μεθανόλη, η αιθανόλη και η αιθυλενογλυκόλη, οι οποίες διέρχονται ελεύθερα από την κυτταρική μεμβράνη προκαλούν αυξημένη  $\Omega_{\pi}$  χωρίς να προκαλούν μετακίνηση  $\text{H}_2\text{O}$  και ενδοκυττάρια αφυδάτωση. Παραδείγματα τέτοιων περιπτώσεων αποτελούν η ουραιμία και η δηλητηρίαση από αιθανόλη. Έτσι, προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχει κλινικά σημαντική διαταραχή της  $\Omega_{\pi}$ , θα πρέπει να εκτιμάται μόνο η συγκέντρωση των ωσμωτικά δραστικών διαλυμένων ουσιών. Υπό φυσιολογικές

συνθήκες, οι σημαντικότερες τέτοιες ωσμωτικά δραστικές διαλυτές ουσίες στο πλάσμα είναι το  $\text{Na}^+$  και τα ανιόντα που το συνοδεύουν και σε μικρότερο βαθμό η γλυκόζη. Έτσι, οι διαταραχές της  $\Omega_{\pi}$  είναι σχεδόν ταυτόσημες με τις διαταραχές του  $\text{Na}^{+(1,2)}$ .

## 2. Ωσμωτικότητα πλάσματος - Ο ρόλος της αντιδιουρητικής ορμόνης

Αν και η ρύθμιση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα μπορεί να έχει σχέση με το ισοζύγιο του  $\text{Na}^+$ , η ρύθμιση της  $\Omega_{\pi}$  έχει να κάνει κυρίως με την ομοίωση του  $\text{H}_2\text{O}$  στον οργανισμό. Η παρουσία σημαντικά χαμηλής  $\Omega_{\pi}$  σημαίνει περίσσεια του  $\text{H}_2\text{O}$  σε σχέση με τις διαλυτές ουσίες και ιδιαίτερα του  $\text{Na}^+$  στο ΕΞΚΥ. Επειδή όμως το  $\text{H}_2\text{O}$  διέρχεται από τις κυτταρικές μεμβράνες και μετακινείται ελεύθερα μεταξύ ενδοκυττάριου υγρού και ΕΞΚΥ, η χαμηλή  $\Omega_{\pi}$  σημαίνει ουσιαστικά περίσσεια του ολικού σωματικού  $\text{H}_2\text{O}$  σε σχέση με το σύνολο των διαλυτών ουσιών του οργανισμού. Αντίστοιχα, η αυξημένη  $\Omega_{\pi}$  σημαίνει έλλειψη του ολικού σωματικού  $\text{H}_2\text{O}$  σε σχέση με το σύνολο των διαλυτών ουσιών.

Ακόμη και μικρές μεταβολές (1-2%) της  $\Omega_{\pi}$  ενεργοποιούν ειδικούς ωσμωποδοχείς στον πρόσθιο υποθάλαμο, με αποτέλεσμα την αντίστοιχη ρύθμιση του αισθήματος της δίψας και την έκκριση της ADH, επηρεάζοντας έτσι την πρόσληψη και την απέκκριση του  $\text{H}_2\text{O}$  αντίστοιχα. Η έκκριση της ADH μπορεί επιπλέον να διεγερθεί και από την ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου, διαμέσου τασεοϋποδοχέων που βρίσκονται στους καρδιακούς κόλπους, στο αορτικό τόξο, στους καρδιακούς κόλπους και στις πνευμονικές φλέβες. Η ελάττωση της  $\Omega_{\pi}$  οδηγεί σε πλήρη καταστολή της έκκρισης της ADH, με αποτέλεσμα την απέκκριση ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$  (υπότονα ούρα με  $\Omega_{\text{ούρων}} < 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ) και την επαναφορά της  $\Omega_{\pi}$ . Η αδυναμία καταστολής της ADH (όπως στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH ή στην έκτοπη παραγωγή ADH) οδηγεί σε κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$  παρά τη χαμηλή  $\Omega_{\pi}$  ( $\Omega_{\text{ούρων}} > 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ). Παρομοίως, η εμμένουσα έκκριση ADH στο πλαίσιο υπογκαιμίας είναι υπεύθυνη για τη συνεχή κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$  και την εγκατάσταση υπονατριάμιας στις διάφορες καταστάσεις με ελαττωμένο δραστικό όγκο, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση<sup>(3)</sup>.

### 3. Υποωσμωτικές καταστάσεις - Υπονατρίαμια

Όπως προαναφέρθηκε, επειδή το  $\text{Na}^+$  και τα ανιόντα που το συνοδεύουν αποτελούν τις σημαντικότερες δραστικές ωσμώλες του πλάσματος, η υποωσμωτικότητα και η υπονατρίαμια είναι σχεδόν ταυτόσημες. Ωστόσο, υπάρχουν δύο περιπτώσεις όπου αυτές οι δύο έννοιες δεν ταυτίζονται και είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται, καθώς αντιπροσωπεύουν καταστάσεις στις οποίες η υπονατρίαμια δεν θα πρέπει να θεραπεύεται, οι οποίες είναι:

**Ψευδοϋπονατρίαμια** Το  $\text{Na}^+$  (όπως και όλες οι διαλυτές ουσίες στο πλάσμα) κατανέμονται στην «υδατική φάση» του πλάσματος, η οποία αποτελεί περίπου το 93% του συνολικού όγκου του. Το υπόλοιπο 7% του όγκου του αποτελεί την «στερεά ή άνυδρη φάση» η οποία περιλαμβάνει τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες του. Η εκσημασμένη αύξηση της «άνυδρης φάσης» (>8-9%), όπως συμβαίνει στη σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία ή στις παραπρωτεϊναιμίες, οδηγεί στην αντίστοιχη ελάττωση της αναλογίας της «υδατικής φάσης», στην οποία όμως η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  εξακολουθεί να είναι φυσιολογική. Επειδή όμως οι περισσότερες μέθοδοι μέτρησης του  $\text{Na}^+$  ανάγουν τη συγκέντρωσή του στον ολικό όγκο πλάσματος και όχι αποκλειστικά την «υδατική» του φάση, είναι προφανές ότι η ίδια συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  ανάγεται πλέον σε μεγαλύτερο όγκο (υδατική + άνυδρη φάση πλάσματος), με αποτέλεσμα αυτή να φαίνεται μικρότερη. Επειδή στη συγκεκριμένη περίπτωση ο αριθμός των ωσμωλίων στην «υδατική φάση» δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα, είναι ευνόητο ότι η μετρούμενη  $\Omega_{\pi}$  θα είναι φυσιολογική. Έτσι παρά τη μέτρηση χαμηλής συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$ , ο ασθενής εξακολουθεί να είναι ισοτονικός<sup>(4)</sup>.

**Ισότονη ή υπέρτονη υπονατρίαμια** Η προσθήκη στο πλάσμα, επιπλέον του  $\text{Na}^+$  και άλλων ωσμωτικά δραστικών διαλυμένων ουσιών, μπορεί να προκαλέσει υπονατρίαμια με φυσιολογική ή ακόμη και αυξημένη ωσμωτικότητα. Το φαινόμενο ερμηνεύεται ως εξής: η αρχική υπερωσμωτικότητα που προκαλείται από την προσθήκη των επιπλέον διαλυτών ουσιών, προκαλεί μετακίνηση  $\text{H}_2\text{O}$  από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα προς τον εξωκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα την πρόκληση υπονατρίαμιας από αραιώση. Η υπεργλυκαιμία αποτελεί το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα της περίπτωσης αυτής. Μάλιστα, υπολογίζεται ότι για κάθε αύξηση της γλυκόζης κατά 100 mg/dl, μειώνεται η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  κατά 1,6 mEq/L.



Σ' αυτή την περίπτωση, η  $\Omega_{\pi}$  είναι προτιμότερο να μετριέται απευθείας και όχι να υπολογίζεται από την εξίσωση 1. Αντίστοιχα, όταν στο πλάσμα περιέχονται μεγάλες ποσότητες μη μετρήσιμων διαλυμένων ουσιών, όπως μαννιτόλη, σκιαγραφικά ή γλυκίνη από χειρουργικά διαλύματα έκπλυσης, η  $\Omega_{\pi}$  δεν μπορεί να υπολογιστεί με ακρίβεια με τη χρήση της εξίσωσης 1 και θα πρέπει και πάλι να μετριέται απευθείας<sup>(6)</sup>.

### 3.1. Παθογένεια της υπότονης υπονατριαιμίας

Επειδή το  $H_2O$  μετακινείται ελεύθερα μεταξύ του ενδοκυττάριου (ENKY) και του ΕΞΚΥ, η ωσμωτικότητα θα πρέπει να είναι ίδια μεταξύ των δύο παραπάνω διαμερισμάτων. Καθώς η κύρια ποσότητα των ωσμωλίων στον οργανισμό συνίσταται στους ηλεκτρολύτες (το ανταλλάξιμο  $Na^+$  ( $Na^+_E$ ) στο ΕΞΚΥ και το ανταλλάξιμο  $K^+$  ( $K^+_E$ ) στο ENKY συνοδευόμενα από τα αντίστοιχα ανιόντα), η ωσμωτικότητα εξαρτάται κατά κύριο λόγο από αυτές τις παραμέτρους και μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$E\Xi KY = EN\Xi Y = \frac{\text{Ωσμώλες ΕΞΚΥ} + \text{Ωσμώλες ENKY}}{\text{Ολικό σωματικό } H_2O} + \frac{2 \times Na^+_E + 2 \times K^+_E}{\text{Ολικό σωματικό } H_2O} \quad (2)$$

Με βάση αυτό τον ορισμό, η χαμηλή  $\Omega_{\pi}$  και κατ' επέκταση και η υπότονη υπονατριαιμία υποδηλώνει σχετική περίσσεια  $H_2O$  σε σχέση με τις διαλυμένες ουσίες στο ΕΞΚΥ. Αυτό μπορεί να προκύψει είτε στο πλαίσιο κατακράτησης και περίσσειας του ολικού σωματικού  $H_2O$ , η οποία οδηγεί σε αραιώση των διαλυμένων ουσιών, είτε στο πλαίσιο απώλειας και ελάττωσης της ποσότητας των διαλυμένων ουσιών ( $Na^+$  ή/και  $K^+$ ) σε σχέση με ολικό σωματικό  $H_2O$ . Βέβαια, αυτή η ταξινόμηση αποτελεί μία υπεραπλούστευση της κατάστασης, καθώς στις περισσότερες υποωσμωτικές καταστάσεις η κατακράτηση  $H_2O$  συνυπάρχει με την ένδεια των ηλεκτρολυτών και των διαλυμένων ουσιών. Ωστόσο, είναι πρακτική και χρήσιμη για την κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών ανάπτυξης της υποωσμωτικότητας και για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας της υπονατριαιμίας.

### 3.2. Ταξινόμηση και διάγνωση της υπότονης υπονατριαιμίας

Σε πολλές περιπτώσεις, δεν είναι εύκολο να τεθεί μία σαφής διάγνωση της αιτιολογίας της υπονατριαιμίας. Ωστόσο, τις περισσότερες φορές

η εκτίμηση και η κλινική αξιολόγηση του όγκου του ΕΞΚΥ, της ωσμωτικότητας και των ηλεκτρολυτών των ούρων είναι αρκετή για τη διάγνωση της υποκείμενης αιτιολογίας και την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας.

Παρακάτω θα αναπτυχθούν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, τα διαγνωστικά κριτήρια και οι συχνότερες αιτίες των τριών κυριότερων κατηγοριών της υπότονης υπονατριάμιας, με βάση τον όγκο του ΕΞΚΥ: η περιπτώση της υπογκαιμικής υπονατριάμιας, η υπερογκαιμική υπονατριάμια και τέλος, η ευογκαιμική υπονατριάμια. Ορισμένες φορές, η κλινική αξιολόγηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών μπορεί να είναι δύσκολη και ασαφής, με αποτέλεσμα τη δυσχέρεια κατάταξης του ασθενούς σε κάποια από τις παραπάνω περιπτώσεις. Επίσης, συχνά συνυπάρχουν πολλαπλά αίτια. Όμως παρόλα αυτά, μία συστηματοποιημένη προσέγγιση του ασθενούς, με βάση την αξιολόγηση του όγκου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία οδηγεί στη σωστή διάγνωση και βελτίωση της πρόγνωσης<sup>(6,7)</sup>.

### 3.1.1. Υπογκαιμική υπονατριάμια

Η ελάττωση του όγκου του ΕΞΚΥ σημαίνει συνήθως και απώλεια διαλυτών ουσιών. Ένας ασθενής με υπογκαιμική υπονατριάμια συνήθως παρουσιάζει ταυτόχρονη απώλεια  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Ωστόσο, η απώλεια  $\text{Na}^+$  είναι αναλογικά μεγαλύτερη, με αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στον ορό. Παρατηρείται συνήθως στους ασθενείς με μεγάλες απώλειες  $\text{H}_2\text{O}$  και ηλεκτρολυτών από το γαστρεντερικό σωλήνα ή τους νεφρούς, οι οποίες συνοδεύονται από πρόσληψη υπότονων υγρών. Ο υποκείμενος μηχανισμός συνίσταται στη συνεχή υπογκαιμική-μη ωσμωτική διέγερση της έκκρισης της ADH, με αποτέλεσμα την απέκκριση δυσανάλογα συμπυκνωμένων ούρων ( $\Omega_{\text{ούρων}} > 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ )<sup>(8)</sup> και τη συνεχή κατακράτηση ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$  παρά τη χαμηλή  $\Omega_{\pi}$ . Πληροφορίες από το ιστορικό που να αφορούν στην εκσημασμένη χρήση διουρητικών ή απώλειες από το γαστρεντερικό συνηγορούν για τη διάγνωση της υπογκαιμίας, ενώ η χαμηλή αρτηριακή πίεση, η ορθοστατική υπόταση, η ταχυκαρδία, η ελάττωση της σπαργής του δέρματος και η ξηρότητα των βλεννογόνων συμβάλλουν καθοριστικά στη διάγνωση. Η υψηλή ουρία και η αυξημένη αναλογία ουρίας/κρεατινίνης (>40), καθώς και τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος αποτελούν σημαντικές ενδείξεις υπογκαιμίας. Ωστόσο, η ευαισθησία τους όπως επίσης και η ειδικότητά τους είναι περιορισμένη, καθώς μπορεί

να επηρεαστούν από πολλούς παράγοντες, όπως η διαιτητική πρόσληψη λευκωμάτων, η λήψη γλυκοκορτικοειδών κ.ά.

Όταν πρόκειται για εξωνεφρικές απώλειες, η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  στα ούρα είναι συνήθως χαμηλή (<20 mEq/L), όπως επίσης και η κλασματική απέκκριση  $\text{Na}^+$  ( $\text{FE}_{\text{Na}^+}$  <1%). Αντίθετα, όταν πρόκειται για νεφρικές απώλειες όπως στην πρόσφατη χρήση διουρητικών, στην επινεφριδιακή ανεπάρκεια, σε ορισμένες νεφρικές παρεγχυματικές νόσους, όπως επίσης και στη μεταβολική αλκάλωση δεν είναι βοηθητικές. Ο συνδυασμός της  $\text{FE}_{\text{Na}^+}$  <0,5% με την χαμηλή κλασματική απέκκριση ουρίας ( $\text{FE}_{\text{ουρία}}$  <55%) έχει χρησιμοποιηθεί από ορισμένους ερευνητές προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία της εξέτασης. Επίσης, η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στο αίμα μπορεί να φανεί χρήσιμη στην προσέγγιση της υπονατριαιμίας. Συνήθως οι ασθενείς με υπογκαιμία τείνουν να παρουσιάζουν επίπεδα υψηλότερα από 5 mg/dl, ενώ οι ασθενείς με απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) συνήθως παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα (<4 mg/dl), όπως επίσης και αυξημένη κλασματική απέκκρισή του στα ούρα (>10%)<sup>(9,10,11)</sup>.

Όταν η κλινική αξιολόγηση και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι διφορούμενα (λ.χ.  $\text{Na}^+$  ούρων 20-40 mEq/L), η δοκιμαστική φόρτιση με 1-2 L NaCl 0,9%, σε 1-2 24ωρα μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Συγκεκριμένα, η αύξηση της  $[\text{Na}^+] > 5$  mEq/L στον ορό και η διατήρηση της  $\text{FE}_{\text{Na}^+}$  κάτω από 0,5% συνηγορεί υπέρ της υπογκαιμίας, ενώ αντίθετα η έλλειψη ανταπόκρισης σε συνδυασμό με παράλληλη αύξηση της  $\text{FE}_{\text{Na}^+}$  πάνω από 0,5% υποδηλώνει την παρουσία SIADH<sup>(10,12)</sup>.

### 3.1.1.1. Κλινικά σύνδρομα<sup>(13)</sup>

**Γαστρεντερικές απώλειες** Το περιεχόμενο του στομάχου, όπως επίσης και οι εκκρίσεις του εντέρου είναι υπότονα. Έτσι οι παρατεινόμενοι έμετοι ή διάρροιες, χωρίς παράλληλη αναπλήρωση των απωλειών, θα περιμένε κανείς να οδηγήσουν σε υπερνατριαιμία και αυξημένη ωσμωτικότητα ορού. Όμως αν οι ασθενείς εξακολουθούν να προσλαμβάνουν υπότονα υγρά (διαιτολόγιο χαμηλής περιεκτικότητας σε  $\text{Na}^+$  και ηλεκτρολύτες), σε συνδυασμό με την υπογκαιμική-μη ωσμωτική διέγερση της ADH, τότε η κατακράτηση ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$  μπορεί να οδηγήσει σε υπονατριαιμία. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση είναι εύκολη από τη λήψη του

ιστορικού. Συνήθως συνυπάρχουν σημεία και συμπτώματα υπογκαιμίας, η συγκέντρωση  $[Na^+]_{\text{ούρων}}$  είναι χαμηλή ( $<20 \text{ mEq/L}$ ) και η  $\Omega_{\text{ούρων}}$  αυξημένη. Εξαιρέση αποτελούν οι ασθενείς με απώλειες από το ανώτερο γαστρεντερικό (έμετοι, ρινογαστρικός καθετήρας) και μεταβολική αλκάλωση. Σ' αυτή την περίπτωση η αυξημένη απέκκριση διττανθρακικών ιόντων ( $HCO_3^-$ ) στα ούρα, τα οποία λειτουργούν ως μη απορροφήσιμο ανιόν στον άπυ νεφρώνα, οδηγεί σε υποχρεωτική αποβολή ιόντων  $Na^+$ , ως συνοδευτικού κατιόντος. Το αποτέλεσμα είναι η αυξημένη συγκέντρωση  $Na^+$  ούρων ( $>20-30 \text{ mEq/L}$ ). Στην περίπτωση αυτή το  $[Cl^-]_{\text{ούρων}}$  θα εξακολουθεί να είναι χαμηλό ( $<20 \text{ mEq/L}$ ) και αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη της κατάστασης του όγκου ΕΞΚΥ.

**Εγκαύματα και απώλειες στον τρίτο χώρο** Παρομοίως, στην περίπτωση της υπονατριαιμίας που παρουσιάζουν οι ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα ή εκσημασμένες απώλειες υγρών στον τρίτο χώρο, όπως στην περιτοναϊκή κοιλότητα (ασθενείς με περιτονίτιδα ή παγκρεατίτιδα) ή στον αυλό του εντέρου (ασθενείς με ειλεό), το  $[Na^+]_{\text{ούρων}}$  είναι χαμηλό ( $<20 \text{ mEq/L}$ ) και η  $\Omega_{\text{ούρων}}$  αυξημένη.

**Διουρητικά** Τα διουρητικά αποτελούν το συχνότερο αίτιο υπογκαιμικής υπονατριαιμίας. Το  $[Na^+]_{\text{ούρων}}$  μπορεί να είναι χαμηλό όταν η χρήση του φαρμάκου έχει διακοπεί, ενώ στην περίπτωση της πρόσφατης χρήσης τους είναι υψηλό ( $30-50 \text{ mEq/L}$ ) και δεν βοηθάει στη διάγνωση της υπογκαιμίας. Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από διουρητικά παρατηρούνται με τα θειαζιδικά διουρητικά. Οι θειαζίδες δρουν στον άπυ νεφρώνα και διαταράσσουν την ικανότητα αραίωσης των ούρων. Επιπλέον, υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι σε ορισμένες περιπτώσεις αυξάνουν και την έκφραση της υδατοπορίνης-2 (AQP2) στο αθροιστικό σωληνάριο, με αποτέλεσμα την επιπλέον αύξηση της κατακράτησης  $H_2O$ . Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διαπιστώθηκε ότι πάνω από το 90% των περιπτώσεων από διουρητικά οφείλονταν σε θειαζιδικά και σε συνδυασμούς τους. Αντίθετα κάτω από το 10% των περιπτώσεων οφείλονταν στη φουροσεμίδα. Το γεγονός αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, διότι η φουροσεμίδα αναστέλλει την επαναρρόφηση  $Na^+-2Cl^- - K^+$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (TALH), μειώνοντας την υπερτονικότητα της μυελώδους μοίρας και διαταράσσοντας έτσι την ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων. Έτσι, ακόμη και όταν η ελάττωση του ΕΞΚΥ οδηγεί σε αύξηση της ADH, επειδή η ανταπόκριση σ' αυτή είναι περιορισμένη, απεκκρίνεται και πάλι ικανοποι-

ητική ποσότητα ελεύθερου  $H_2O$ . Έτσι είναι δυσκολότερη η ανάπτυξη της υπονατριαιμίας. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός, ότι στη μελέτη αυτή όλα τα περιστατικά υπονατριαιμίας είχαν παρατηρηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η υπονατριαιμία από τη φουροσεμίδη εκδηλώνεται συνήθως έπειτα από αρκετούς μήνες θεραπείας. Αντίθετα, στην περίπτωση των θειαζιδών πάνω από το 60% των περιπτώσεων εκδηλώνονται μέσα σε 14 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας<sup>(14,15)</sup>. Η χαμηλή κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα (<10%) μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση της υπογκαιμίας και τον αποκλεισμό του SIADH<sup>(11)</sup>. Ανεξάρτητα από αυτό, η διάγνωση του SIADH θα πρέπει να τίθεται με πολύ επιφύλαξη στους ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά. Επί αυξημένης κλινικής υποψίας του συνδρόμου θα πρέπει να διακόπτονται τα διουρητικά και να επανεξετάζεται ο ασθενής, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις είναι απαραίτητη η δοκιμαστική φόρτιση με NaCl 0,9%.

**Κεντρικής αιτιολογίας απώλεια άλατος (CSW)** Το CSW αποτελεί ένα σπάνιο σύνδρομο που έχει περιγραφεί σε περιπτώσεις υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων και νευροχειρουργικών επεμβάσεων. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του συνδρόμου δεν είναι σαφής, όμως θεωρείται ότι οφείλεται σε αυξημένη απελευθέρωση εγκεφαλικού νητριουρητικού πεπτιδίου από τους εγκεφαλικούς νευρώνες. Χαρακτηρίζεται από απώλεια μεγάλης ποσότητας  $Na^+$  και  $Cl^-$  στα ούρα, γεγονός που οδηγεί σε υπογκαιμία και κατακράτηση ελεύθερου  $H_2O$  στο πλαίσιο υπογκαιμικής-μη ωσμωτικής έκκρισης ADH. Το σύνδρομο αποδίδεται σε διαταραχή της επαναρρόφησης  $Na^+$  στα εγγύς σωληνάρια και συνοδεύεται επιπλέον από αυξημένη απέκκριση ουρίας και ουρικού οξέος. Το γεγονός αυτό καθιστά την ουρία και τα επίπεδα του ουρικού στο πλάσμα μη βοηθητικά για τη διάγνωση της υπογκαιμίας και τη διάκριση μεταξύ CSW και SIADH. Η διάκριση μεταξύ CSW και SIADH είναι δύσκολη και στηρίζεται στο γεγονός ότι στην πρώτη περίπτωση προηγείται μία περίοδος απώλειας μεγάλης ποσότητας  $Na^+$  και  $H_2O$  πριν από την εγκατάσταση της υπονατριαιμίας<sup>(16)</sup>. Επειδή όμως η χορήγηση ισότονου NaCl στους ασθενείς με SIADH, προκαλεί και αυτή απώλεια  $Na^+$  και κατακράτηση ελεύθερου  $H_2O$ , το αυξημένο  $Na^+$  ούρων και η αυξημένη ποσότητα ούρων δεν είναι αρκετά για τη διάγνωση του συνδρόμου. Στην πράξη, πολλές περιπτώσεις που αρχικά θεωρήθηκαν ως CSW, αποδείχτηκε ότι ήταν SIADH. Η προσεκτική ελάττωση της ποσότητας των χορηγούμενων υγρών σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί

να οδηγήσει στη διάκριση μεταξύ των δύο συνδρόμων. Μόνο οι ασθενείς με CSW θα παρουσιάσουν υπογκαιμικές εκδηλώσεις, ενώ οι ασθενείς με SIADH θα βελτιώσουν την υπονατρίαμια.

**Πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια** Η πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας αυτοάνοσης ή λοιμώδους καταστροφής των επινεφριδίων ή κληρονομικών ενζυμικών διαταραχών οδηγεί σε νεφρική απώλεια άλατος, υπογκαιμία και υπογκαιμική-μη ωσμωτική έκκριση ADH. Η πρόσληψη υπότονων υγρών οδηγεί στην κατακράτηση όγκου και υπονατρίαμια. Η παρουσία υπογκαιμίας με υψηλό  $\text{Na}^+_{\text{ούρων}}$  (>20-30 mEq/L) και αυξημένο  $\text{K}^+_{\text{ορού}}$  θα πρέπει να θέσει την υποψία του συνδρόμου. Θα πρέπει να σημειωθεί η απουσία υπερκαλιαιμίας δεν αποκλείει την επινεφριδιακή ανεπάρκεια, καθώς μεγάλο ποσοστό ασθενών, ιδιαίτερα των παιδιατρικών, έχει φυσιολογικό  $\text{K}^+_{\text{ορού}}$  <sup>(17)</sup>. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από τα χαμηλά επίπεδα πρωινής κορτιζόλης (<10 μg/dl) και την υψηλή ACTH.

**Υποκαλιαιμία** Όπως φαίνεται και από την εξίσωση 2, ακόμη και η μεμονωμένη σοβαρή ένδεια  $\text{K}^+$  μπορεί να επηρεάσει της  $\Omega_{\pi}$  και να οδηγήσει στην εμφάνιση υπονατρίαμιας. Η επίδραση αυτή οφείλεται στην ανταλλαγή ιόντων που γίνεται στο κύτταρο, προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτροχημική ισορροπία. Δηλαδή  $\text{K}^+$  εξέρχονται από τα κύτταρα προκειμένου να αποκαταστήσουν το έλλειμμα στο  $\text{E}\Xi\text{KY}$  και  $\text{Na}^+$  εισέρχονται από το  $\text{E}\Xi\text{KY}$  στο κύτταρο, προκαλώντας έτσι μείωση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στον ορό. Όταν ο όγκος του  $\text{E}\Xi\text{KY}$  είναι φυσιολογικός, η ελάττωση της  $\Omega_{\pi}$  που προκαλείται οδηγεί στην καταστολή της ADH, στην απέκκριση ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$  και στην αποκατάσταση της διαταραχής. Όμως στην περίπτωση της υπογκαιμίας, όπου υπάρχει διαρκής μη ωσμωτική απελευθέρωση της ADH, γίνεται κατακράτηση του  $\text{H}_2\text{O}$  με αποτέλεσμα η υπονατρίαμια να επιμένει.

### 3.1.2. Υπερογκαιμική υπονατρίαμια

Στην περίπτωση της υπερογκαιμικής υπονατρίαμιας, το ολικό  $\text{Na}^+$  του οργανισμού είναι αυξημένο, όπως επίσης και το  $\text{H}_2\text{O}$ . Όμως εξαιτίας της μεγαλύτερης αύξησης του  $\text{H}_2\text{O}$  αναλογικά με το  $\text{Na}^+$ , προκαλείται τελικά υπονατρίαμια. Οι περιπτώσεις υπερογκαιμικής υπονατρίαμιας χαρακτηρίζονται συνήθως από την παρουσία οιδήματος που οφείλεται στην κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  και στην αδυναμία απέκκρισης ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$  εξαιτίας της διαρκούς υπογκαιμικής-μη ωσμωτικής απελευθέρωσης ADH.

### 3.1.2.1. Κλινικά σύνδρομα

**Καρδιακή ανεπάρκεια** Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αύξηση του ΕΞΚΥ και η αύξηση των ενδοκοιλιακών πιέσεων οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου και αυξημένη απέκκριση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Επίσης, οι αυξημένες ενδοκοιλιακές πιέσεις καταστέλλουν τη συμπαθητική διέγερση στους νεφρούς. Στην καρδιακή ανεπάρκεια αυτά τα αντανακλαστικά αμβλύνονται, ωστόσο παρατηρείται αύξηση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP), το οποίο ως ένα βαθμό περιορίζει την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Η ελάττωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου οδηγεί στην υπογκαιμική-μη ωσμωτική απελευθέρωση της ADH και στην αυξημένη έκφραση υδατοπορινών στο αθροιστικό σωληνάριο, που αποτελεί τον κύριο μηχανισμό κατακράτησης  $\text{H}_2\text{O}$  και υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, η διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΠΑ) και η αυξημένη παραγωγή νοραδρεναλίνης οδηγούν σε ελάττωση της σπειραματικής διήθησης και σε αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Εξαιτίας της αυξημένης επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$ , η συγκέντρωσή του στα ούρα τείνει να είναι χαμηλή, όμως επηρεάζεται και από την παράλληλη χρήση των διουρητικών, τα οποία αυξάνουν τη συγκέντρωσή του στα ούρα. Έτσι, στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας, το  $[\text{Na}^+]_{\text{ούρων}}$  δεν είναι ιδιαίτερα βοηθητικό και η διάγνωση είναι κυρίως κλινική. Το ιστορικό, η ακτινογραφία θώρακα και ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος της καρδιάς αποτελούν χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία για τη διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>(18,19)</sup>.

**Κίρρωση** Η υπονατριαιμία αποτελεί συχνό εύρημα στους ασθενείς με κίρρωση και συνήθως συνυπάρχει με ασκίτη και περιφερικό οίδημα. Εξαιτίας της εκσημασμένης σπλαχνικής αγγειοδιαστολής που συνοδεύει την κίρρωση (λόγω αυξημένης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου), προκαλείται ελάττωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου, με αποτέλεσμα τη διέγερση του ΣΠΑ και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η νεφρική αγγειοσύσπαση, η ελάττωση της σπειραματικής διήθησης και η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Η υπογκαιμική-μη ωσμωτική έκκριση της ADH που συνοδεύει την ελάττωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου οδηγεί στη μείωση της απέκκρισης του ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$  και θεωρείται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της υπονατριαιμίας. Το  $[\text{Na}^+]_{\text{ούρων}}$  είναι

συνήθως χαμηλό, εξαιτίας της ελάττωσης της σπειραματικής διήθησης και της αυξημένης επαναρρόφησης στο εγγύς σωληνάριο, μπορεί όμως να επηρεαστεί σε ποικίλο βαθμό από τη χρήση των διουρητικών. Τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης, η θρομβοπενία στο πλαίσιο του υπερσπληνισμού, η παράταση του χρόνου προθρομβίνης και οι αραχνοειδείς τηλαγγειεκτασίες συμβάλλουν στη διάγνωση της κίρρωσης<sup>(20)</sup>.

**Οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη** Όταν ελαττώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) παρατηρείται σημαντική αύξηση της κλασματικής απέκκρισης  $\text{Na}^+$  προκειμένου να διατηρηθεί το ισοζύγιό του, από τους εναπομείναντες λειτουργικούς νεφρώνες. Φυσιολογικά, μόνο το 20% του σπειραματικού διηθήματος φτάνει στον άπω νεφρώνα που είναι το σημείο αραίωσης των ούρων. Έτσι όταν ο ΡΣΔ είναι 10 ml/min, παράγεται συνολικό υπερδιήθημα περίπου 14 L/24ωρο, από το οποίο μόνο τα 2,8 L θα προωθηθούν στον άπω νεφρώνα. Άρα σε συνθήκες μέγιστης καταστολής της ADH, η μέγιστη ποσότητα  $\text{H}_2\text{O}$  που μπορεί να απεκκριθεί είναι τα 2,8 L. Αν η ημερήσια πρόσληψη  $\text{H}_2\text{O}$  υπερβαίνει αυτή την ποσότητα, τότε αυτό δεν μπορεί να αποβληθεί και προκαλείται υπονατριαιμία<sup>(3)</sup>.

**Νεφρωσικό σύνδρομο** Η υπονατριαιμία στο νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρείται λιγότερο συχνά, πιθανά εξαιτίας της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας<sup>(21)</sup>. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα στα παιδιά με νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων και σοβαρή υποαλβουμιναιμία, παρατηρείται υπονατριαιμία. Θεωρείται και πάλι ότι η χαμηλή κολλοειδωσμητική πίεση του πλάσματος οδηγεί σε χαμηλό δραστικό ενδαγγειακό όγκο και διέγερση της έκκρισης ADH, με αποτέλεσμα την κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$  και την ανάπτυξη υπονατριαιμίας.

### 3.1.3. Ευογκαιμική υπονατριαιμία

Πολλές υποωσμωτικές διαταραχές μπορεί να παρουσιαστούν κλινικά με φυσιολογικό όγκο  $\text{E}\Xi\text{K}\Upsilon$  (ευογκαιμία). Στην πράξη πρόκειται για τον συχνότερο τύπο υπονατριαιμίας που διαπιστώνεται στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Ορισμένες φορές, μπορεί να υπάρχει ήπια αύξηση του όγκου του  $\text{E}\Xi\text{K}\Upsilon$ , όμως σε καμία περίπτωση δεν παρατηρείται οίδημα. Αντίστοιχα, απουσιάζουν από την κλινική εικόνα τα σημεία και τα συμπτώματα της υπογκαιμίας. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από τα εργαστηριακά ευρήματα, στα οποία περιλαμβάνονται η χαμηλή ουρία και τα χαμηλά επίπεδα ουρι-



κού οξέος στο αίμα. Επίσης, βοηθητική μπορεί να φανεί η αυξημένη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ <sub>ούρων</sub> (>20-30 mEq/L). Ωστόσο, στην αξιολόγηση του  $[\text{Na}^+]$ <sub>ούρων</sub> θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη ότι: α) σε ανάλατο διαιτολόγιο αυτό μπορεί να είναι σημαντικά ελαττωμένο και β) ότι η παράλληλη χρήση διουρητικών μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωσή του σημαντικά. Στην περίπτωση που τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης είναι διφορούμενα ή/και το  $\text{Na}^+$ <sub>ούρων</sub> είναι <20-30 mEq/L, μπορεί και πάλι να γίνει μία δοκιμαστική φόρτιση με 1-2 L NaCl 0,9% σε 1-2 24ωρα, όπως έχει περιγραφεί παραπάνω.

Παρόλο που η περίσσεια του ολικού σωματικού  $\text{H}_2\text{O}$  μπορεί να προκύψει από την αυξημένη πρόσληψη νερού, η ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν τεράστιες ποσότητες ελευθέρου  $\text{H}_2\text{O}$ , καθιστά την αυξημένη πρόσληψη ως μοναδική αιτία εγκατάστασης υπονατριαιμίας εξαιρετικά σπάνια. Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων προκύπτουν ως αποτέλεσμα της ελάττωσης της ικανότητας της νεφρικής αποβολής ελευθέρου  $\text{H}_2\text{O}$  στο πλαίσιο της υπερέκκρισης της ADH.

### 3.1.3.1. Κλινικά σύνδρομα

**Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH)** Το SIADH αποτελεί το συχνότερο αίτιο ευογκαιμικής υπονατριαιμίας και μπορεί να παρατηρηθεί στο πλαίσιο πολλών παθολογικών καταστάσεων και φαρμάκων (**Εικ. 1**).

<b>Συχνότερα αίτια του SIADH</b>
1. Κακοήθειες Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα Καρκίνος στομάχου Καρκίνος 12/δακτύλου Καρκίνος παγκρέατος Καρκίνος ουρητήρα, ουροδόχου κύστεως Καρκίνος προστάτη Λέμφωμα Σάρκωμα Ewing

<p>2. Αναπνευστικές διαταραχές</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πνευμονία (ιογενής ή βακτηριδιακή)</li> <li>Πνευμονικό απόστημα</li> <li>Φυματίωση</li> <li>Ασπεργίλλωση</li> <li>Βρογχικό άσθμα</li> <li>Πνευμοθώρακας</li> <li>Μηχανικός αερισμός με PEEP</li> <li>Μεσοθηλίωμα</li> <li>Κυστική ίνωση</li> </ul>
<p>3. Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Νεοπλάσματα</li> <li>Εγκεφαλίτιδα</li> <li>Μηνιγγίτιδα</li> <li>Απόστημα</li> <li>Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις</li> <li>Guillain-Barre</li> <li>Υπαραχνοειδής αιμορραγία - Υποσκληρίδιο αιμάτωμα</li> <li>Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</li> <li>Πολλαπλή σκλήρυνση             <ul style="list-style-type: none"> <li>Εγκεφαλική ατροφία</li> <li>Υδροκέφαλος</li> <li>Τρομώδες παραλήρημα</li> <li>Οξεία ψύχωση</li> </ul> </li> </ul>
<p>4. Φάρμακα</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ανάλογα της ADH             <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεσμοπρεσίνη (DDAVP)</li> <li>Ωκυτοκίνη</li> </ul> </li> <li>Φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ADH             <ul style="list-style-type: none"> <li>Χλωροπροπαμίδη</li> <li>Κλοφιμπράτη</li> <li>Καρβαμαζεπίνη - οξυκαρβαζεπίνη</li> <li>Βινκριστίνη</li> <li>Νικοτίνη</li> <li>Ναρκωτικά</li> <li>Αντιψυχωσικά/αντικαταθλιπτικά</li> </ul> </li> <li>Φάρμακα που ενισχύουν τη δράση της ADH             <ul style="list-style-type: none"> <li>Χλωροπροπαμίδη</li> <li>Κυκλοφωσφαμίδη</li> <li>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη</li> </ul> </li> </ul>
<p>5. Άλλα</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Λοίμωξη από HIV- AIDS</li> <li>Ιδιοπαθής (ηλικιωμένοι)</li> <li>Τραύμα - stress</li> </ul>

**Εικόνα 1:** Συχνότερες καταστάσεις και φάρμακα που συνδέονται με SIADH

Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου<sup>(22)</sup> περιγράφονται στην **Εικόνα 2**.

<b>Διαγνωστικά κριτήρια SIADH</b>
Ελαττωμένη δραστική ωσμωτικότητα ΕΞΚΥ ( $\Omega_{\text{πλάσματος}} < 275 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ )
Ευογκαιμία
Δυσανάλογα υψηλή ωσμωτικότητα ούρων ( $\Omega_{\text{ούρων}} > 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ) με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
Αυξημένη απέκκριση $[\text{Na}^+]_{\text{ούρων}}$ ( $> 30 \text{ mEq/L}$ ), επί συνηθισμένης πρόσληψης άλατος και νερού
Απουσία άλλων πιθανών αιτιών ευογκαιμικής υπονατριάμιας (σοβαρός υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών)
Φυσιολογική νεφρική λειτουργία και διακοπή της λήψης διουρητικών (ιδιαίτερα των θειαζιδικών)
Απουσία φαρμάκων με αντιδιουρητική δράση

**Εικόνα 2:** Διαγνωστικά κριτήρια SIADH

Έχει σημασία να τονιστεί ότι για τη διάγνωση του SIADH δεν είναι απαραίτητο η  $\Omega_{\text{ούρων}}$  να υπερβαίνει αυτή του πλάσματος. Φυσιολογικά, σε συνθήκες υποωσμωτικότητας του πλάσματος η έκκριση της ADH θα πρέπει να είναι πλήρως κατασταλαμένη και τα ούρα αραιωμένα στο μέγιστο δυνατό βαθμό ( $\leq 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ), προκειμένου να εξασφαλιστεί η απέκκριση ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$ . Έτσι οποιαδήποτε τιμή  $\Omega_{\text{ούρων}} > 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$  υποδηλώνει απρόσφορη αντιδιούρηση και είναι συμβατή με τη διάγνωση του SIADH. Επίσης, απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση του συνδρόμου αποτελεί η ευογκαιμική κατάσταση του ασθενούς. Η παρουσία οιδήματος ή υπογκαιμίας αποκλείει τη διάγνωση του SIADH. Αυτό βέβαια δεν σημαίνει ότι οι ασθενείς με SIADH δε μπορούν να παρουσιάσουν υπογκαιμία για άλλους λόγους. Ωστόσο σε τέτοιες περιπτώσεις, δεν μπορεί να τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου μέχρι την αποκατάσταση του όγκου. Το αυξημένο  $[\text{Na}^+]_{\text{ούρων}}$  ( $> 30 \text{ mEq/L}$ ) μπορεί να φανεί βοηθητικό στη διάκριση από τις υπογκαιμικές καταστάσεις, όπου η αυξημένη έκκριση της ADH γίνεται στο πλαίσιο της υπογκαιμικής-μη ωσμωτικής διέγερσής της. Βέβαια, δεν είναι παθογνωμονικό για το SIADH, καθώς μπορεί να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις «νεφρικής απώλειας άλατος», σε πρόσφατη χρήση διουρητικών όπως επίσης και σε ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών. Τα τελευταία κριτήρια στην **εικόνα 2**, τονίζουν ότι η διάγνωση του SIADH γίνεται ουσιαστικά εξ αποκλεισμού. Έχει σημασία να τονιστεί ότι ο προσδιορισμός των επιπέδων της ADH πλάσματος δεν συμπεριλαμβάνεται στα διαγνωστικά

κριτήρια του συνδρόμου διότι: α) οι τιμές της ADH πλάσματος ποικίλλουν στους ασθενείς με SIADH και μάλιστα ορισμένες φορές βρίσκονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα, β) είναι δύσκολος ο ακριβής προσδιορισμός της στο πλάσμα και γ) τα επίπεδα της ορμόνης είναι αυξημένα σε όλες τις κατηγορίες της υπονατριαιμίας (υπογκαιμική-ευογκαιμική-υπερογκαιμική) με αποτέλεσμα να μη βοηθά ιδιαίτερα στη διαφορική διάγνωση μεταξύ τους. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν πως ο λόγος της κοπεπτίνης (Copeptin), η οποία αποτελεί ένα μεγάλο τμήμα της προορμόνης της ADH, προς το  $[Na^+]_{\text{ούρων}}$  αποτελεί αξιόπιστο διαφοροδιαγνωστικό δείκτη μεταξύ SIADH και υπογκαιμικής υπονατριαιμίας<sup>(23)</sup>. Παρομοίως, υποστηρίζεται η χρήση της κλασματικής απέκκρισης του ουρικού οξέος (>10%) ως ένδειξη υπέρ του συνδρόμου, ακόμη και στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά.

**Μυξοίδημα** Υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί μόνο σε περιπτώσεις σοβαρού υποθυρεοειδισμού κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα. Σε περιπτώσεις υποκλινικού υποθυρεοειδισμού που χαρακτηρίζονται από μεμονωμένη αύξηση της TSH, θα πρέπει να αναζητούνται άλλα αίτια υπονατριαιμίας. Χαμηλό  $Na^+$  ορού μπορεί να παρατηρηθεί, είτε σε πρωτοπαθή, είτε σε δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό. Αν και όταν αυτό παρατηρείται στο πλαίσιο υποφυσιακής ανεπάρκειας, συνήθως είναι το αποτέλεσμα της ανεπάρκειας γλυκοκορτικοειδών παρά του υποθυρεοειδισμού. Ο μηχανισμός πρόκλησης της υπονατριαιμίας δεν είναι ξεκάθαρος, όμως θεωρείται ότι η χαμηλή καρδιακή παροχή που συνοδεύει το μυξοίδημα, οδηγεί σε ελάττωση του δραστικού όγκου αίματος και μη ωσμωτική έκκριση ADH, κατόπιν ενεργοποίησης των τασεούποδοχέων στο αορτικό τόξο και στους καρπιδικούς κόλπους<sup>(24)</sup>. Η χρονική στιγμή εμφάνισης της υπονατριαιμίας, όπως επίσης και η βαρύτητά της εξαρτάται από την προσλαμβανόμενη ποσότητα νερού και την ικανότητα απέκκρισης ελεύθερου  $H_2O$  των νεφρών. Η διαταραχή αποκαθίσταται με τη θεραπεία υποκατάστασης του υποθυρεοειδισμού.

**Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών** Η μεμονωμένη ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών εμφανίζεται συνήθως στο πλαίσιο υποφυσιακής ανεπάρκειας, με επακόλουθη επινεφριδιακή ανεπάρκεια (2παθής). Η ανεπάρκεια των γλυκοκορτικοειδών οδηγεί σε αδυναμία καταστολής της ADH, με αποτέλεσμα τα εργαστηριακά ευρήματα να παραπέμπουν περισσότερο στο SIADH παρά στη νόσο Addison. Επειδή η σύνθεση και η έκκριση της αλ-

δοστερόνης βρίσκεται κατά κύριο λόγο υπό τον έλεγχο του ΣΡΑ, το οποίο είναι ανέπαφο, οι ασθενείς αυτοί δεν παρουσιάζουν υπογκαιμία. Η παρατήρηση ότι η ανεπάρκεια της πρόσθιας υπόφυσης αμβλύνει και πολλές φορές συγκαλύπτει την πολυουρία από κεντρικό άποιο διαβήτη, οδήγησε στη διαπίστωση της σημασίας των γλυκοκορτικοειδών στην απέκκριση του  $H_2O$ . Όμως πέρα από τον ρόλο των γλυκοκορτικοειδών στην απέκκριση του ελεύθερου  $H_2O$ , τα αυξημένα επίπεδα ADH που ανιχνεύονται στους ασθενείς αυτούς, πιθανά στο πλαίσιο μη ωσμωτικής διέγερσης, υποδηλώνουν τον κεντρικό ρόλο της αντιδιουρητικής δράσης της ADH στην ανάπτυξη της υπονατριαιμίας<sup>(25)</sup>. Η διάγνωση τίθεται με την πρωινή (9:00 π.μ.) μέτρηση των επιπέδων της κορτιζόλης (<10 μg/dl) σε συνδυασμό με χαμηλή συγκέντρωση ACTH.

**Μειωμένη πρόσληψη ωσμωλίων-ποτομανία** Η διαταραχή αυτή παρατηρείται σε άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες μπύρας, χωρίς την παράλληλη λήψη τροφής για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αν και ο όγκος των προσλαμβανόμενων υγρών φαίνεται να μην είναι εξαιρετικά μεγάλος, η μειωμένη πρόσληψη ωσμωλίων (διαμέσου της τροφής) περιορίζει σημαντικά τη νεφρική ικανότητα απέκκρισης ελεύθερου  $H_2O$ , με αποτέλεσμα την αδυναμία απέκκρισης όλων των προσλαμβανόμενων υγρών και την πρόκληση υπονατριαιμίας. Είναι γνωστό ότι σε συνθήκες μέγιστης αραίωσης των ούρων (50 mOsm/kg  $H_2O$ ) απαιτούνται τουλάχιστον 50 mOsm για την απέκκριση κάθε L  $H_2O$ . Αν θεωρηθεί ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες προσλαμβάνονται περίπου 750 mOsm/24ωρο, τότε η μέγιστη ποσότητα  $H_2O$  που μπορεί να απεκκριθεί με τη μέγιστη αραίωση (50 mOsm/kg  $H_2O$ ) ανέρχεται στα 15 L. Όταν όμως δεν προσλαμβάνεται ικανή ποσότητα ωσμωλίων (λ.χ. προσλαμβάνονται μόνο 250 mOsm/24ωρο), τότε περιορίζεται η μέγιστη δυνατότητα απέκκρισης  $H_2O$ . Σ' αυτή την περίπτωση αν υποθεθεί ότι απεκκρίνονται τα ούρα στη μέγιστη δυνατή αραίωση (50 mOsm/kg  $H_2O$ ), τότε η μέγιστη ποσότητα  $H_2O$  που μπορεί να αποβληθεί περιορίζεται στα 5 L. Η επιπλέον ποσότητα που προσλαμβάνεται θα κατακρατηθεί, με αποτέλεσμα την πρόκληση υπονατριαιμίας<sup>(26)</sup>. Επειδή τα ούρα αποβάλλονται εξ ορισμού στη μέγιστη δυνατή αραίωση, είναι προφανές ότι η νεφρική ικανότητα απέκκρισης ελεύθερου  $H_2O$  δεν είναι επηρεασμένη και κατά συνέπεια η ADH δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου.

**Πρωτοπαθής πολυδιψία** Παρά τη μεγάλη απεκκριτική ικανότητα των νεφρών (15-20 L/24ωρο), η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων νερού σε σύ-

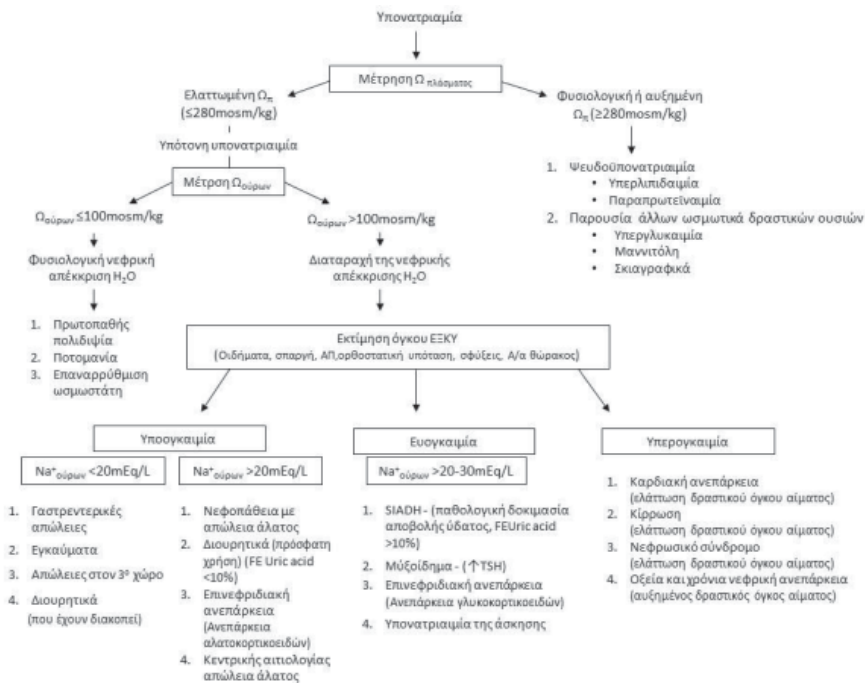
νομο χρονικό διάστημα, με ταχύ ρυθμό, μπορεί να ξεπεράσει την ωριαία ικανότητα νεφρικής απέκκρισης, με αποτέλεσμα την πρόκληση παροδικής υπονατριαιμίας. Η κατάσταση αυτή παρατηρείται σε ψυχιατρικούς ασθενείς. Έρευνες στην κατηγορία αυτή των ασθενών έδειξαν ότι η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ <sub>πλάσματος</sub> παρουσιάζει μεγάλη ημερήσια διακύμανση (λ.χ. από 141 mEq/L στις 7:00 π.μ. σε 130 mEq/L στις 4:00 μ.μ.), με αντίστοιχη διακύμανση του σωματικού τους βάρους (ελάττωση τις πρωινές και αύξηση τις απογευματινές ώρες). Το φαινόμενο οφείλεται στην ημερήσια κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$  (επειδή ο ρυθμός πρόσληψης ξεπερνά την απεκκριτική ικανότητα των νεφρών), το οποίο αποβάλλεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της νύχτας. Επειδή η απεκκριτική ικανότητα των νεφρών είναι και πάλι εξ ορισμού φυσιολογική, η  $\Omega_{\text{ούρων}}$  θα είναι ελαττωμένη (<100 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ). Είναι προφανές ότι η ADH δεν συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου<sup>(27)</sup>. Εξάιρεση αποτελεί η περίπτωση που στη φαρμακευτική αγωγή των εν λόγω ασθενών συμπεριλαμβάνονται και φάρμακα που προκαλούν SIADH, όπως οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.

**Επαναρρύθμιση ωσμωστάτη** Η επαναρρύθμιση του ωσμωστάτη αποτελεί ένα αίτιο χρόνιας υπονατριαιμίας και μπορεί να παρατηρηθεί σε ποικίλες καταστάσεις όπως στην εγκυμοσύνη, σε τετραπληγία, σε ψυχώσεις, στη φυματίωση, σε κακοήθειες και στην υποθρεψία. Η απάντηση των ωσμωυποδοχέων είναι φυσιολογική, όμως ο ουδός για τη διέγερση και απελευθέρωση της ADH είναι ελαττωμένος, με αποτέλεσμα το  $\text{Na}^+$  στον ορό να είναι σταθερά σε επίπεδα χαμηλότερα από τα φυσιολογικά (125-130 mEq/L). Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ευογκαιμική υπονατριαιμία, φυσιολογική νεφρική, επινεφριδιακή, θυρεοειδική, καρδιακή και ηπατική λειτουργία. Η απεκκριτική ικανότητα των νεφρών είναι ανέπαφη και η δοκιμασία αποβολής του  $\text{H}_2\text{O}$ , σε αντίθεση με το SIADH, είναι φυσιολογική (δηλαδή μετά από ενδοφλέβια ή από του στόματος φόρτιση με 15-20 ml/kgΣΒ νερού, το 80-90% της ποσότητας αποβάλλεται μέσα στις επόμενες 4 ώρες, επιτυγχάνοντας το μέγιστο βαθμό αραίωσης των ούρων <100 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ). Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι απαραίτητα για τη διάγνωση του συνδρόμου<sup>(28)</sup>.

**Υπονατριαιμία της άσκησης** Η ελάττωση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  μετά από έντονη άσκηση (όπως συμβαίνει και στους μαραθωνοδρόμους) φαίνεται να είναι ανάλογη με την αύξηση του σωματικού βάρους που παρουσιάζουν οι αθλητές αυτοί κατά τη διάρκεια της προσπάθειας. Η αύξηση

αυτή του βάρους οφείλεται στην πρόσληψη μεγάλης ποσότητας υπότονων υγρών προς αποκατάσταση των απωλειών που παρατηρούνται με τον ιδρώτα (ο οποίος περιέχει  $\text{Na}^+$  σε συγκέντρωση περίπου 50 mEq/L) κατά τη διάρκεια της άσκησης. Παράλληλα, εξαιτίας της μη ωσμωτικής υπερέκκρισης ADH (εξαιτίας των μεγάλων απωλειών) μειώνεται η αποβολή ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$ . Το τελικό αποτέλεσμα της αντικατάστασης των «ημιισότονων» απωλειών με υπότονα υγρά, σε συνδυασμό με την κατακράτηση του  $\text{H}_2\text{O}$  εξαιτίας της αυξημένης ADH, είναι η εμφάνιση υπονατριάμιας<sup>(29)</sup>.

Με βάση όλα τα παραπάνω, η προσέγγιση του ασθενούς με υπονατριάμια θα μπορούσε να συνοψιστεί στον αλγόριθμο που περιγράφεται στην **εικόνα 3**:



**Εικόνα 3:** Αλγόριθμος προσέγγισης της υπονατριάμιας. Όταν η  $\Omega_{π}$  ελαττώνεται, η έκκριση της ADH καταστέλλεται προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη αραίωση των ούρων (<100 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ) με αποτέλεσμα την απέκκριση ελεύθερου  $\text{H}_2\text{O}$  και την επαναφορά της  $\Omega_{π}$ . Όταν όμως για κάποιο λόγο (σε υπογκαϊμική-μη ωσμωτική απελευθέρωση της ADH ή σε SIADH) εξακολουθεί να εκκρίνεται ADH, τότε παρά την χαμηλή  $\Omega_{π}$  εξακολουθεί να κατακρατείται  $\text{H}_2\text{O}$  με αποτέλεσμα τη διατήρηση της υπονατριάμιας. Όπου  $FE_{\text{ουρικού}} = 100 \times (U_{\text{ουρικού}} \times P_{\text{creatinine}}) / (P_{\text{ουρικού}} \times U_{\text{creatinine}})$ . Η δοκιμασία αποβολής  $\text{H}_2\text{O}$  συνίσταται σε ενδοφλέβια ή από του στόματος φόρτιση με

15-20 ml/kgΣΒ νερού. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το 80-90% της ποσότητας αποβάλλεται εντός των επόμενων 4 ωρών, επιτυγχάνοντας το μέγιστο βαθμό αραιώσης των ούρων (<100 mosm/kg H<sub>2</sub>O) (όπου  $\Omega_{\pi}$  = ωσμωτικότητα πλάσματος,  $\Omega_{\text{ούρων}}$  = ωσμωτικότητα ούρων, ADH= αντιδιουρητική ορμόνη, SIADH= σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, TSH= θυρεοτρόπος ορμόνη,  $FE_{\text{ουρικό}}$  = κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος,  $U_{\text{ουρικό}}$  = ουρικό οξύ ούρων,  $P_{\text{ουρικό}}$  = ουρικό οξύ πλάσματος,  $P_{\text{creatinine}}$  = κρεατινίνη πλάσματος,  $U_{\text{creatinine}}$  = κρεατινίνη ούρων).

#### 4. Υπερωσμωτικές καταστάσεις - Υπερνατρίαμια

Οι υπερωσμωτικές καταστάσεις χαρακτηρίζονται από  $\Omega_{\pi} > 290$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O και προκύπτουν όταν αυξάνεται η σχέση μεταξύ των διαλυμένων ουσιών προς το ολικό H<sub>2</sub>O του οργανισμού. Επειδή, όπως προαναφέρθηκε, το Na<sup>+</sup> μαζί με τα ανιόντα που το συνοδεύουν αποτελούν τη σημαντικότερη παράμετρο της  $\Omega_{\pi}$ , η υπερωσμωτικότητα είναι σχεδόν ταυτισμένη με την υπερνατρίαμια. Εξάιρεση αποτελούν οι περιπτώσεις της σοβαρής υπεργλυκαιμίας επί απουσίας ινσουλίνης (διαβητική υπερωσμωτική κατάσταση ή κώμα) και οι περιπτώσεις εξωγενούς χορήγησης μεγάλης ποσότητας ωσμωλίων (λ.χ. χορήγηση παρεντερικής διατροφής, μαννιτόλης, σκιαγραφικών κ.ά). Οι υπερωσμωτικές καταστάσεις είναι σπανιότερες από τις υποωσμωτικές<sup>(30)</sup>. Αυτό συμβαίνει επειδή η αύξηση της  $\Omega_{\pi}$  αφενός διεγείρει το αίσθημα της δίψας, με αποτέλεσμα την πρόσληψη νερού και την αποκατάσταση της διαταραχής, αφετέρου διεγείρει την έκκριση της ADH με αποτέλεσμα την κατακράτηση ελεύθερου H<sub>2</sub>O και την επαναφορά της  $\Omega_{\pi}$ . Με βάση τα παραπάνω, σημαντική αύξηση της  $\Omega_{\pi}$  μπορεί να προκύψει όταν:

α) ο ασθενής δεν έχει πρόσβαση σε νερό ή παρουσιάζει διαταραχή του αισθήματος της δίψας (λ.χ. ασθενείς σε κώμα), με αποτέλεσμα να μην αναπληρώνονται οι απώλειες,

β) υπάρχει διαταραχή στην έκκριση ή στη νεφρική ανταπόκριση στην ADH (κεντρικός ή νεφρογενής άποιος διαβήτης) και

γ) όταν υπάρχει διαταραχή της μυελώδους μοίρας του νεφρού με αποτέλεσμα τη μείωση της ανταπόκρισης στην ADH (διουρητικά της αγκύλης, σοβαρός υποσιτισμός, διαταραχές της αιματικής ροής της μυελώδους μοίρας όπως λ.χ. στη δρεπανοκυτταρική αναιμία).

Η υπερτονία του ΕΞΚΥ μπορεί να προκύψει είτε: α) από συνδυασμένη απώλεια του ολικού σωματικού H<sub>2</sub>O και διαλυμένων ουσιών (κυρίως Na<sup>+</sup>),



β) καθαρή ελάττωση του ολικού σωματικού  $H_2O$  χωρίς αντίστοιχη απώλεια ηλεκτρολυτών και γ) από αύξηση της ποσότητας των ωσμωτικά δραστικών ουσιών στο πλάσμα<sup>(31)</sup>.

#### **4.1. Υπερνατριαιμία**

Ο μηχανισμός ανάπτυξης της υπερνατριαιμίας σε κάθε περίπτωση, αντικατοπτρίζεται στον όγκο του ΕΞΚΥ του ασθενή. Έτσι, τις περιπτώσεις υπερνατριαιμίας και αυξημένης  $\Omega_{\pi}$  μπορούν να διακριθούν αντίστοιχα οι παρακάτω κατηγορίες.

##### **4.1.1. Υπογκαιμική υπερνατριαιμία**

Η περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται από συνδυασμένη απώλεια σωματικού  $H_2O$  και ηλεκτρολυτών. Όμως, η απώλεια  $H_2O$  είναι αναλογικά μεγαλύτερη από αυτή των ηλεκτρολυτών με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερνατριαιμίας. Τέτοιες απώλειες υπότονων υγρών μπορεί να παρατηρηθούν, είτε από το γαστρεντερικό<sup>(32)</sup>, είτε από τους νεφρούς στην περίπτωση της ωσμωτικής διούρησης, είτε από το δέρμα (**Εικ. 4**). Σε κάθε περίπτωση, η μειωμένη πρόσληψη νερού αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη της υπερνατριαιμίας και συνήθως συναντάται σε ασθενείς με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης ή σε πληθυσμό που δεν έχει πρόσβαση σε νερό<sup>(33,34)</sup>.

<b>Αίτια υπερνατριαιμίας με ελαττωμένο όγκο ΕΞΚΥ</b>
Ελαττωμένη πρόσληψη νερού Διαταραχές επιπέδου συνείδησης (διασωλήνωση, κώμα, ΑΕΕ) Ναυαγοί
Αυξημένες απώλειες υπότονων υγρών Από τους νεφρούς Ωσμωτική διούρηση Διαβητική κετοξέωση Διαβητικό υπερωσμωτικό κώμα Μαννιτόλη Λύση ΟΝΒ, μετα-αποφρακτική πολυουρία Διουρητικά της αγκύλης σε βαρέως πάσχοντες Από το δέρμα Αυξημένη εφίδρωση Εγκαύματα Υψηλός πυρετός Από τους πνεύμονες Υπεραρισμός-τραχειοστομία Από το γαστρεντερικό Ωσμωτικές διάρροιες (ιδίως από λακτουλόζη)

**Εικόνα 4:** Σημαντικότερα αίτια υπερνατριαιμίας με ελαττωμένο ΕΞΚΥ

Η ωσμωτική διούρηση που οφείλεται σε μη επαναροφήσιμες, μη ηλεκτρολυτικές ουσίες, όπως γλυκόζη, κετοξέα, μαννιτόλη ή ουρία, αυξάνει την ποσότητα των ούρων, τα οποία περιέχουν  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από αυτές του ορού<sup>(35)</sup>. Οι απώλειες τέτοιας σύστασης θα ήταν αναμενόμενο να αυξήσουν τη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στον ορό. Ωστόσο, στην περίπτωση της γλυκόζης, της κετοξέωσης και της μαννιτόλης η τελική επίδραση στο  $\text{Na}^+$  του ορού είναι πιο περίπλοκη και λιγότερο προβλέψιμη. Λ.χ. στο μη κετωσικό υπερωσμωτικό κώμα, η αυξημένη  $\Omega_{\pi}$  οφείλεται στην υπεργλυκαιμία και εν μέρει στην παράλληλη ωσμωτική διούρηση. Η επίδραση όμως στο  $\text{Na}^+$  του ορού αντανακλά την ισορροπία μεταξύ της υπερωσμωτικότητας από την υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλεί την έξοδο  $\text{H}_2\text{O}$  από τα κύτταρα και κατά συνέπεια μείωση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  και της ωσμωτικής διούρησης εξαιτίας της γλυκοζουρίας που προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$ . Αντίθετα, η ωσμωτική διούρηση από αυξημένα επίπεδα ουρίας (λύση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, μετα-αποφρακτική πολυουρία) προκαλεί ξεκάθαρα υπερνατριαιμία. Αυτό συμβαίνει επειδή η ουρία δεν αποτελεί ωσμωτικά δραστική ουσία, με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδά της να μην προκαλούν μετακίνηση  $\text{H}_2\text{O}$  και ελάττωση του  $\text{Na}^+$  του

ορού, ενώ στη συνέχεια η ωσμωτική διούρηση προκαλεί την απώλεια H<sub>2</sub>O στα ούρα και υπερνατρίαμια.

Ωστόσο, σε κάθε περίπτωση είναι έκδηλη η σημειολογία της υπογκαιμίας, ενώ βοηθητική μπορεί να φανεί η μέτρηση του [Na<sup>+</sup>]<sub>ούρων</sub> το οποίο είναι χαμηλό (<20 mEq/L) παρά την υπερνατρίαμια.

#### 4.1.2. Ευογκαιμική υπερνατρίαμια

Σε μεμονωμένες απώλειες H<sub>2</sub>O, χωρίς ηλεκτρολύτες, συνήθως δεν παρατηρείται σημαντική ελάττωση του όγκου του ΕΞΚΥ. Και πάλι, μεμονωμένες απώλειες H<sub>2</sub>O προκαλούν υπερνατρίαμια μόνο όταν δεν συνοδεύονται από πρόσληψη νερού. Έτσι άτομα με υποδιψία, βρέφη και ηλικιωμένοι με επηρεασμένο αίσθημα δίψας, ασθενείς με επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη υπερνατρίαμίας. Μεμονωμένες εξωνεφρικές απώλειες H<sub>2</sub>O παρατηρούνται κυρίως σε αυξημένες άδηλες απώλειες (λ.χ. πυρετός), όπου η Ω<sub>ούρων</sub> είναι αυξημένη καθώς η συμπτωκωτική ικανότητα και η ανταπόκριση των νεφρών στην ADH είναι φυσιολογική. Αντίθετα, όταν οι απώλειες συμβαίνουν στο πλαίσιο των διαταραχών συμπίκνωσης στους νεφρούς (κεντρικός και νεφρογενής άποιος διαβήτης), τότε η Ω<sub>ούρων</sub> είναι απρόσφορα χαμηλή, εξαιτίας της αδυναμίας συμπίκνωσης (**Εικ. 5**).

<b>Αίτια ευογκαιμικής υπερνατρίαμίας</b>
Εξωνεφρικές απώλειες καθαρού H <sub>2</sub> O (ολιγουρία-αυξημένη Ω <sub>ούρων</sub> ) Αυξημένες άδηλες απώλειες (πυρετός) Απώλειες από τους πνεύμονες (υπεραερισμός, τραχειοστομία)
Νεφρικές απώλειες καθαρού H <sub>2</sub> O (πολυουρία-ελαττωμένη Ω <sub>ούρων</sub> ) Κεντρικός άποιος διαβήτης Νεφρογενής άποιος διαβήτης

*Εικόνα 5: Σημαντικότερα αίτια ευογκαιμικής υπερνατρίαμίας*

##### 4.1.2.1. Κλινικά σύνδρομα

**Κεντρικός άποιος διαβήτης** Άποιος διαβήτης κεντρικής αιτιολογίας μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλές καταστάσεις (**Εικ. 6**).

Αίτια κεντρικού άποιοι διαβήτη	
Συγγενής	Αυτοσωματικός επικρατούν Αυτοσωματικός υπολειπόμενος
Επίκτητος	Μετατραυματικός σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις Μετεγχειρητικός Νεοπλάσματα υπόφυσης Ιστιοκυττάρωση Κοκκιώματα

**Εικόνα 6:** Σημαντικότερα αίτια κεντρικού άποιοι διαβήτη

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται σε κάθε περίπτωση από πολουρία και πολυδιψία. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως δεν παρουσιάζουν σημαντική ελάττωση του όγκου του ΕΞΚΥ και καθίστανται υπερωσμωτικοί (με υπερνατριαιμία) μόνο όταν δεν έχουν πρόσβαση στη λήψη νερού. Η διάγνωση στηρίζεται στη δοκιμασία στέρησης ύδατος, σύμφωνα με την οποία ο ασθενής διακόπτει την πρόσληψη υγρών μέχρι να σταθεροποιηθεί το ειδικό βάρος ή ωσμωτικότητα των ούρων ή μέχρι να αυξηθεί το  $\text{Na}^+$  ορού  $\geq 145 \text{ mEq/L}$ . Στη συνέχεια χορηγείται δεσμοπρεσσίνη (10  $\mu\text{g}$  με ρινική εισπνοή ή 4  $\mu\text{g}$  ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια) και αξιολογούνται οι μεταβολές στην  $\Omega_{\text{ούρων}}$  κάθε μισή ώρα για τις επόμενες 2 ώρες. Η δίωρη καταγραφή είναι απαραίτητη για την περίπτωση που η κύστη περιέχει προηγούμενα αραιά ούρα. Στην περίπτωση αυτή μπορεί τα νέα συμπυκνωμένα ούρα (μετά τη χορήγηση της δεσμοπρεσσίνης) να αραιωθούν από τα ήδη υπάρχοντα στην κύστη και έτσι να επηρεαστεί το αποτέλεσμα. Στην περίπτωση του κεντρικού άποιοι διαβήτη, παρατηρείται σημαντική αύξηση της  $\Omega_{\text{ούρων}}$ . Παρά το γεγονός ότι τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ADH, κατά τη δοκιμασία στέρησης μπορεί να συμβάλουν στη διάγνωση του συνδρόμου, υπό κανονικές συνθήκες η μέτρηση της ADH δεν είναι βοηθητική καθώς παρατηρείται σημαντική αλληλοεπικάλυψη στις διάφορες πολουρικές καταστάσεις.

**Νεφρογενής άποιοι διαβήτης** Η κλινική εικόνα του νεφρογενή άποιοι διαβήτη είναι παρόμοια με αυτή του κεντρικού. Η διαφορά συνίσταται στο ότι τα επίπεδα της ADH κατά τη δοκιμασία στέρησης ύδατος είναι υψηλά, ενώ η ανταπόκριση της  $\Omega_{\text{ούρων}}$  στην εξωγενή χορήγηση δεσμοπρεσσίνης είναι μηδαμινή. Ο νεφρογενής άποιοι διαβήτης μπορεί να είναι συγγενής (φυλοσύνδετος ή αυτοσωματικός, υπολειπόμενος ή αυτοσωματικός επικρατούν) ή επίκτητος. Η επίκτητη μορφή μπορεί να παρατηρηθεί στο πλαί-

σιο ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υπερασβεστιαμία, υποκαλιαιμία) ή της λήψης φαρμάκων (λίθιο, αμφοτερικίνη, δεμεκλοκυκλίνη, φוסκαρνέτη).

**Άλλες διαταραχές** Διαταραχές της συμπύκνωσης μπορεί να παρατηρηθούν στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, όπου τα δρεπανοκύτταρα προκαλούν απόφραξη των ευθέων αγγείων της μυελώδους νεφρικής μοίρας και διαταραχή του μηχανισμού αντίρροπων ροών. Το αποτέλεσμα είναι η ελάττωση της υπερτονικότητας της μυελώδους μοίρας και η μειωμένη ανταπόκριση στην ADH. Ο υποσιτισμός σε συνδυασμό με αυξημένη πρόσληψη νερού μπορεί να οδηγήσει σε πολύ χαμηλά επίπεδα ουρίας, με αποτέλεσμα και πάλι να επηρεάζεται ο μηχανισμός αντίρροπων ροών και να διαταράσσεται η υπερτονικότητα της μυελώδους μοίρας και η ανταπόκριση στην ADH<sup>(31)</sup>.

**Πρωτοπαθής υποδιψία** Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να προκληθεί υπερνατρίαμία χωρίς την εμφανή παρουσία ιδιαίτερων απωλειών, στο πλαίσιο υποθαλαμικής βλάβης που προκαλεί ελάττωση του αισθήματος της δίψας (υποδιψία). Υποδιψία σε συνδυασμό με άποιο διαβήτη κεντρικής αιτιολογίας, μπορεί να παρατηρηθεί σε παιδιά με διάφορες υποθαλαμικές βλάβες. Οι ασθενείς αυτοί είναι επιρρεπείς στην εκδήλωση υπερνατρίαμίας ποικίλης βαρύτητας ( $\text{Na}^+=150-190 \text{ mEq/L}$ ), χωρίς όμως ιδιαίτερη συμπτωματολογία, εξαιτίας της χρονιότητας της κατάστασης. Παλαιότερα σ' αυτούς τους ασθενείς, επειδή η πρόσληψη νερού προκαλούσε την ελάττωση της ADH, θεωρούνταν ότι πρόκειται απλώς για επαναρρύθμιση του ωσμωστάτη προς τα πάνω, έτσι ώστε η υψηλότερη  $\Omega_{\pi}$  να αναγνωρίζεται ως φυσιολογική. Όμως μεταγενέστερες έρευνες έδειξαν ότι η καταστολή της ADH που προκαλούνταν από την πρόσληψη νερού οφείλονταν στην έκπτυξη του όγκου και όχι στην ελάττωση της  $\Omega_{\pi}$  όπως πιστεύονταν<sup>(36,37)</sup>.

#### 4.1.3. Υπερογκαιμική υπερνατρίαμία

Η κατάσταση αυτή είναι συνήθως ιατρογενής. Παρατηρείται στην περίπτωση της αναπλήρωσης των υπότονων απωλειών με ισότονους ορούς ( $\text{NaCl } 0,9\%$ ). Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της ωσμωτικής διούρησης (λ.χ. αρρύθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, χορήγηση μαννιτόλης, λύση ONB), όπου οι απώλειες αναπληρώνονται με  $\text{NaCl } 0,9\%$ . Επίσης, άλλα συχνά αίτια ιατρογενούς υπερνατρίαμίας αποτελούν η χορήγηση μεγάλης ποσότητας  $\text{NaHCO}_3$  για τη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης, η διόρ-

θωση της υποκαλιαιμίας με χορήγηση υπέρτονου διαλύματος ( $\text{NaCl}$  0,9% + 40 mEq/L  $\text{KCl}$ ) και η αιμοκάθαρση με διάλυμα υψηλής συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$ . Σε υγιή άτομα, το αυξημένο φορτίο άλατος προκαλεί νατριούρηση και σπάνια οδηγεί σε υπερνατριαιμία<sup>(38)</sup>. Αντίθετα, σε νοσηλεύμενους βαριά πάσχοντες ασθενείς, με ελάττωση του δραστικού αγγειακού όγκου και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, η ικανότητα της νατριούρησης είναι σημαντικά επηρεασμένη με αποτέλεσμα να προκαλείται ευκολότερα υπερνατριαιμία<sup>(39)</sup>. Στην κοινότητα, σπάνιο αίτιο υπερφόρτωσης με  $\text{Na}^+$  και υπερνατριαιμίας, αποτελεί η ακούσια ή εσκεμμένη λήψη μεγάλης ποσότητας άλατος. Ιδιαίτερα στα παιδιά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι μία κουταλιά του γλυκού που περιέχει 100 mEq  $\text{Na}^+$ , είναι σε θέση να αυξήσει το  $\text{Na}^+$  του πλάσματος κατά 10-20 mEq/L (ανάλογα με το σωματικό βάρος του παιδιού). Συνήθως η διάγνωση της υπερογκαιμίας είναι προφανής (ορισμένες φορές μάλιστα συνοδεύεται και από αύξηση του σωματικού βάρους), ενώ η προσεκτική αξιολόγηση του ιστορικού θα αποκαλύψει και την αιτία της υπερνατριαιμίας. Σε κάθε περίπτωση το  $[\text{Na}^+]_{\text{ούρων}}$  είναι αυξημένο.

Η προσέγγιση της υπερνατριαιμίας συγκριτικά με τις υποωσμωτικές καταστάσεις είναι περισσότερο κλινική και στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην αξιολόγηση του όγκου του ασθενούς. Η αιτιολογία της είναι συνήθως προφανής από το ιστορικό. Στους ενήλικες συνήθως οφείλεται σε υπότονες απώλειες που δεν αναπληρώνονται. Ωστόσο, όταν η αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς είναι δύσκολη και διφορούμενη, η μέτρηση της  $\Omega_{\text{ούρων}}$ , μπορεί να φανεί χρήσιμη και να κατευθύνει την προσέγγιση του ασθενούς. Όταν η υποθαλαμική και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογικές, η υπερνατριαιμία ( $\text{Na}^+ \approx 145-147$  mEq/L) και η αύξηση της  $\Omega_{\pi} > 295$  mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  οδηγούν σε διέγερση της έκκρισης της ADH, με αποτέλεσμα την επίτευξη της μέγιστης πυκνότητας των ούρων. Αντίστοιχα, η  $\Omega_{\text{ούρων}}$  θα πρέπει να είναι  $> 600$  mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  και η εξωγενής χορήγηση ADH δεν προκαλεί επιπλέον αύξησή της. Με βάση αυτά τα δεδομένα διακρίνονται οι παρακάτω περιπτώσεις:

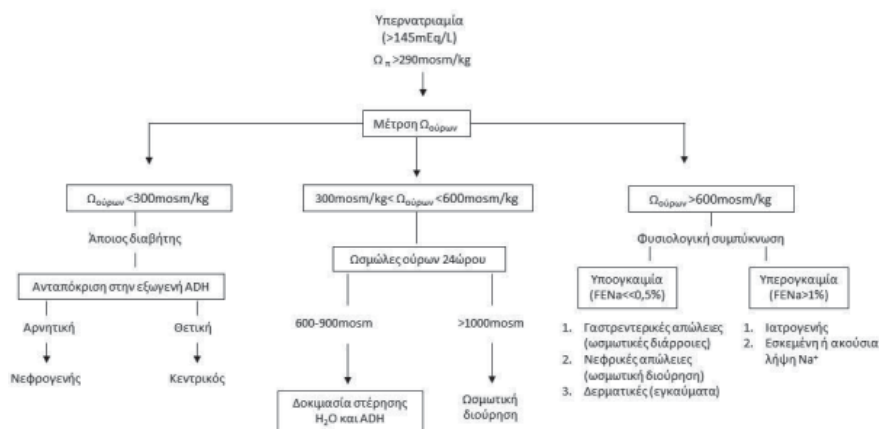
**$\Omega_{\text{ούρων}} \geq 600$  mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$**  Αυτή υποδηλώνει επαρκή έκκριση ADH και φυσιολογική νεφρική ανταπόκριση σε αυτή<sup>(40)</sup>. Σ' αυτή την περίπτωση συνήθως πρόκειται για απώλειες που δεν αναπληρώνονται επαρκώς. Σπανιότερα, μπορεί να πρόκειται για ιατρογενή υπερφόρτωση με  $\text{Na}^+$  ή πρωτοπαθή υποδιψία. Η μέτρηση της συγκέντρωσης του  $[\text{Na}^+]_{\text{ούρων}}$  είναι καθοριστική στη διάκριση μεταξύ τους. Στην πρώτη περίπτωση, της απώλειας  $\text{E}\bar{\text{X}}\text{KY}$ , το

$[Na^+]_{\text{ούρων}}$  είναι χαμηλό ( $<25$  mEq/L), Ωστόσο, ορισμένες φορές εξαιτίας της αυξημένης σωληναριακής επαναρρόφησης  $H_2O$  μπορεί η συγκέντρωση του  $[Na^+]_{\text{ούρων}}$  να είναι αυξημένη, με αποτέλεσμα μία μέτρηση  $[Na^+]_{\text{ούρων}} \geq 25$  mEq/L να μην αποκλείει απαραίτητα την υπογκαιμία. Στην περίπτωση αυτή ο υπολογισμός της κλασματικής απέκκρισης  $Na^+$  ( $FE_{Na^+} < 0,5\%$ ) μπορεί να φανεί βοηθητικός. Στην περίπτωση της υπερογκαιμίας η απέκκριση του  $Na^+$  στα ούρα είναι σαφώς αυξημένη ( $>100$  mEq/L).

$\Omega_{\text{ούρων}} < 300$  mOsm/kg  $H_2O$ , η οποία είναι χαμηλότερη από αυτή του πλάσματος και υποδηλώνει συνήθως την παρουσία κεντρικού ή νεφρογενή άποιου διαβήτη. Η δοκιμασία στέρησης ύδατος και η ανταπόκριση στην εξωγενή χορήγηση ADH όπως περιγράφηκε παραπάνω, θα θέσει τη διάγνωση.

$300$  mOsm/kg  $< \Omega_{\text{ούρων}} < 600$  mOsm/kg  $H_2O$ , η οποία μπορεί να παρατηρηθεί, είτε σε μερικό άποιο διαβήτη, είτε στην περίπτωση της ωσμωτικής διούρησης. Η διάκριση μπορεί να γίνει με τον υπολογισμό της ημερήσιας απέκκρισης ωσμωλίων (N), η οποία ισούται με το γινόμενο της ωσμωτικότητας ( $\Omega$ ) επί τον όγκο (V) των ούρων 24ώρου ( $N = \Omega_{\text{ούρων}} \times V_{\text{ούρων}}$ ). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, σ' ένα Δυτικού τύπου διαιτολόγιο, ο αριθμός των ωσμωλίων που αποβάλλονται στα ούρα είναι περίπου 10 mOsm/kg ΣΒ/24ωρο, που αντιστοιχούν σε ημερήσια απέκκριση 600-900 mOsm. Η ημερήσια απέκκριση πάνω από 1.000 mOsm υποδηλώνει σαφώς την παρουσία ωσμωτικής διούρησης, στην οποία δεν έχει καμία επίδραση η εξωγενής χορήγηση ADH, καθώς τα ούρα είναι ήδη συμπυκνωμένα στο μέγιστο βαθμό. Αν δεν διαπιστωθεί η ύπαρξη ωσμωτικής διούρησης, τότε θα πρέπει ο ασθενής να υποβληθεί σε δοκιμασία στέρησης ύδατος και δοκιμαστική χορήγηση ADH<sup>(40)</sup>.

Έτσι η προσέγγιση της υπερνατριαιμίας θα μπορούσε να συνοψιστεί στον παρακάτω αλγόριθμο (Εικ. 7):



**Εικόνα 7:** Αλγόριθμος προσέγγισης της υπερνατριαιμίας με βάση την ωσμωτικότητα των ούρων

## 5. Βιβλιογραφία

1. Pollock AS, Arief AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol* 1980; 239: 195-205.
2. Arief AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 121-129.
3. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006; 119: S47-S53.
4. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 1989; 86: 315-318.
5. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106: 399-403.
6. Huda MS, Boyd A, Skagen K, et al. Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. *Postgrad Med J* 2006; 82: 216-219.
7. Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Störk S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med* 2010; 123: 652-657.
8. Rose BD. Hypoosmolal states-hyponatremia. In: Rose BD, Post TW, editors. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5<sup>th</sup> ed, New York, McGraw Hill, 2001; p.p. 696-745.



9. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1820-1832.
10. Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med* 1995; 99: 348-355.
11. Fenske W, Störk S, Koschker AC, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2991-2997.
12. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83: 905-908.
13. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, Evaluation and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126: S1-S42.
14. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103: 601-606.
15. Hix JK, Silver S, Sterns RH. Diuretic-associated hyponatremia. *Semin Nephrol* 2011; 31: 553-566.
16. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A, Thompson CJ. Clinical review: Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1423-1433.
17. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E925-E928.
18. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1065-1072.
19. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1127-1134.
20. Martin PY1, 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: 533-541.
21. Finley JJ, Konstam MA, Udelson JE. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation*

2008;118:410-421.

22. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42: 790-806.

23. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 123-129.

24. Derubertis FR Jr, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 1971; 51: 41-53.

25. Diederich S, Franzen NF, Bähr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 609-617.

26. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1028-1031.

27. de Leon J, Verghese C, Tracy JI, Josiassen RC, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 408-419.

28. Lipschutz JH, Arieff AI. Reset osmostat in a healthy patient. *Ann Intern Med* 1994; 120: 574-576.

29. Speedy DB, Noakes TD, Rogers IR, et al. Hyponatremia in ultradistance triathletes. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 809-815.

30. 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: R162.

31. Parikh C, Berl T. Disorders of Water Metabolism. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Mosby-Elsevier 2007; p.p. 93-110.

32. Shiao YF, Feldman GM, Resnick MA, Coff PM. Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med* 1985; 102: 773-775.

33. Liamis G1, Tsimihodimos V, Doumas M, Spyrou A, Bairaktari E, Elisaf M. Clinical and laboratory characteristics of hypernatraemia in an internal medicine clinic. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 136-143.

34. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium

concentration. Am J Med 1986; 81: 1033-1040.

35. Gipstein RM, Boyle JD. Hyponatremia complicating prolonged mannitol diuresis. N Engl J Med 1965; 272: 1116-1117.

36. Mavrakis AN, Tritos NA. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. Am J Kidney Dis 2008; 51: 851-859.

37. DeRubertis FR, Michelis MF, Beck N, Field JB, Davis BB. "Essential" hyponatremia due to ineffective osmotic and intact volume regulation of vasopressin secretion. J Clin Invest 1971; 50: 97-111.

38. Andersen LJ, Andersen JL, Pump B, Bie P. Natriuresis induced by mild hyponatremia in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 282: R1754-R1761.

39. Kahn T. Hyponatremia without water depletion. Clin Nephrol 2011; 76: 130-135.

40. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York 2001; p.p. 764.

## Ερωτήσεις

**1. Στην περίπτωση της υποωσμωτικότητας και του ελαττωμένου δραστικού όγκου, η ADH θα μεταβληθεί ως εξής:**

α) Θα μειωθεί προκειμένου να απεκκριθεί ελεύθερο  $H_2O$  και να αποκατασταθεί η ωσμωτικότητα;

β) Δεν θα μεταβληθεί, διότι δεν σχετίζεται με τις παραμέτρους αυτές;

γ) Θα αυξηθεί προκειμένου να κατακρατηθεί ελεύθερο  $H_2O$  και να αποκατασταθεί ο όγκος;

**2. Η συγκέντρωση του  $Cl^-$  στα ούρα αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη από το  $Na^+$  όσον αφορά την αξιολόγηση του όγκου ΕΞΚΥ στις παρακάτω περιπτώσεις:**

α) Όταν συνυπάρχει υποκαλιαιμία;

β) Όταν ο ασθενής καταναλώνει πολύ αλάτι;

γ) Όταν συνυπάρχει μεταβολική αλκάλωση;

**3. Η υπονατρίαμια από διουρητικά, οφείλεται συχνότερα σε:**

- α) Θειαζίδες;
- β) Διουρητικά της αγκύλης;
- γ) Ακεταζολαμίδη;

**4. Στο SIADH, απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση αποτελεί:**

- α)  $\Omega_{\text{ούρων}} < \Omega_{\text{πλάσματος}}$ ;
- β)  $\Omega_{\text{ούρων}} > 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ;
- γ)  $\Omega_{\text{ούρων}} < 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ;

**5. Η διάκριση μεταξύ κεντρικού και νεφρογενούς άποιου διαβήτη θα γίνει με τη βοήθεια:**

- α) Της δοκιμασίας στέρησης  $\text{H}_2\text{O}$  και την ανταπόκριση σε εξωγενή χορήγηση δεσμοπρεσσίνης;
- β) Της δοκιμαστικής φόρτισης με διάλυμα 1-2 L NaCl 0,9% σε 24 ώρες και την εκτίμηση του  $\text{Na}^+$  πλάσματος;
- γ) Τη δοκιμαστική φόρτιση με διάλυμα 1 L NaCl 0,45% σε 12 ώρες και εκτίμηση του  $\text{Na}^+$  πλάσματος;

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. γ
- 3. α
- 4. β
- 5. α

## Ανεξήγητο και εντοπισμένο οίδημα

**Κατσούδας Σπύρος**

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Παν. Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

### **Κύρια σημεία**

- Ο όρος ανεξήγητο οίδημα αναφέρεται στη διαταραχή που οδηγεί σε κατακράτηση υγρών από τον ανθρώπινο οργανισμό, χωρίς να υπάρχει νεφρική, ηπατική ή καρδιακή νόσος

- Αφορά αποκλειστικά σχεδόν γυναίκες και εκτιμάται ότι η συχνότητά του φτάνει τις 3 στις 10 γυναίκες

- Είναι ψυχοσωματική διαταραχή

- Η κατακράτηση υγρών γίνεται την ημέρα, στην όρθια στάση του σώματος και πρέπει η αύξηση βάρους του σώματος από το πρωί έως το βράδυ να είναι πάνω από 1,4 kg

- Η διάγνωση γίνεται εξ αποκλεισμού άλλων οίδηματικών καταστάσεων σε συνδυασμό με τα κριτήρια Thorn και Mckendry

- Η αντιμετώπισή του περιλαμβάνει περιορισμό λήψης υδατανθράκων και Na<sup>+</sup> και αντιμετώπιση συνυπάρχουσας συναισθηματικής διαταραχής. Εφόσον απαιτηθούν διουρητικά, προτιμώνται τα θειαζιδικά με αμιλορίδη

- Σε ανθεκτικό στη θεραπεία οίδημα μπορούν να χρησιμοποιηθούν, βρωμοκρυσταλλίνη, εφεδρίνη, αμφεταμίνες. Οι α-MEA δεν βοηθούν

- Το εντοπισμένο οίδημα προκύπτει από τη συσσώρευση υγρών σε συγκεκριμένο ανατομικό σημείο και είναι κατά κανόνα ετερόπλευρο

- Οφείλεται κυρίως σε αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα και απόφραξη φλεβών ή λεμφαγγείων

- Η θεραπεία του είναι αιτιολογική και δεν απαιτεί τη χρήση διουρητικών

### **1. Ανεξήγητο οίδημα**

#### **1.1. Εισαγωγή**

Ο όρος ανεξήγητο οίδημα αναφέρεται στη διαταραχή που οδηγεί σε κατακράτηση υγρών από τον ανθρώπινο οργανισμό, χωρίς να υπάρχει νεφρική, ηπατική ή καρδιακή νόσος. Ο Thorn το περιέγραψε αρχικά ως «πρήξιμο του προσώπου, του κορμού και των άκρων, χωρίς προφανή αιτία». Συνώνυμοι όροι είναι το ιδιοπαθές οίδημα, το κυκλικό οίδημα, το

περιοδικό οίδημα, το ορθοστατικό οίδημα και το σύνδρομο κατακράτησης υγρών. Όλοι οι όροι ωστόσο έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν μία συγκεκριμένη μορφή κατακράτησης υγρών, που εμφανίζεται αποκλειστικά σε γυναίκες, αρχικά ως προεμμηνορροϊκή διαταραχή, αλλά που μπορεί να συνεχιστεί και μετά την εμμηνόπαυση<sup>(1)</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης αυτού του συνδρόμου είναι αδιευκρίνιστη, επειδή η αναζήτηση ιατρικής συμβουλής από τις πάσχουσες γυναίκες εξαρτάται από την βαρύτητα του οιδήματος, καθώς αυτό μπορεί να ποικίλλει από ένα ανεπαίσθητο πρήξιμο έως ημερήσια κατακράτηση υγρών μεγαλύτερη των 5 kg. Σε μία μελέτη υπολογίστηκε ότι 3 στις 10 γυναίκες που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά γυναικολογικά ιατρεία και τα ορθοπεδικά ιατρεία εμφάνιζαν ανεξήγητο οίδημα<sup>(2)</sup>.

## **1.2. Κλινική εικόνα**

Το ανεξήγητο οίδημα αφορά όπως ήδη αναφέρθηκε μόνο γυναίκες και κορίτσια, αν και έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις ανδρών. Δεν έχει περιγραφεί πριν την εμμηναρχή και σπάνια εκδηλώνεται για πρώτη φορά μετά την εμμηνόπαυση. Εμφανίζεται κατά την τρίτη ή τέταρτη 10ετία της ζωής και οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις του είναι οίδημα στα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο, συνοδευόμενο πολλές φορές από μετεωρισμό της κοιλιάς. Το οίδημα στα άκρα μπορεί να είναι τόσο έντονο, ώστε οι ασθενείς να αφαιρούν τα δαχτυλίδια από τα χέρια τους, όπως και τα παπούτσια τους<sup>(3,4)</sup>.

Η κύρια κλινική του εκδήλωση είναι η μεγάλη κατακράτηση υγρών στην όρθια θέση του σώματος. Επειδή η κατακράτηση υγρών από τη μετάβαση από την ύπτια στην όρθια θέση αποτελεί ένα φυσιολογικό προσαρμοστικό μηχανισμό του οργανισμού, είναι πολύ δύσκολο να καθοριστεί το όριο αύξησης του βάρους πάνω από το οποίο θεωρείται ότι υπάρχει ανεξήγητο οίδημα. Σύμφωνα με τις λίγες μη τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν γίνει, για να θεωρηθεί ότι πρόκειται για ανεξήγητο οίδημα πρέπει η μικρότερη αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια μιας ημέρας να είναι τα 1,4 kg (1,4-6 kg). Παράλληλα παρατηρείται αύξηση της διαμέτρου της κοιλιάς κατά μέσο όρο 2,5 cm (0-15 cm). Τα συμπτώματα αυτά δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη φάση του γυναικείου κύκλου. Ωστόσο το πρήξιμο του στήθους ήταν πιο συχνό πριν την έμμηνο ρύση και το πρήξιμο των χεριών και των δακτύ-

λων κατά τη μέση του κύκλου. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των συμπτωμάτων και του βαθμού αύξησης του βάρους, καθιστώντας έτσι πολύ δύσκολη την ανίχνευση του συνδρόμου<sup>(5)</sup>.

Πολλές γυναίκες με ανεξήγητο οίδημα παρουσιάζουν συμπτώματα συνηγορητικά λειτουργικής διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος με διέγερση του παρασυμπαθητικού. Είναι συχνή η συνύπαρξη συνδρόμου ευερέθιστου παχέος εντέρου, με εναλλασσόμενες περιόδους διάρροιας ή δυσκοιλιότητας, καθώς και η αύξηση της συχνότητας των ουρήσεων με ή χωρίς ακράτεια ούρων<sup>(6)</sup>.

Οι γυναίκες που εμφανίζουν ανεξήγητο οίδημα έχουν κατά κανόνα ποικίλου βαθμού συναισθηματικές διαταραχές. Αυτές μπορεί να κυμαίνονται από ήπιο αίσθημα κόπωσης έως ευερεθιστότητα, άγχος και βαριά κατάθλιψη, έτσι ώστε το σύνδρομο αυτό κατακράτησης υγρών να αποτελεί τυπική μορφή ψυχοσωματικής διαταραχής. Παράλληλα στις γυναίκες αυτές εμφανίζεται μία εμμονή για απώλεια σωματικού βάρους. Αν και συχνά το αποκρύπτουν κατά τη λήψη του ιστορικού, έχει βρεθεί ότι κάνουν αυξημένη χρήση διουρητικών και καθαρικών, προκειμένου να επιτύχουν την ταχεία επαναφορά του σωματικού τους βάρους στα προηγούμενα επίπεδα. Για τον ίδιο λόγο καταφεύγουν σε δραστική μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής και την πρόκληση εμέτων, με αποτέλεσμα όταν αρχίσουν να σιτίζονται κανονικά να εμφανίζεται οίδημα επανασίτισης με έντονη κατακράτηση άλατος και ύδατος και η διαγνωστική προσέγγιση του οιδήματος να περιπλέκεται.

Οι γυναίκες με ανεξήγητο οίδημα μπορεί να εμφανίσουν νυκτουρία εξαιτίας της πολυουρίας που εμφανίζεται με την κατάκλιση ως αποτέλεσμα της ημερήσιας oligουρίας. Η πολυουρία με τη σειρά της οδηγεί σε πολυδιψία, με αποτέλεσμα συχνά να γίνεται έλεγχος για σακχαρώδη διαβήτη ή να θεωρείται η όλη κατάσταση ως υστερική πολυδιψία. Οι μεταβολές στο εξωκυττάριο υγρό μπορεί να οδηγήσουν σε ήπιο εγκεφαλικό οίδημα, που εκδηλώνεται με έντονη πρωινή κεφαλαλγία<sup>(7)</sup>.

### **1.3. Διάγνωση**

Η διάγνωση του ανεξήγητου οιδήματος τίθεται από τον συνδυασμό του αποκλεισμού όλων των άλλων καταστάσεων πρόκλησης οιδήματος και την

προσεκτική λήψη του ιστορικού. Η έκταση της διερεύνησης του οιδήματος θα εξαρτηθεί από το ατομικό αναμνηστικό, τη φυσική εξέταση και τον συνήθη εργαστηριακό έλεγχο. Το ιστορικό πρέπει ειδικά να περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικές με τα kg αύξησης του βάρους κατά τη διάρκεια της ημέρας, τον όγκο των προσλαμβανόμενων υγρών, τον αριθμό, τη συχνότητα και τον όγκο των ημερήσιων ουρήσεων καθώς και τον αριθμό και την σύσταση των κενώσεων. Επίσης χαρακτηριστικό του ανεξήγητου οιδήματος είναι ότι παρά το έντονο περιφερικό οίδημα, η κεντρική φλεβική πίεση δεν είναι αυξημένη και οι σφαγίτιδες δεν είναι διογκωμένες, ενώ δεν εμφανίζεται οξύ πνευμονικό οίδημα.

Οι Thorn και Mckendry πρότειναν τα παρακάτω διαγνωστικά κριτήρια, για τη διάγνωση του ανεξήγητου οιδήματος<sup>(1,8)</sup>.

#### ***Κριτήρια Thorn***

1. Αύξηση του σωματικού βάρους από το πρωί έως το βράδυ μεγαλύτερη από 1,4 kg
2. Αποκλεισμός άλλης οργανικής νόσου που προδιαθέτει σε εμφάνιση οιδήματος
3. Ενδείξεις συνύπαρξης συναισθηματικών ή συγκινησιακών διαταραχών.

#### ***Κριτήρια McKendry***

1. Οίδημα που δεν αφήνει εντύπωμα, στο πρόσωπο, κορμό και άκρα και το οποίο δεν σχετίζεται με την έμμηνο ρύση (5 βαθμοί)
2. Αύξηση του σωματικού βάρους κατά περίπου 1 kg μεταξύ των ωρών 08:00-20:00, τουλάχιστον στο 1/3 των ημερών (5 βαθμοί)
3. Αύξηση του σωματικού βάρους πάνω από 2 kg σε μία μέρα, μη σχετιζόμενη με την έμμηνο ρύση (4 βαθμοί)
4. Έναρξη ή επιδείνωση υπερέντασης, ευερεθιστότητας, νευρικήτητας, κεφαλαλγίας στη φάση του οιδήματος (4 βαθμοί)
5. Ιστορικό διαταραχών της εμμήνου ρύσεως (3 βαθμοί)
6. Ατομικό αναμνηστικό σακχαρώδη διαβήτη, γλυκοζουρία ή καθ' υποτροπήν αποβολές (3 βαθμοί)
7. Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ή γέννηση παιδιών βάρους άνω των 4,5 kg (2 βαθμοί)
8. Νευρικό ταμπεραμέντο ή αστάθεια σώματος εξαιτίας διαταρα-



χών του αυτονόμου συστήματος (2 βαθμοί)

9. Υπέρβαρα άτομα (1 βαθμός)

10. Έναρξη μεταξύ των ηλικιών 20 και 60 ετών (1 βαθμός)

Σκορ πάνω από 15 θεωρείται διαγνωστικό για ανεξήγητο οίδημα.

Πολύ χρήσιμη για την ανίχνευση πιθανού ανεξήγητου οιδήματος είναι η δοκιμασία φόρτισης με νερό όπως περιγράφεται στην εικόνα 1.

#### Προετοιμασία:

1. Υπολογισμός του ιδανικού βάρους σώματος
2. Διακοπή των διουρητικών για τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν τη δοκιμασία

#### Διαδικασία:

##### Πρώτη ημέρα

1. Δίδεται οδηγία στον ασθενή να πει νηστικός 30 ml/kgΣΒ, μέσα σε 30 min, στις 8:00 το πρωί
2. Είναι απαραίτητη η άμεση κένωση της κύστης
3. Συλλογή ούρων τις επόμενες 4 ώρες
4. Παραμονή του ασθενούς σε ύπτια θέση σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας

##### Δεύτερη ημέρα

1. Επανάληψη της δοκιμασίας με τον ασθενή σε όρθια θέση κατά τη διάρκεια της

#### Ανάλυση των αποτελεσμάτων:

*Φυσιολογικό:* όταν ο ασθενής μπορεί να αποβάλει πάνω από 70% του νερού που κατανάλωσε, ανεξάρτητα από τη στάση του σώματος κατά τις διαδικασίες

*Ανεξήγητο οίδημα:* όταν αποβάλλει λιγότερο από 70% του νερού στην όρθια θέση τη δεύτερη μέρα

#### **Εικόνα 1:** Δοκιμασία φόρτισης με νερό

Επίσης η απέκκριση  $\text{Na}^+$  μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Βρέθηκε ότι είναι πιθανή η διάγνωση του συνδρόμου αν η απέκκριση  $\text{Na}^+$  σε όρθια στάση είναι μικρότερη από το 33% αυτής σε ύπτια<sup>(9)</sup>.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η χρήση διουρητικών ή καθαρικών είναι συχνή σ' αυτή την ομάδα των γυναικών και συχνά αρνούνται τη λήψη τους. Σε έντονη υποψία θα πρέπει να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος ανίχνευσης διουρητικών στο αίμα ή τα ούρα. Αν υπάρχει μεταβολική οξέωση χωρίς χάσμα ανιόντων και διαρροϊκό σύνδρομο, η μέτρηση των ηλεκτρολυτών των κοπράνων και ο υπολογισμός του ωσμωτικού χάσματος αυτών μπορεί να κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη προς την κατάχρηση υπακτικών.

Μία πιο απλή δοκιμασία για την ανίχνευση υπακτικών στα κόπρανα είναι η προσθήκη αλάλεος σ' αυτά. Αν εμφανιστεί ροζ απόχρωση αυτό υποδηλώνει την παρουσία φαινολφθαλεΐνης, ενός συστατικού που υπάρχει σε πολλά υπακτικά σκευάσματα<sup>(5)</sup>.

#### **1.4. Διαφορική διάγνωση**

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει όλο τον έλεγχο προς αποκλεισμό νεφρικών, ηπατικών και καρδιακών διαταραχών, καθώς και τη λήψη φαρμάκων που προκαλούν περιφερικό οίδημα (**εικ. 2**).

---

##### **Αντικαταθλιπτικά**

Αναστολείς την μονοαμινοοξειδάσης

##### **Αντιυπερτασικά**

β-αποκλειστές

Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου

Κλονιδίνη

Διαζοξίδη

Μεθυλντόπα

Υδραλαζίνη

Μινοξιδίλη

##### **Ορμόνες**

Οιστρογόνα

Προγεστερόνη

Τέστοστερόνη

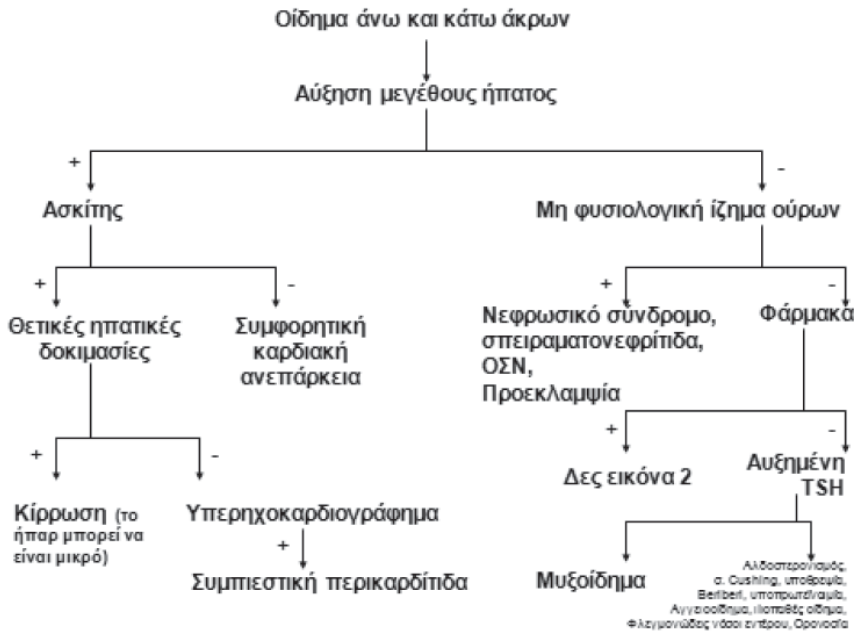
##### **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη**

---

***Εικόνα 2:** Φάρμακα που προκαλούν περιφερικό οίδημα*

Σε περίπτωση υπολευκωματιναιμίας γίνεται έλεγχος και για πιθανό σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Υποκλινικός σακχαρώδης διαβήτης, υποθυρεοειδισμός και αγγειοοίδημα θα πρέπει να αποκλείονται επίσης.

Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Αύξηση της σχέσης αλδοστερόνη/ρενίνη μπορεί να αναδείξει έναν πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, ακόμη και επί απουσίας υποκαλιαιμίας. Υψηλά επίπεδα ADH με μικρή ή καθόλου έκπτυξη του εξωκυττάριου χώρου μπορεί να εξηγήσει (εφόσον αποκλειστεί ηπατική ή καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό όγκοι) την ύπαρξη υπονατριαιμίας με αυξημένη ωσμωτικότητα ούρων. Επιγραμματικά η διαφορική διάγνωση του οιδήματος φαίνεται στην **εικόνα 3**<sup>(11)</sup>.



**Εικόνα 3:** Διαφορική διάγνωση ασθενούς με οίδημα

### 1.5. Θεραπεία

Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνονται βασικές μετρήσεις με καταγραφή του πρωινού και του απογευματινού σωματικού βάρους, καθώς και καταγραφή του ημερήσιου και νυχτερινού όγκου των ούρων. Αυτό θα βοηθήσει στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει, τόσο στην υποβόσκουσα συναισθηματική διαταραχή, όσο και στην κατακράτηση των υγρών. Η αντιμετώπιση μόνο του οιδήματος και η ανακούφιση από τη δυσφορία που αυτό προκαλεί, οδηγεί μεν σε προσωρινή ανακούφιση από το άγχος και τη νευρική κατάσταση, σπάνια όμως μπορεί να διατηρήσει ένα μόνιμο αποτέλεσμα, ιδιαίτερα αν το σύνδρομο προκλήθηκε ή επιδεινώθηκε από ψυχολογικά προβλήματα.

Μία αποτελεσματική προσέγγιση της ασθενούς που εμφανίζει ανεξήγητο οίδημα είναι η προσεκτική εξήγηση της επίδρασης της ψυχικής κατάστασης στην εκδήλωσή του και η διαβεβαίωσή της ότι το οίδημα μπορεί με την κατάλληλη θεραπεία να αντιμετωπιστεί. Είναι απαραίτητο να καταλάβει η ασθενής ότι η αλόγιστη χρήση διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μία νέα σειρά συμπτωμάτων, όπως κόπωση, κράμπες, μυϊκή αδυναμία και ορθοστατική

υπόταση. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί αρχικά μία περίοδο νοσηλείας, η οποία θα δώσει την ευκαιρία για παρακολούθηση και εφαρμογή διαγνωστικών διαδικασιών, αλλά και θα καθησυχάσει την ασθενή<sup>(7)</sup>.

**Διαιτητική παρέμβαση** Η πρώτη παρέμβαση θα πρέπει να αφορά τη δίαιτα. Αυτή θα είναι χαμηλή σε  $\text{Na}^+$  και η πρόσληψή του δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3-5 g ημερησίως. Τυχόν συνυπάρχουσα παχυσαρκία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί καθώς αυτή προδιαθέτει σε κατακράτηση υγρών και η θερμιδική πρόσληψη θα πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα, με έμφαση στη μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων. Η πρόσληψη υγρών δεν χρειάζεται να περιοριστεί, εκτός αν συνυπάρχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή ψυχογενής πολυδιψία.

**Φάρμακα** Αν οι ασθενείς κάνουν χρήση διουρητικών, αυτά πρέπει να διακόπτονται σταδιακά και η χορήγησή τους να γίνεται μόνο σε έντονη κατακράτηση υγρών, κυρίως τις ημέρες πριν την εμμηνορροσία. Τα διουρητικά μπορεί να είναι χρήσιμα αρχικά, άλλα η συνεχής χορήγησή τους μπορεί να οδηγήσει σε ταχυφυλαξία και μείωση της αποτελεσματικότητάς τους. Δεν υπάρχει συμφωνία για το είδος των διουρητικών που πρέπει να χρησιμοποιούνται. Τελευταία η επιτροπή on Safety of Medicines συνιστά να μη χορηγούνται πλέον διουρητικά της αγκύλης και σπειρονολακτόνη, φάρμακα που αποτελούσαν πρώτη επιλογή στο παρελθόν. Συστήνεται η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ταυτόχρονη χορήγηση συμπληρωμάτων  $\text{K}^+$  ή προσθήκη αμιλοριδης. Η σπειρονολακτόνη μπορεί να χορηγηθεί μονό αν προκληθεί ιατρογενώς δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός μετά από έντονη διουρητική αγωγή.

Η χρήση α-MEA δε φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση, ενώ αντίθετα μπορεί να επιδεινώσει την ορθοστατική υπόταση που συνήθως έχουν οι γυναίκες αυτές<sup>(13)</sup>.

Η βρωμοκρυπτίνη ως ντοπαμινεργικός αγωνιστής ή ο συνδυασμός levodopa-carvidopa έχει δοκιμαστεί σε επιλεγμένους ασθενείς με ανθεκτικό στα διουρητικά οίδημα, με αμφίβολα αποτελέσματα και αρκετές ανεπιθύμητες δράσεις<sup>(14)</sup>.

Τα συμπαθομιμητικά θεωρητικά βελτιώνουν τη μειωμένη ανταπόκριση του προτριχοειδικού σφιγκτήρα στην όρθια στάση και ελαττώνουν τη φλεβική λίμναση του αίματος. Η επινεφρίνη σε μικρές δόσεις (15-60 mg τρεις φορές το 24ωρο) έχει δοκιμαστεί με επιτυχία, αλλά σε μεγαλύτερες δόσεις προκαλεί ταχυαρρυθμία και έτσι η χρήση της είναι περιορισμένη. Οι αμφεταμίνες έχουν εντυπωσιακή διουρητική δράση, χωρίς το φόβο της υποκαλιαμίας και

της υπότασης. Δρουν διαμέσου της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης από τις νευρικές απολήξεις, προκαλώντας αγγειοσυσπασση. Συστήνεται η χορήγηση αρχικά μιας πρωινής δόσης 10 mg, η οποία σταδιακά τιτλοποιείται έως τα 30 mg/24ωρο. Κύριες παρενέργειές τους είναι η αύπνία, η ανησυχία και η εκτακτοσυστολική αρρυθμία, αλλά η σημαντικότερη όλων και αυτή που περιορίζει τη χρήση τους είναι ο εθισμός που προκαλούν<sup>(15)</sup>.

## 2. Εντοπισμένο οίδημα

Είναι το οίδημα που προκύπτει από τη συσσώρευση υγρών σε συγκεκριμένο ανατομικό σημείο και είναι κατά κανόνα ετερόπλευρο. Στην καθημερινή ιατρική πράξη, αναφέρεται μάλλον ως σημείο ή σύμπτωμα νόσου, παρά ως ξεχωριστή διαταραχή. Η έρευνα στη βιβλιογραφία ανέδειξε ότι δεν υπάρχει συστηματική καταγραφή του εντοπισμένου οιδήματος, ως ανεξάρτητης οντότητας, ούτε στα κλασικά συγγράμματα, ούτε στο διαδίκτυο. Η φράση εντοπισμένο οίδημα μπορεί να αναφέρεται στο οίδημα της αρθρίτιδας μιας άρθρωσης, έως το εγκεφαλικό οίδημα.

Γενικά το εντοπισμένο οίδημα παράγεται κυρίως με δύο μηχανισμούς, την αυξημένη διαβατότητα των τριχοειδών και την φλεβική ή λεμφική απόφραξη.

Η πιο εκτεταμένη ταξινόμηση του εντοπισμένου οιδήματος αναλόγως της αιτίας πρόκλησής του υπάρχει στην ιστοσελίδα <http://www.frnотеbook.com/renal/Edema/LclzdEdm.htm> από όπου και η τροποποιημένη συνοπτική **εικόνα 4**.

### ***I. Αίτια ετερόπλευρου ή ασύμμετρου οιδήματος κάτω άκρων***

#### **A. Οξύ (ιστορικό έως 3 ημέρες)**

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση  
Κυτταρίτιδα  
Τοπικό τραύμα

#### **B. Χρόνιο**

Φλεβική ανεπάρκεια  
Κύστη Baker's  
Λεμφοίδημα

### ***II. Αίτια (λοιμώδη ή φλεγμονώδη)***

Κυτταρίτιδα  
Ερυσίπελας  
Ουρική αρθρίτιδα  
Αεριογόνος γάγγραινα  
Οστεομυελίτιδα  
Αγγειοοίδημα

**III. Αίτια (φλεβική απόφραξη)**

Θρομβοφλεβίτιδα  
Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση  
Νεοπλάσματα (λεμφώματα ελάσσονος πυέλου)  
Φλεβική ανεπάρκεια  
May-Thurner σύνδρομο (πίεση της αριστεράς λαγόνιας φλέβας από την αριστερά λαγόνιο αρτηρία)  
Στενός ρουχισμός

**IV. Αίτια (λεμφική απόφραξη)**

Φιλαρίαση  
Κυτταρίτιδα  
Νεοπλάσματα  
Χειρουργικές επεμβάσεις  
Νόσος Milroy's  
Υποθυρεοειδισμός

**V. Αίτια (τοπικό τραύμα ή βλάβη)**

Κάταγμα  
Τσίμπημα εντόμου  
Δάγκωμα φιδιού  
Ηλιακό έγκαυμα  
Έγκαυμα

**VI. Αίτια (φάρμακα)**

Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου  
Μινοξιδίλη  
Οιστρογόνα  
ΜΣΑΦ

**VII. Αίτια (αυξημένη διαβατότητα αγγείων)**

Σήψη  
Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS)  
Ασκίτης  
Θεραπεία με ιντερλευκίνη-2  
Ιδιοπαθής τριχοειδική διαφυγή

---

**Εικόνα 4: Κυριότερες αιτίες εντοπισμένου οιδήματος**

Η κλινική εικόνα του εντοπισμένου οιδήματος εξαρτάται από τον αιτιολογικό παράγοντα που το προκάλεσε και η διάγνωση θα βασιστεί στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τον στοχευμένο εργαστηριακό έλεγχο.

Στη διαφορική διάγνωση είναι σημαντικό να αποκλειστεί το ενδεχόμενο τοπικό οίδημα, να αποτελεί εκδήλωση μιας συστηματικής νόσου, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, τα νεφρικά νοσήματα και η ηπατική ανεπάρκεια, όπου ο παθογενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  και τις διαταραχές υδραυλικής και ογκοτικής πίεσης των τριχοειδών και συνεπώς απαιτείται η χρήση διουρητικών. Στις περιπτώσεις τοπικού οιδήματος, όπως λ.χ. στο λεμφοίδημα από απόφραξη των λεμφικών αγγείων ή μυξοίδημα, δεν πρέπει να χορηγούνται διουρητικά.

### 3. Βιβλιογραφία

1. Thorn G. Approach to the patient with “idiopathic edema” or “periodic swelling. *JAMA* 1968; 206: 333-338.
2. Dunnigan MG. Recognition and management of the fluid retention (idiopathic or cyclical oedema) and premenstrual syndromes. In: McNaughton MC, eds. *Medical Gynaecology*. Edinburgh, Blackwell Scientific, 1985: 27-55.
3. Dunnigan MG, Hendson JB, Hole D, Pelosi AJ. Unexplained swelling symptoms (idiopathic oedema) comprise one component of a common polysymptomatic syndrome. *Q J Med* 2004; 97: 755-764.
4. Edwards OM, Bayliss RIS. Idiopathic oedema of women. *Q J Med* 1976; 45:125-144.
5. Kay A, Davis C. idiopathic edema. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(3): 405-423.
6. Dunnigan MG. Management of fluid retention syndrome in women, hospital update: 1990: 653-662.
7. Zamanu GKMS, Hossain A, Mondol BA, et al. Fluid retention syndrome (FRS) - A review. *J Dhaka Med Coll* 2011; 20(1): 97-108.
8. McKendry JB. Idiopathic edema. *Can Nurse* 1973; 69: 41-43.
9. Ramanathan M. Idiopathic oedema: A lesson in differential diagnosis. *Med J Malaysia* 1994; 49:285-288.
10. Powell AA, Armstrong MA. Peripheral edema. *Am Family Physician* 1997; 55: 1721-1726.
11. Ciocon J, Fernandez B, Ciocon D. Leg edema: Clinical clues to the differential diagnosis. *Geriatrics* 1993; 48: 34-45.
12. Peloski AJ, Czapla K, Duncan A, et al. The role of diuretics in the aetiology of idiopathic oedema. *Q J Med* 1995; 88: 49-54.
13. Suzuki H, Fujimaki M, Nkane H, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor captopril, on orthostatic sodium and water retention in patients with idiopathic edema. *Nephron* 1985; 39: 244-249.
14. Dent RG, Edwards OM. Idiopathic oedema: A study of the effects of bromocriptine. *Clin Endocrinol* 1979; 11: 75-80.
15. Edwards BD, Hudson WA. A novel treatment for idiopathic oedema of women. *Nephron* 1991; 58: 369-370.

## Ερωτήσεις

### 1. Το ανεξήγητο οίδημα εμφανίζεται κατά κανόνα:

- α) Μετά την εμμηνόπαυση;
- β) Κατά τη φάση της εμμήνου ρύσης;
- γ) Σε ηλικιωμένες γυναίκες;
- δ) Μετά τη δεύτερη 10ετία της ζωής;

### 2) Το ανεξήγητο οίδημα μπορεί να προκαλέσει:

- α) Πνευμονικό οίδημα;
- β) Διόγκωση σφαγίτιδων;
- γ) Πρωινή κεφαλαλγία;

### 3) Στην όρθια στάση του σώματος το ανεξήγητο οίδημα προκαλεί:

- α) Ολιγουρία;
- β) Πολυουρία;
- γ) Ακράτεια ούρων;
- δ) Διάρροια;

### 4) Η θεραπεία του ανεξήγητου οιδήματος αρχίζει με:

- α) Περιορισμό πρόσληψης υγρών;
- β) Μεγάλη δόση διουρητικών;
- γ) Δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και  $\text{Na}^+$ ;
- δ) Σπειρονολακτόνη;

### 5) Το εντοπισμένο οίδημα αντιμετωπίζεται με διουρητικά:

- α) Σωστό;
- β) Λάθος;

## Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. γ
- 3. α
- 4. γ
- 5. β



**Στρογγυλό τραπέζι III: Διαταραχές ισοζυγίου του ύδατος  
σε ποικίλες καταστάσεις-I**

**Προεδρείο: Φανή Παπουλίδου, Φωτεινή Χρηστίδου**

Ισοζύγιο νατρίου και ύδατος σε απρόσφορη έκκριση ADH  
(διάγνωση και θεραπεία της υπονατριαιμίας)

**Αναστασία Γεωργουλίδου**

Υπονατριαιμία σε νευρολογικούς και νευροχειρουργικούς ασθενείς  
(εκτός SIADH)

**Σπύρος Μιχαήλ**

Διάγνωση και θεραπεία της υπονατριαιμίας των καρκινοπαθών

**Ελένη Μάνου**

Υπονατριαιμία σε προχωρημένη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια

**Νικόλαος Καπλάνης**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Νικόλαος Αφεντάκης**

## Ισοζύγιο νατρίου και ύδατος σε απρόσφορη έκκριση ADH (διάγνωση και θεραπεία της υπονατριαιμίας)

**Γεωργουλίδου Αναστασία**

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β', Νεφρολογικό Τμήμα ΓΝ Κομοτηνής

### **Κύρια σημεία**

- Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH είναι η συχνότερη αιτία ευογκαιμικής υπονατριαιμίας
- Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού
- Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH διαπιστώνεται σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις
- Υπάρχουν τέσσερις διαφορετικοί τύποι απελευθέρωσης της ADH
- Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υποωσμωτική υπονατριαιμία σε ευογκαιμικούς ασθενείς χωρίς οίδημα, με αυξημένη ωσμωτικότητα ούρων και με αύξηση του  $\text{Na}^+$  των ούρων
- Στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH συχνά παρατηρείται υποουριχαιμία
- Σε ορισμένες περιπτώσεις η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας αποτελεί την οριστική θεραπεία της υπονατριαιμίας του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH
- Ο περιορισμός ύδατος είναι η θεραπεία πρώτης επιλογής σε ασθενείς με χρόνια ασυμπτωματική υπονατριαιμία
- Σε οξεία συμπτωματική υπονατριαιμία χορηγείται υπέρτονο διάλυμα  $\text{NaCl}$  (3%) μαζί με διουρητικό της αγκύλης
- Οι βαππάνες είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αντιδιουρητικής ορμόνης

### **1. Εισαγωγή**

Η ευογκαιμική υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή των νοσηλευόμενων ασθενών καθώς εμφανίζεται περίπου στο 35% των περιπτώσεων. Διαπιστώνεται αύξηση του ολικού  $\text{H}_2\text{O}$  του οργανισμού χωρίς σημαντική μεταβολή στο ολικό του  $\text{Na}^+$ , ενώ στην κλινική πράξη ο εξωκυττάριος όγκος φαίνεται φυσιολογικός και οι ασθενείς δεν εμφανίζουν οίδημα. Μπορεί να προκύψει, όταν η πρόσληψη του  $\text{H}_2\text{O}$  ξεπεράσει την απεκκριτική ικανότητα των νεφρών, καθώς οφείλεται σε διατα-

ραχή της νεφρικής απέκκρισης του  $H_2O$  και σε διέγερση της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) από παράγοντες ανεξάρτητους από την ωσμωτική πίεση (ΩΠ) του ορού. Η συχνότερη αιτία της είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH<sup>(1,2)</sup>.

Σε ασθενείς με υποωσμωτική υπονατρίαμια (ΩΠ ορού μικρότερη από 275 mOsm/kg  $H_2O$ ) αναστέλλεται φυσιολογικά η έκκριση της ADH, με αποτέλεσμα να αποβάλλονται μεγάλες ποσότητες ούρων, με χαμηλή περιεκτικότητα σε  $Na^+$ . Ο όρος απρόσφορη ή ακατάλληλη έκκριση υποδηλώνει την υπερβολική έκκριση της ADH παρά την ύπαρξη υποωσμωτικής υπονατρίαμιας. Η πρώτη περιγραφή του συνδρόμου έγινε από τους Leaf και Mambly<sup>(3,4)</sup>, ενώ το 1957 ο Schwartz διαπίστωσε την ύπαρξη αυξημένης αντιδιούρησης σε ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο πνεύμονα<sup>(5,6)</sup>. Αργότερα ανακαλύφθηκε η υπεύθυνη για την αντιδιούρηση ορμόνη αργινίνη βαζοπρεσσίνη ή αντιδιουρητική ορμόνη. Ανάλογα με την υποκείμενη παθοφυσιολογία του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH παρατηρούνται τέσσερις τύποι απελευθέρωσης της ADH, που θα αναλυθούν παρακάτω.

Το συγκεκριμένο σύνδρομο είναι συχνή διαταραχή, διαπιστώνεται σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις και αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού των υπόλοιπων αιτίων υπονατρίαμιας. Χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική απελευθέρωση της ADH, η οποία προκαλεί κατακράτηση  $H_2O$ , αραιώση του ορού με υπονατρίαμια και υποωσμωτικότητα, ενώ δεν παρατηρείται οίδημα. Μετά την εγκατάσταση της υπονατρίαμιας η διαστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών διεγείρει τη νατριούρηση, έτσι ώστε η αύξηση του  $Na^+$  των ούρων να ξεπερνά παροδικά αυτό που προσλαμβάνεται. Παράλληλα αυξάνεται η ωσμωτικότητα των ούρων, οπότε απεκκρίνονται συμπυκνωμένα ούρα<sup>(7)</sup>.

## 2. Φυσιολογία της ADH και παθοφυσιολογία του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH

**Αντιδιουρητική ορμόνη** Η ADH είναι η σημαντικότερη ορμόνη, που σχετίζεται με το ισοζύγιο του  $H_2O$ . Αποτελεί ένα μικρό πεπτιδίο, το οποίο παράγεται από τον παρακοιλιακό και υπεροπτικό πυρήνα του υποθαλάμου και εκκρίνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Δρα στα αθροιστικά σωληνάρια του νεφρώνα και καθώς αυξάνει τη διαπερατότητα των σωληναρίων στο  $H_2O$ , επιτρέπει την επαναρρόφησή του, επιτυγχάνοντας

τη συμπύκνωση των ούρων. Η κινητήρια δύναμη είναι η διαφορά της ΩΠ μεταξύ σωληναρίων και διαμέσου χώρου και δεν εξαρτάται από τα επίπεδα της ADH. Η αντιδιουρητική δράση της ADH είναι αποτέλεσμα της επίδρασης στα θεμέλια κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων, όπου συνδέεται με τους  $V_2$  υποδοχείς (Vasopressin 2), που βρίσκονται στη βασικοπλάγια μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων. Με τη βοήθεια της αδενυλικυκλάσης και της αυξημένης ωσμωτικότητας του διαμέσου χώρου, προκαλείται μετακίνηση των διαύλων ύδατος. Ειδικότερα η υδατοπορίνη-2 (ΥΔΠ-2) μετατοπίζεται στην αυλική μεμβράνη των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων, προάγοντας την επαναρρόφηση  $H_2O$ <sup>(8)</sup>. Επιπλέον, η ADH αυξάνει τη διαπερατότητα του τελικού τμήματος των έσω μυελωδών αθροιστικών σωληναριακών κυττάρων στην ουρία.

**Ταξινόμηση συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH** Οι μελέτες σχετικά με το σύνδρομο ανέδειξαν, ότι δεν οφείλεται αποκλειστικά στην ADH, αλλά και σε άλλες παραμέτρους, όπως σε μεταλλάξεις στο επίπεδο των  $V_2$  υποδοχέων στο νεφρικό σωληνάριο. Άρα, η ADH δεν είναι πάντοτε αυξημένη, αλλά αντίθετα μπορεί να βρεθεί και ελαττωμένη σε επίπεδα όμως, που δεν συνάδουν με τα αντίστοιχα επίπεδα  $Na^+$  στον ορό, όπως διαπιστώνεται στις περιπτώσεις επανατοποθέτησης του ωσμωστάτη. Έτσι, έχει πλέον προταθεί ο όρος σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης<sup>(9)</sup>.

Στις αρχές της 10ετίας του '80, οι Zerbe και συν. χρησιμοποιώντας RIA για τον προσδιορισμό της ADH σε σχέση με την ΩΠ του ορού, διέκριναν τέσσερις διαφορετικούς τύπους απελευθέρωσης της ADH ανάλογα με την υποκείμενη παθοφυσιολογία του συνδρόμου<sup>(10,11,12)</sup>: α) στον τύπο Α παρατηρείται αυτόνομη έκκρισή της ανεξάρτητα από την ΩΠ του ορού και διαπιστώνεται συχνά σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο, καθώς πολλοί όγκοι παράγουν και εκκρίνουν ADH, β) ο τύπος Β χαρακτηρίζεται από επανατοποθέτηση ή επαναρρύθμιση του ωσμωστάτη. Η έκκριση της ADH σχετίζεται με την ΩΠ του ορού, έτσι ώστε όταν χορηγείται φορτίο  $H_2O$  οι ασθενείς να εμφανίζουν υδατική διούρηση, αλλά η αποβολή υπότονων ούρων διακόπτεται πριν το  $Na^+$  του ορού ανέβει σε φυσιολογικές τιμές. Σ' αυτή την περίπτωση το  $Na^+$  στον ορό είναι σχετικά σταθερό (125-130 mEq/L), τα ούρα έχουν ανάλογη αραίωση μετά από φόρτιση με  $H_2O$  και δεν εγκαθίσταται προοδευτική υπονατριαιμία, γ) ο τύπος Γ χαρακτηρίζεται από εκλεκτική διαταραχή, κατά την οποία παρά τη μείωση της ωσμωτικότητας δεν καταστέλλεται η έκκριση της ADH και τέλος δ) στον τύπο Δ διαπιστώνεται

φυσιολογική έκκριση της ADH και ευθύνεται, είτε η αυξημένη ευαισθησία στην ADH, είτε κάποιος άλλος αντιδιουρητικός παράγοντας. Εμφανίζεται στο 10% των περιπτώσεων και ως υπεύθυνος μηχανισμός θεωρείται η ύπαρξη μετάλλαξης στη λειτουργία του υποδοχέα της ADH<sup>(13)</sup>.

### 3. Αίτια

Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH οφείλεται σε διάφορα αίτια:

#### α) Κακοήθειες

- Βρογχογενής καρκίνος πνεύμονα σε ποσοστό 80%, θύμωμα, μεσοθηλίωμα, καρκίνος στοματοφάρυγγα, στομάχου, 12/δακτύλου, παγκρέατος, προστάτη, ουροδόχου κύστεως, λεμφώματα, λευχαιμίες, σάρκωμα Ewing. Διαπιστώνεται έκτοπη παραγωγή της ADH. Ανεξήγητη και επίμονη υπονατρία με χαρακτηριστικά του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH θέτει την υπόνοια υποκείμενης κακοήθειας.

#### β) Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

- Κρανιακές κακώσεις
- Χωροκατακτητικές εξεργασίες (όγκοι, εγκεφαλικό απόστημα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα)
- Φλεγμονώδη και απομυελινωτικά νοσήματα (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, βλάβες νωτιαίου μυελού, πολλαπλή σκλήρυνση)
- ΑΕΕ (θρόμβωση, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υπαραχνοειδής αιμορραγία)

#### γ) Αναπνευστικά νοσήματα

- Ιογενείς και βακτηριακές πνευμονίες
- Πνευμονικό απόστημα
- Φυματίωση
- Ασπεργίλλωση
- Αερισμός με θετική πίεση
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Κυστική ίνωση

#### δ) Η ιδιοπαθής μορφή παρατηρείται συχνά στους ηλικιωμένους<sup>(14)</sup>

ε) Φάρμακα

- Ανάλογα της ADH (δεσμοπρεσσίνη και ωκυτοκίνη)
- Ουσίες που αυξάνουν την απελευθέρωση της ADH (χλωροπροπαμίδη, καρβαμαζεπίνη, βινκριστίνη, νικοτίνη, ψυχοτρόπα, οπιούχα)
- Ουσίες που ενισχύουν τη δράση της ADH (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ακεταμινοφαίνη, κυκλοφωσφαμίδη και χλωροπροπαμίδη)

στ) AIDS (το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH διαπιστώνεται σε περίπου 40% των ασθενών και οφείλεται σε ευκαιριακές λοιμώξεις ή μη-νιγγίτιδα)

ζ) Χειρουργικές επεμβάσεις: Το σύνδρομο διαπιστώνεται συχνά σε ασθενείς μετά από μεγάλη χειρουργική επέμβαση και αναισθησία και διατηρείται για δύο έως πέντε ημέρες. Οφείλεται σε μη ωσμωτική απελευθέρωση της ADH εξαιτίας υποξίας, πόνου, ναυτίας, υπότασης, χορήγησης ναρκωτικών φαρμάκων και υποογκαιμίας.

#### 4. Διάγνωση

Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH είναι διάγνωση εξ αποκλεισμού, επομένως οι ασθενείς πρέπει να έχουν φυσιολογική επινεφριδιακή, θυρεοειδική, υποφυσιακή λειτουργία, χωρίς νεφρική, καρδιακή και ηπατική βλάβη, ενώ πρέπει να αποκλείεται και η ενδεχόμενη πρόσφατη λήψη διουρητικών. Το 1967 οι Bartter και Schwartz ανακοίνωσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου, τα οποία μετά από τροποποιήσεις διακρίνονται σε βασικά και συμπληρωματικά κριτήρια, όπως φαίνεται στην **εικόνα 1**<sup>(15)</sup>.

<b>Διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης</b>
<b>Βασικά διαγνωστικά κριτήρια</b>
Μειωμένη δραστική ωσμωτικότητα εξωκυττάριου υγρού (<270 mOsm/kg H <sub>2</sub> O) Απρόσφορη συμπίκνωση των ούρων (ΩΠ ούρων >100 mOsm/kg H <sub>2</sub> O) Κλινική ευογκαιμία Υψηλή συγκέντρωση Na <sup>+</sup> των ούρων (>40 mEq/L) υπό κανονικές συνθήκες πρόσληψης νερού και άλατος Απουσία επινεφριδιακής, θυρεοειδικής, υποφυσιακής ή νεφρικής βλάβης ή πρόσφατης λήψης διουρητικών φαρμάκων

<b>Συμπληρωματικά κριτήρια</b>
<p>Διαταραγμένη δοκιμασία φόρτισης με νερό (αδυναμία αποβολής τουλάχιστον του 90% της φόρτισης με 20 mg/kgΣΒ νερού σε τέσσερις ώρες ή/και αδυναμία αραίωσης των ούρων με ωσμωτικότητα &lt;100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O)</p> <p>Επίπεδα της ADH στον ορό δυσανάλογα αυξημένα σε σχέση με την ωσμωτικότητα ορού</p> <p>Μη σημαντική διόρθωση του Na<sup>+</sup> του ορού με την έκπτυξη του όγκου, αλλά βελτίωση μετά τον περιορισμό ύδατος</p>

**Εικόνα 1:** Διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH

Στο συγκεκριμένο σύνδρομο η απρόσφορη έκκριση της ADH αυξάνει την επαναρρόφηση H<sub>2</sub>O και η ποσότητα νερού που λαμβάνεται ή χορηγείται κατακρατείται, οπότε προκύπτει αραίωση του ορού, υπονατριαιμία και υποωσμωτικότητα με ΩΠ ορού μικρότερη από 270 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Μετά την εγκατάσταση της υπονατριαιμίας η διαστολή του εξωκυττάριου χώρου διεγείρει τη νατριούρηση. Χαρακτηριστικό εύρημα είναι η παράδοξα αυξημένη συγκέντρωση Na<sup>+</sup> των ούρων (πάνω από 40 mEq/L), όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε κανονικές συνθήκες πρόσληψης νερού και άλατος. Ωστόσο, όταν ακολουθούν δίαιτα μειωμένης περιεκτικότητας σε Na<sup>+</sup> μπορεί να διαπιστωθεί χαμηλή συγκέντρωση Na<sup>+</sup> των ούρων. Η χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl επιβεβαιώνει τη διάγνωση του συνδρόμου, καθώς η επιπλέον αύξηση του εξωκυττάριου χώρου αυξάνει ακόμη περισσότερο το Na<sup>+</sup> των ούρων, το οποίο μπορεί να ξεπεράσει τα 100 mEq/L. Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε κάθε περίπτωση συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH, ο σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση της υπονατριαιμίας είναι η ποσότητα νερού που λαμβάνεται ή χορηγείται. Άρα, ο περιορισμός του H<sub>2</sub>O δεν θα προκαλέσει κατακράτηση ύδατος με απώλεια Na<sup>+</sup> στα ούρα, με αποτέλεσμα η μη φυσιολογική έκκριση της ADH να μην επιδράσει στη συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> στον ορό<sup>(16,17,18)</sup>.

Επιπλέον, οι ασθενείς εμφανίζουν απρόσφορη συμπίκνωση των ούρων με ΩΠ ούρων παράδοξα μεγαλύτερη από 200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Το ειδικό βάρος των ούρων είναι αυξημένο και οφείλεται στη μεγάλη περιεκτικότητα σε Na<sup>+</sup> και στη μειωμένη αποβολή του H<sub>2</sub>O. Στην κλινική πράξη σπάνια χρειάζεται η μέτρηση της ADH του ορού, καθώς μία αυξημένη ωσμωτικότητα των ούρων μεγαλύτερη από 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O είναι ενδεικτική για την παρουσία της ορμόνης στην κυκλοφορία, ενώ σε απουσία της ADH διαπιστώνεται ωσμωτικότητα ούρων μικρότερη από 100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Ωσμωτικότητα ούρων από 100- 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O μπορεί να εμφανιστεί επί παρουσίας ή απουσίας της ορμόνης.

Η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό είναι ελαττωμένη σε επίπεδα κάτω από 4 mg/dl, επειδή αυξάνεται η κλασματική απέκκρισή του στα ούρα<sup>(19,20)</sup>. Παρατηρείται συχνά σε ποσοστό περίπου 70% των ασθενών με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH και χρησιμοποιείται στη διαφορική διάγνωση απ' όσους ασθενείς λαμβάνουν διουρητικά. Οι Fenske και συν. ανέδειξαν τη διαγνωστική αξία της κλασματικής απέκκρισης του ουρικού στα ούρα, μελετώντας ομάδες ασθενών με το συγκεκριμένο σύνδρομο ή με απουσία του και λήψη διουρητικών<sup>(21)</sup>.

Πρέπει να τονιστεί, ότι στους συγκεκριμένους ασθενείς κλινικά δεν διαπιστώνεται οίδημα, καθώς ο εξωκυττάριος χώρος φαίνεται φυσιολογικός. Αυτό οφείλεται στην ενεργοποίηση των ογκοϋποδοχέων και στην αυξημένη απελευθέρωση του νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP)<sup>(22)</sup>, που προκαλούν αύξηση της αποβολής του Na<sup>+</sup> στα ούρα.

Σε ασθενείς με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH η κατακράτηση H<sub>2</sub>O δεν μειώνει τη συγκέντρωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, οπότε διατηρείται η οξεοβασική ισορροπία. Οφείλεται στη μετακίνηση H<sup>+</sup> προς τον ενδοκυττάριο χώρο, που προκύπτει σε ανταλλαγή με Na<sup>+</sup>, αλλά και στην αύξηση της νεφρικής αποβολής H<sup>+</sup>. Αντίθετα, το χάσμα ανιόντων μειώνεται ανάλογα με το βαθμό αραίωσης, επειδή μειώνονται οι συγκεντρώσεις Na<sup>+</sup> και Cl<sup>-</sup> στον ορό<sup>(23)</sup>.

Δεν παρατηρείται υποκαλιμία από αραίωση, καθώς διατηρείται η ηλεκτροχημική διαφορά, με μετακίνηση του K<sup>+</sup> από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο και παράλληλη ενδοκυττάρια είσοδο των H<sup>+</sup>. Έτσι, το K<sup>+</sup> του ορού διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ αυξάνεται η νεφρική αποβολή του. Επιπλέον, διαπιστώνονται χαμηλά επίπεδα ουρίας και Cl<sup>-</sup> στον ορό, με αυξημένη κλασματική απέκκριση της ουρίας στα ούρα.

Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH πρέπει να περιλαμβάνει και το σπάνιο σύνδρομο της κεντρικής αιτιολογίας απώλειας άλατος, στο οποίο επίσης διαπιστώνεται απρόσφορα αυξημένη συγκέντρωση Na<sup>+</sup> στα ούρα, με αυξημένη ωσμωτικότητα ούρων, ενώ υπάρχει υπογκαιμία. Περιγράφηκε σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία και μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις και έχει άγνωστη αιτιολογία. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, αν και θεωρείται ότι ενδεχόμενα οφείλεται σε απελευθέρωση αυξημένης ποσότητας ANP, που προκαλεί αυξημένη απώλεια Na<sup>+</sup> στα ούρα, με συνέπεια την υπογκαι-



μία, η οποία διεγείρει την απελευθέρωση της ADH. Οι δύο καταστάσεις χρειάζονται διαφορετική αντιμετώπιση, καθώς στην κεντρικής αιτιολογίας απώλεια άλατος είναι απαραίτητη η αντιμετώπιση της υπογκαιμίας με χορήγηση ισότονων διαλυμάτων NaCl. Συνήθως πρόκειται για μία παροδική κατάσταση και καθώς διαρκεί λίγες μόνο ημέρες, δεν χρειάζεται μακρόχρονη θεραπεία<sup>(24)</sup>.

## 5. Θεραπεία

Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας καθορίζεται από τη διάρκεια εμφάνισής της και από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Στους ασθενείς με υποωσμωτικότητα οι σημαντικοί θεραπευτικοί στόχοι είναι: α) η αποφυγή επιδείνωσης της υπονατριαιμίας, β) η ανακούφιση των συμπτωμάτων με μερική διόρθωσή της, γ) η αποφυγή της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης, που προκύπτει ως θεραπευτική επιπλοκή μετά από γρήγορη αποκατάσταση της υπονατριαιμίας και δ) η αντιμετώπιση των αναστρέψιμων αιτίων κατακράτησης του H<sub>2</sub>O. Οι βασικές προτεραιότητες στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας είναι η αύξηση του Na<sup>+</sup> του ορού σε ασφαλή επίπεδα και η αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου.

Στους ασθενείς με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH η θεραπεία της υπονατριαιμίας περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των αναστρέψιμων αιτίων, καθώς επίσης έμμεσα και άμεσα θεραπευτικά μέτρα, τα οποία προκαλούν αύξηση και διατήρηση του Na<sup>+</sup> του ορού. Επιπλέον, η επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου εξαρτάται από τη διάρκεια εμφάνισης της υπονατριαιμίας και από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων<sup>(25)</sup>. Πρέπει να σημειωθεί, ότι όταν οφείλεται σε επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη, δεν είναι απαραίτητη η διόρθωση της υπονατριαιμίας.

**Αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου** Ορισμένες αιτίες του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά, με αποτέλεσμα την οριστική θεραπεία της υπονατριαιμίας. Σ' αυτές περιλαμβάνονται η θεραπεία της μηνιγγίτιδας, της πνευμονίας από *Legionella*, της φυματίωσης και η διακοπή ορισμένων φαρμάκων, όπως η χλωροπροπαμίδη.

**Περιορισμός υγρών** Ο περιορισμός των υγρών είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια ασυμπτωματική υπονατριαιμία. Η συγκεκριμένη προσέγγιση είναι συνήθως επιτυχής, όταν οι ασθενείς συμ-

μορφώνονται με τις οδηγίες. Περιλαμβάνει έναν υπολογισμό των υγρών, τα οποία αφού περιοριστούν θα διατηρήσουν μία συγκεκριμένη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στον ορό, ενώ παράλληλα διατηρείται η πρόσληψη άλατος. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{K}^+$  των ούρων των ασθενών μπορεί να υποδείξει το βαθμό περιορισμού του νερού<sup>(26)</sup>. Ο περιορισμός των υγρών δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH από υπαραχνοειδή αιμορραγία.

**Υπέρτονο διάλυμα NaCl** Το υπέρτονο διάλυμα NaCl (3%) σε συνδυασμό με την ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικού της αγκύλης, χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH και οξεία ή χρόνια συμπτωματική υπονατριαιμία<sup>(27,28)</sup>. Η οξεία συμπτωματική υπονατριαιμία προκύπτει μέσα σε 48 ώρες, εμφανίζεται με σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις και χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση, γιατί υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης οξέος εγκεφαλικού οιδήματος. Η διόρθωση μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl (3%) σε ρυθμό 1-2 ml/kgΣΒ ανά ώρα, μαζί με διουρητικό της αγκύλης, ενώ προτείνεται ο ρυθμός διόρθωσης του  $\text{Na}^+$  κατά 1-2 mEq/L/ώρα για 3-4 ώρες, μέχρι τη βελτίωση των συμπτωμάτων<sup>(29)</sup>. Τονίζεται, ότι το  $\text{Na}^+$  του ορού δεν πρέπει να αυξάνεται πάνω από 10 mEq/L το πρώτο 24ωρο ή περισσότερο από 18 mEq/l τις πρώτες 48 ώρες. Στη χρόνια συμπτωματική υπονατριαιμία με χρονική διάρκεια μεγαλύτερη από 48 ώρες, που εκδηλώνεται με νευρολογικά συμπτώματα, όπως σπασμοί, χορηγείται υπέρτονο διάλυμα NaCl μαζί με διουρητικό της αγκύλης, ενώ προτείνεται ρυθμός διόρθωσης του  $\text{Na}^+$  όχι >0,5 mEq/L/ώρα ή <8-10 mEq/L/24ωρο<sup>(30)</sup>. Το  $\text{Na}^+$  του ορού δεν πρέπει να αυξάνεται πάνω από 18 mEq/l τις πρώτες 48 ώρες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υπέρτονο διάλυμα πρέπει να ελέγχονται τακτικά οι ηλεκτρολύτες του ορού, καθώς και οι μεταβολές της αναπνευστικής και νευρολογικής κατάστασης των ασθενών.

**Διουρητικά της αγκύλης** Όταν δεν είναι αποτελεσματικός ο περιορισμός των υγρών, χρησιμοποιούνται ειδικά μέτρα, που αυξάνουν την αποβολή διαλυμένων ουσιών. Τα διουρητικά της αγκύλης, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH προκαλούν αύξηση της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος. Είναι αποτελεσματικά σε δόση 40 mg και ταυτόχρονη πρόσληψη 2-3 g άλατος, ώστε να αποφεύγεται η εμφάνιση υπογκαιμίας<sup>(31)</sup>.

**Χορήγηση ουρίας** Η χορήγηση ουρίας αυξάνει τη ροή των ούρων και

προκαλεί ωσμωτική διούρηση, όταν χορηγείται σε ασθενείς με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH. Έτσι επιτρέπεται μία πιο ελεύθερη πρόσληψη νερού, χωρίς τον κίνδυνο επιδείνωσης της υπονατριαιμίας και χωρίς να μεταβάλλεται η συμπύκνωση των ούρων. Μπορεί να προκαλέσει διόρθωση του  $\text{Na}^+$  κατά 2-3 mEq/L το 24ωρο<sup>(32,33,34)</sup>.

**Δεμεκλοκυκλίνη** Η δεμεκλοκυκλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά στην αντιμετώπιση της χρόνιας υπονατριαιμίας σε ασθενείς με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH<sup>(35,36)</sup>.

**Βαπτάνες** Είναι νεότεροι παράγοντες, που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας ασθενών με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH<sup>(37,38)</sup>. Αποτελούν ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH, οι οποίοι αποκλείουν τη σύνδεση της βαζοπρεσσίνης με τα επιθηλιακά κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων, προκαλώντας αύξηση της αποβολής  $\text{H}_2\text{O}$ , χωρίς να μεταβάλλεται σημαντικά η αποβολή ηλεκτρολυτών. Η κονιβαπτάνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων  $\text{V}_2$  και  $\text{V}_{1a}$  και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβια σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH<sup>(39,40)</sup>. Η τολβαπτάνη αποτελεί ανταγωνιστή των υποδοχέων  $\text{V}_2$ , χορηγείται από το στόμα σε δόση 15-60 mg και είναι διαθέσιμη σε ορισμένες Χώρες<sup>(41,42)</sup>. Όταν χρησιμοποιούνται οι βαπτάνες χρειάζεται τακτική παρακολούθηση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  στον ορό, δεν πρέπει να περιορίζεται η λήψη των υγρών, ενώ έχουν αναφερθεί σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επομένως, η οριστική θεραπεία της υπονατριαιμίας του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH είναι η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας. Στη χρόνια ασυμπτωματική μορφή ο περιορισμός των υγρών κατέχει πρωταρχική θέση και αν δεν αποδώσει, ακολουθεί η χορήγηση φαρμάκων, που αυξάνουν την αποβολή ελεύθερου ύδατος. Τέλος, η οξεία συμπτωματική υπονατριαιμία χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση με υπέρτονο διάλυμα και διουρητικά της αγκύλης.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1): 30-35.
2. Anderson RZ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164-168.
3. Leaf A, Mamby AR. An antidiuretic mechanism not regulated by extracellular fluid tonicity. *J Clin Invest* 1952; 31: 60-71.
4. Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressus is a function of water retention. *J Clin Invest* 1955; 32: 868-878.
5. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. Syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-545.
6. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42 (5): 790-806.
7. Pillai BP, Unnikrishnan AG, Pavithran PV. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Revisiting a classical endocrine disorder. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15(Suppl 3): S208-S215.
8. Nielsen S, Frøkiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82: 205-244.
9. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356 (20): 2064-2072.
10. Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Ann Rev Med* 1980; 31: 315-327.
11. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(Suppl 1): S5-S12.
12. Verbalis JG. Tumoral hyponatremia. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1686-1687.
13. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35 (11): 1495-1499.
14. Miller M. Hyponatremia: Age related risk factors and therapy decisions. *Geriatrics* 1998; 53: 32-33, 37-38, 41-42.

15. Verbalis JG. Hyponatraemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989; 3(2): 499-530.
16. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166 (8): 1056-1062.
17. Hoorn EJ, van der Lubbe N, Zietse R. SIADH and hyponatraemia: why does it matter? *NDT Plus* 2009; 2(Suppl 3): S5-S11.
18. Gross P. Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3 (2): 61-73.
19. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1175-1184.
20. Maesaka JK. An expanded view of SIADH, hyponatremia and hypouricemia. *Clin Nephrol* 1996; 46: 79-83.
21. Fenske W, Störk S, Koschker AC, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2991-2997.
22. Manoogian C, Pandian M, Ehrlich L, Fisher D, Horton R. Plasma atrial natriuretic hormone levels in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 67: 571-575.
23. Decaux G, Schlessler M, Coffernils M, et al. Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clin Nephrol* 1994; 42: 102-108.
24. Peters JP, Welt LG, Sims EA, Orloff J, Needham J. A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950; 63: 57-64.
25. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120(11 Suppl 1): S1-S21.
26. Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S. The urine/plasma electrolyte ratio: a predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci* 2000; 319: 240-244.
27. Berl T, Robertson GL. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, Editor, (ed.), *The Kidney*, Philadelphia, Saunders, 2000; p.p. 866-924.

28. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent over-correction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1110-1117.
29. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589.
30. Ellis SJ. Severe hyponatremia: complications and treatment. *Q J Med* 1995; 88: 905-909.
31. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with furosemide. *N Engl J Med* 1981; 304: 329-330.
32. Decaux G. Long-term treatment of patients with inappropriate secretion of antidiuretic hormone by vasopressin receptor antagonist conivaptan, urea, or furosemide. *Am J Med* 2001; 110: 582-584.
33. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med* 1980; 69 (1): 99-106.
34. Decaux G, Genette F. Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 283: 1081-1083.
35. Cox M, Guzzo J, Morrison G, Singer I. Demeclocycline and therapy of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1977; 86: 113-114.
36. Forrest JN Jr., Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1978; 298 (4): 173-177.
37. Soupart A, Decaux G. Efficacy and tolerance of vaptans compared to urea for longterm treatment of patients with SIADH. A prospective study. *Acta Clin Belgica* 2009; 563: 64-66.
38. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006; 69: 2124-2130.
39. Velez JCQ, Dopson SJ, Sanders DS, Delay TA, Arthur JM. Intravenous conivaptan for the treatment of hyponatremia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in hospitalized patients: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1524-1531.
40. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, et al. Conivaptan Study

Group. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol* 2007; 27: 447-457.

41. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis G, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-712.

42. Schrier RW Gross P, Gheorghiadu M, et al. SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V<sub>2</sub>-receptor antagonist for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112.

## Ερωτήσεις

### 1. Στα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH περιλαμβάνονται:

- α) Υποσμωτικότητα;
- β) Υψηλή συγκέντρωση Na<sup>+</sup> στα ούρα;
- γ) Κλινική ευογκαιμία;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 2. Στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό είναι συνήθως:

- α) Αυξημένα;
- β) Μειωμένα;
- γ) Φυσιολογικά;

### 3. Σε ποιές περιπτώσεις η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH αποτελεί την οριστική θεραπεία της υπονατρηαιμίας;

- α) Διακοπή χλωροπροπαμίδης;
- β) Θεραπεία φυματίωσης;
- γ) Θεραπεία μηνιγγίτιδας;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**4. Η θεραπεία της οξείας συμπτωματικής υπονατριάμιας στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH είναι:**

- α) Χορήγηση υπέρτονου διαλύματος με διουρητικό της αγκύλης;*
- β) Βαπτάνες;*
- γ) Περιορισμός υγρών;*

**5. Η διόρθωση της χρόνιας ασυμπτωματικής υπονατριάμιας του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH πρέπει να γίνεται με:**

- α) Χορήγηση υπέρτονου διαλύματος και διουρητικό της αγκύλης;*
- β) Χορήγηση φυσιολογικού ορού;*
- γ) Περιορισμό των υγρών;*
- δ) Χορήγηση φυσιολογικού ορού και διουρητικό της αγκύλης;*

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. β
- 3. δ
- 4. α
- 5. γ



# Υπονατριαιμία σε νευρολογικούς και νευροχειρουργικούς ασθενείς

**Μιχαήλ Σπύρος**

Νεφρολόγος - Διευθυντής ΕΣΥ

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, «Λαϊκό»

## **Κύρια σημεία**

- Το σύνδρομο απώλειας άλατος εγκεφαλικής αιτιολογίας (*cerebral salt wasting syndrome - CSW*) και το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (*SIADH*) αποτελούν τις συχνότερες αιτίες υπονατριαιμίας σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική νόσο

- Ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός στο *CSW* φαίνεται να είναι η υπερέκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων

- Η διαφορική διάγνωση του *CSW* από το *SIADH* είναι κρίσιμης σημασίας, επειδή οι δύο διαταραχές απαιτούν διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση

- Το *CSW* και το *SIADH* εμφανίζουν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις. Η ακριβής διάγνωση στηρίζεται στη σχολαστική εκτίμηση της κατάστασης του όγκου υγρών του ασθενούς

- Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με *CSW* συνίσταται στην αποκατάσταση του όγκου των υγρών με τη χορήγηση ισότονων (συνήθως) διαλυμάτων  $\text{NaCl}$  και στη μείωση της αποβολής  $\text{Na}^+$  με τη χορήγηση αλατοκορτικοειδών

## **1. Εισαγωγή**

Οι νεφροί και ο εγκέφαλος συμμετέχουν καθοριστικά στη διατήρηση της φυσιολογικής ομοιοστασίας του εξωκυττάριου όγκου υγρών, διαμέσου νευροενδοκρινικής ρύθμισης της ισορροπίας του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος. Συνεπώς οι διαταραχές αυτής της ισορροπίας είναι συχνές σε ασθενείς με νόσους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και επιδρούν αρνητικά στην τελική έκβαση αυτών των ασθενών. Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη και σημαντικότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή και έχει δείχτει ότι παρατείνει τον χρόνο εγκεφαλικής ισχαιμίας και αυξάνει τη θνητότητα<sup>(1)</sup>.

Από παθοφυσιολογικής απόψεως και εξαιρουμένων των κοινών, ιατρογενών και μη αιτιών, το *SIADH* και το *CSW* αποτελούν τις δυο κύριες αιτίες υπονατριαιμίας. Η διαφορική διάγνωση των δύο αυτών καταστάσεων

είναι αφενός μεν δύσκολη, εξαιτίας της επικάλυψης των εργαστηριακών ευρημάτων και της κλινικής σημειολογίας, αφετέρου δε απολύτως κρίσιμη, επειδή η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι διαφορετική.

Στην ανασκόπηση αυτή θα γίνει περιγραφή της επιδημιολογίας, της παθοφυσιολογίας, της διαφορικής διάγνωσης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης του CSW.

## 2. Ορισμός

Το CSW είναι διαταραχή του ισοζυγίου του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος, που συμβαίνει σε ασθενείς με εγκεφαλική νόσο, σε έδαφος φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Χαρακτηρίζεται από υπονατριαιμία συνοδευόμενη από υπογκαιμία και προκαλείται από νατριούρηση<sup>(2)</sup>.

## 3. Ιστορική αναδρομή

Μελέτες σε ασθενείς με εγκεφαλική νόσο και υπονατριαιμία, που δημοσιεύτηκαν τη 10ετία του '50, περιέγραψαν την παρουσία πολυουρίας, υψηλών επιπέδων  $\text{Na}^+$  ούρων και υπογκαιμίας, παρά τη συνοδό υπονατριαιμία και την επαρκή πρόσληψη υγρών. Στο σύνδρομο δόθηκε η ονομασία CSW και θεωρήθηκε ως η κύρια αιτία υπονατριαιμίας σε ασθενείς με νόσο του ΚΝΣ<sup>(2)</sup>. Σύντομα όμως περιγράφηκε ένα νέο σύνδρομο ευογκαιμικής υπονατριαιμίας με φυσιολογικό ρυθμό διούρησης και απρόσφορα υψηλά επίπεδα αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) στο αίμα, σε ασθενή με βρογχογενή καρκίνο<sup>(3)</sup>, το οποίο ονομάστηκε SIADH. Για τα επόμενα 30 έτη όλα τα περιστατικά υπονατριαιμίας σε νευρολογικούς ασθενείς αποδίδονταν σ' αυτό το σύνδρομο. Στις αρχές της 10ετίας του '80 αυτό ανετράπη από αρκετές μελέτες, που περιέγραψαν σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία, ένα σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από μειωμένο όγκο αίματος, νατριούρηση, αρνητικό ισοζύγιο  $\text{Na}^+$  και αυξημένο ρυθμό διούρησης, το οποίο ήταν συμβατό με CSW και όχι με SIADH<sup>(4,5)</sup>. Αυτές και άλλες δημοσιεύσεις έκτοτε οδήγησαν στη σύγχρονη αποδοχή του CSW ως μιας σημαντικής αιτίας υπονατριαιμίας, σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη.

#### 4. Υπονατριαιμία σε ασθενείς με νευρολογικές και νευροχειρουργικές διαταραχές

Υπονατριαιμία οριζόμενη ως  $\text{Na}^+$  ορού χαμηλότερο των 135 mEq/L, συμβαίνει στο 20% περίπου όλων των ενδοноσοκομειακών ασθενών και συνοδεύεται από 50% υψηλότερη θνητότητα, σε σχέση με αυτή των μη υπονατριαιμικών ασθενών<sup>(6)</sup>. Η υπονατριαιμία είναι συχνότερη σε ασθενείς με νόσους του ΚΝΣ, σε σχέση με τον γενικό ενδοноσοκομειακό πληθυσμό και η επίπτωσή της κυμαίνεται από 34-57% σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία από ρήξη εγκεφαλικού ανeurύσματος<sup>(7,8)</sup>, υπερβαίνει το 70% σε ασθενείς με φυματιώδη μηνιγγίτιδα<sup>(9)</sup> και σε ασθενείς μετά διασφηνοειδική χειρουργική εκτομή όγκων της υποφύσεως κυμαίνεται από 25-35%<sup>(10)</sup>. Επίσης έχει περιγραφεί και σε άλλες νόσους ή βλάβες του ΚΝΣ, όπως τραύματα, κακοήθειες, λοιμώξεις και μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις<sup>(2)</sup>. Παρά το γεγονός ότι σε τέτοιους ασθενείς υπονατριαιμία μπορεί να προκληθεί από πολλές αιτίες, όπως χρήση διουρητικών, απώλειες από το πεπτικό σύστημα, χορήγηση υπότονων υγρών, υποφυσική ανεπάρκεια κ.ά, οι δύο κύριοι μηχανισμοί είναι το SIADH και το CSW, που ευθύνονται για το πλείστον των περιπτώσεων.

Το ποσοστό των ασθενών με υπονατριαιμία, που οφείλεται σε CSW είναι σημαντικά μικρότερο αυτού των ασθενών με SIADH, αν και η ακριβής συχνότητα δεν είναι γνωστή. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία από ρήξη εγκεφαλικού ανeurύσματος. Η επίπτωση όμως ποικίλλει ευρέως στις διάφορες μελέτες, κυμαινόμενη από 6,5-75%<sup>(4,5,8)</sup>. Η μεγάλη αυτή διαφορά φαίνεται να οφείλεται στις διαφορετικές μεθόδους εκτίμησης του όγκου των υγρών<sup>(8,11)</sup> και στον τρόπο προσδιορισμού των ελλειμμάτων  $\text{Na}^+$ <sup>(12)</sup>. Το CSW έχει περιγραφεί σε πλήθος άλλων νόσων του ΚΝΣ. Η ακριβής συχνότητά του σε τραυματικές βλάβες του εγκεφάλου είναι άγνωστη, καθώς έχει αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις και σε μικρές σειρές ασθενών, ενώ οι μελέτες με μεγάλο αριθμό περιπτώσεων περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών με τραυματικές βλάβες<sup>(13,14)</sup>. Σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη σε τέτοιους ασθενείς, το ποσοστό αυτών που εμφάνισαν σημαντική νατριούρηση κυμάνθηκε από 5-10%<sup>(15)</sup>. Η υπονατριαιμία που συχνά συνοδεύει τη μηνιγγίτιδα αποδίδεται κυρίως σε SIADH. Σε αρκετές όμως μελέτες αναγνωρίστηκε ένας αριθμός ασθενών με υπονατριαιμία και μέτρια έως βαριά υπογκαιμία, συνδυα-

σμός συμβατός με CSW. Απόδειξη της συσχέτισης μεταξύ μηνιγγίτιδας και CSW είναι η παρατήρηση της δυσμενούς έκβασης παιδιών με μηνιγγίτιδα και υπονατριαιμία, στα οποία η τελευταία αντιμετωπίστηκε με στέρηση υγρών<sup>(16)</sup>. Άλλες καταστάσεις, στις οποίες έχει περιγραφεί νατριούρηση, υπογκαιμία και υπονατριαιμία είναι διασφηνοειδικές επεμβάσεις στην υπόφυση και διάφορες κακοήθειες του εγκεφάλου, όπως αρχέγονοι νευροεκτοδερματικοί όγκοι με ενδοκοιλιακή διασπορά, καρκινωματούδης μηνιγγίτιδα, γλοίωμα και πρωτοπαθές λέμφωμα<sup>(2)</sup>.

## 5. Ανατομικές συσχετίσεις

Η συσχέτιση της ανατομικής εντόπισης των ενδοκρανιακών βλαβών με την εκδήλωση CSW θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην αναγνώριση τμημάτων του ΚΝΣ που ενοχοποιούνται για το CSW. Το τελευταίο έχει περιγραφεί σε ασθενείς με όγκους στο δεξιό οπίσθιο θάλαμο και στο δεξιό βρεγματικό λοβό<sup>(17)</sup>. Άλλες εγκεφαλικές βλάβες με ειδική εντόπιση συνοδεύονται συχνά από νατριούρηση. Πειραματικά προκληθείσα βλάβη στο μυελό προκάλεσε νατριούρηση και πολυουρία<sup>(18)</sup>. Οι περισσότερες αναφορές σχετικά με το CSW αφορούν ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία μετά ρήξη ανευρύσματος, ιδιαίτερα του συμπλέγματος της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, που συχνά συνοδεύεται από βλάβη του υποθαλάμου. Παρόμοια, αρκετές δημοσιεύσεις σε ασθενείς με φυματιώδη μηνιγγίτιδα και CSW εμπλέκουν τον υποθάλαμο. Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα τυπικά εντοπίζεται στις βασικές δεξαμενές, με τη συνοδεύουσα ενδοαρτηρίτιδα να προσβάλλει τα αγγεία που αρδεύουν τον υποθάλαμο και τα βασικά γάγγλια, με συνέπεια ισχαιμία ή και έμφρακτα στις θέσεις αυτές<sup>(19)</sup>.

## 6. Παθοφυσιολογία

Το CSW είναι υποτονική, υπογκαιμική υπονατριαιμία προκαλούμενη από νατριούρηση, σε ασθενείς με εγκεφαλική νόσο. Παρά τη σαφή συσχέτιση της τελευταίας και του CSW, οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της νατριούρησης και της υπονατριαιμίας δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Η διατήρηση της ομοιοστασίας του Na<sup>+</sup> και του ύδατος επιτυγχάνεται διαμέσου πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ αυτόνομου νευρικού συστήματος και ορμονικών παραγόντων, που επιδρούν στους νεφρούς.

Η διάρρηξη των φυσιολογικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ αυτών των συστημάτων μπορεί να προκαλέσει απορρύθμιση της διακίνησης του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος στο επίπεδο του νεφρώνα.

Το CSW, πλην της νατριούρησης, συνοδεύεται από καταστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και από δυσανάλογα υψηλή ωσμωτικότητα ούρων, σχετικά με αυτή του πλάσματος<sup>(20)</sup>. Η καταστολή του RAAS (χαμηλή αλδοστερόνη) εξηγεί τη μη απώλεια  $\text{K}^+$  στα ούρα παρά την αυξημένη προσφορά  $\text{Na}^+$  στον άπω νεφρώνα (το CSW δεν συνοδεύεται από υποκαλιαιμία) και η σχετικά υψηλή ωσμωτικότητα των ούρων, την αδυναμία αραιώσής τους παρά την υποτονικότητα του πλάσματος, γεγονός που ενδεχομένως εξηγεί την υπονατριαιμία. Η καταστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), η υπερέκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων και διάφοροι άλλοι μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την εξήγηση της παθοφυσιολογίας του CSW. Η διαμέσου αυτών των μηχανισμών αυξημένη νεφρική αποβολή  $\text{Na}^+$  προκαλεί μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος, με συνέπεια απελευθέρωση ADH διαμέσου ογκοϋποδοχέων, η οποία τελικά διαταράσσει την αραιωτική ικανότητα των νεφρών. Σε καταστάσεις υπογκαιμίας, όπως το CSW, η απελευθέρωση ADH είναι αναμενόμενη αντίδραση, σε αντίθεση με το SIADH, όπου είναι απρόσφορη, επειδή το τελευταίο συνοδεύεται από ευογκαιμία ή υπερογκαιμία.

### **6.1. Συμπαθητικό νευρικό σύστημα**

Στο CSW τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια αποτελούν μία πιθανή θέση μειωμένης επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$ . Επειδή σ' αυτά τα τμήματα του νεφρώνα επαναρροφάται φυσιολογικά το μέγιστο του διηθούμενου  $\text{Na}^+$ , μικρή μόνο μείωση του ρυθμού επαναρρόφησης, οδηγεί σε μεγάλη προσφορά  $\text{Na}^+$  στον άπω νεφρώνα και αποβολή στα τελικά ούρα. Η καταστολή του ΣΝΣ θα μπορούσε να εξηγήσει αυτή τη διαταραχή στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, επειδή το ΣΝΣ έχει αποδειχτεί ότι επιδρά στη μεταφορά του  $\text{Na}^+$  και του ύδατος σ' αυτά τα τμήματα του νεφρώνα, διαμέσου ποικίλων άμεσων και έμμεσων μηχανισμών<sup>(20)</sup>. Επίσης και επειδή το ΣΝΣ κατέχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης, η μείωση του τόνου του θα μπορούσε να εξηγήσει την αδυναμία αύξησης των επιπέδων της ρενίνης και της αλδοστερόνης παρά την υπογκαιμία, καθώς επίσης και την αύξηση

του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, διαμέσου διαστολής του προσαγωγού αρτηριδίου<sup>(2)</sup>. Η υπόθεση όμως αυτή, δηλαδή η μείωση του τόνου του ΣΝΣ έχει ένα σημαντικό μειονέκτημα. Η οξεία εγκεφαλική βλάβη συνοδεύεται από αύξηση του τόνου του ΣΝΣ κατά τη διάρκεια της άμεσης περιόδου πρόκλησης της βλάβης. Αυτό αποδεικνύεται από διάφορα νευρογενή φαινόμενα, όπως το πνευμονικό οίδημα και η καρδιακή δυσλειτουργία<sup>(21)</sup>. Συνεπώς απομένει να αποδειχτεί εάν οι μεταβολές των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των νεφρών κατά τη διάρκεια οξείας εγκεφαλικής βλάβης ενέχονται στην απώλεια άλατος.

## 6.2. Νατριουρητικά πεπτιδία

Τα νατριουρητικά πεπτιδία είναι μόρια, τα οποία φυσιολογικά ανταγωνίζονται το RAAS, προκαλούν διαστολή των αγγείων και μειώνουν τον τόνο του ΣΝΣ και την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών πεπτιδίων, με συνέπεια την αύξηση της αποβολής του Na<sup>+</sup> σε καταστάσεις υπερογκαιμίας<sup>(2)</sup>. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί 5 νατριουρητικά πεπτιδία: α) το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτιδίο (ANP), που απελευθερώνεται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα των κόλπων και σε ορισμένες περιπτώσεις και από αυτά των κοιλιών, β) το αρχικά στον εγκέφαλο και αργότερα στην καρδιά, κυρίως στις κοιλίες, ταυτοποιηθέν νατριουρητικό πεπτιδίο (BNP), γ) το C-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο (CNP), που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, στους νεφρούς, στον υποθάλαμο και στον τελικό εγκέφαλο, δ) η ουροντιλαντίνη, που φαίνεται να παράγεται στους νεφρούς και ε) το τελευταία ανακαλυφθέν στο δηλητήριο ενός φιδιού της Αφρικής (green mamba) DNP (dendroaspis natriuretic peptide), που παράγεται στους καρδιακούς κόλπους<sup>(22)</sup>.

Η λεπτομερειακή και εκτενής περιγραφή των φυσιολογικών δράσεων καθενός ξεχωριστά από αυτά τα πεπτιδία ξεφεύγει από το σκοπό της ανασκόπησης αυτής, όλα όμως συμμετέχουν καθοριστικά στην καρδιαγγειακή ισορροπία διαμέσου της επίδρασης που ασκούν στον τόνο των αγγείων και στην ομοιοστασία του Na<sup>+</sup> και του ύδατος. Οι σημαντικότερες δράσεις αυτών των πεπτιδίων είναι η χάλαση των λείων μυικών ινών των αγγείων, με συνέπεια τη διαστολή των αρτηριών και φλεβών με πιθανό μηχανισμό την καταστολή του τόνου του ΣΝΣ, η αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης διαμέσου της διαστολής του προσαγωγού αρτηριολίου, η αύξηση

της αποβολής  $\text{Na}^+$  στα ούρα ως συνέπεια της καταστολής του RAAS και της μείωσης, της διαμέσου της αγγειοτενσίνης, επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και η αύξηση της αποβολής ύδατος, ως αποτέλεσμα του ανταγωνισμού που ασκούν στη δράση της ADH στα αθροιστικά σωληνάκια<sup>(23)</sup>. Έχει επίσης δειχτεί η παραγωγή νατριουρητικών πεπτιδίων στη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, όπου πιθανά ασκούν παρακρινική ανασταλτική δράση στη σύνθεση των αλατοκορτικοειδών<sup>(24)</sup>, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει την καταστολή του RAAS στο CSW, παρά τη συνοδό υπογκαιμία. Οι παραπάνω ιδιότητες αυτών των πεπτιδίων εξηγούν τις βασικές διαταραχές του CSW, δηλαδή τη νατριούρηση, τη σχετικά αυξημένη ωσμωτικότητα των ούρων, την υπονατριαιμία, την υπερδιήθηση και τη συχνά παρατηρούμενη πολυουρία, καθώς επίσης την απουσία υποκαλιαιμίας παρά το αυξημένο φορτίο  $\text{Na}^+$ , που φτάνει στον άπω νεφρώνα.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αύξηση των επιπέδων του BNP και παροδική συσχέτιση μεταξύ αυτών και της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία<sup>(25)</sup>, ενώ και άλλα πεπτίδια αυτής της οικογένειας, ιδιαίτερα το ANP, έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια του CSW<sup>(26,27)</sup>. Σε πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρονται ενδείξεις συμμετοχής του νεότερου νατριουρητικού πεπτιδίου, του DNP, ως επιπρόσθετου αιτιολογικού παράγοντα της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία, μετά από ρήξη εγκεφαλικού ανευρύσματος<sup>(28)</sup>. Η διευκρίνιση όμως του ακριβούς ρόλου καθενός από αυτά τα πεπτίδια στην παθοφυσιολογία του CSW απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

Αρκετές υποθετικές εξηγήσεις έχουν δοθεί αναφορικά με το μηχανισμό που προκαλεί αύξηση των επιπέδων στην κυκλοφορία των νατριουρητικών πεπτιδίων κατά τη διάρκεια οξείας εγκεφαλικής βλάβης. Μία λογική υπόθεση είναι ότι η άμεση βλάβη σε φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου, όπου το BNP υπάρχει, οδηγεί σε αθρόα απελευθέρωση της ορμόνης απευθείας στην κυκλοφορία<sup>(2)</sup>. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η παραγωγή και η απελευθέρωση των νατριουρητικών πεπτιδίων από τον υποθάλαμο μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, επειδή η προκαλούμενη νατριούρηση μπορεί να περιορίζει την περαιτέρω αύξησή της<sup>(29)</sup>.

Το μυοκάρδιο έχει επίσης προταθεί ως πηγή αύξησης των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων στο CSW, ως αποτέλεσμα αύξησης του

τόνου του ΣΝΣ, που χαρακτηριστικά συμβαίνει στην οξεία εγκεφαλική βλάβη και μπορεί διαμέσου των κατεχολαμινών να προκαλέσει διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων και απελευθέρωση BNP και ANP<sup>(21,30)</sup>. Ορισμένοι ερευνητές έχουν υποθέσει ότι ακόμη και η υπερογκαιμία από τη χορήγηση υγρών σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση νατριουρητικών πεπτιδίων από το μυοκάρδιο<sup>(31)</sup>.

### **6.3. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί**

Η αδρενομεδουλίνη (AM) είναι ένα πρόσφατα ανακαλυφθέν, αρχικά σε ιστικά παρασκευάσματα φαιοχρωμοκυττώματος και αργότερα στον εγκέφαλο, ενδογενές πεπτιδιο<sup>(32)</sup>, το οποίο εμφανίζει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση και προκαλεί νατριούρηση και αύξηση του ρυθμού διούρησης. Στο πλάσμα ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα AM, που δε σχετίζονται αγγειογραφικά με την παρουσία αγγειόσπασμου, αλλά με τη βαρύτητα της αιμορραγίας και οι συγκεντρώσεις της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό φαίνεται να βαίνουν παράλληλα με την ανάπτυξη υπονατριαιμίας<sup>(33)</sup>. Επίσης πειραματικά έχει παρατηρηθεί μείωση της δραστηριότητας του ΣΝΣ, νατριούρηση και αύξηση του ρυθμού της διούρησης μετά από ένεση AM μέσα στο κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου<sup>(34)</sup>. Σ' ένα πειραματικό μοντέλο σε ποντικούς με υπαραχνοειδή αιμορραγία μετρήθηκαν στο αίμα οι συγκεντρώσεις των ANP, BNP και ADH, ο όγκος των ούρων και η αποβολή του Na<sup>+</sup>, αρκετές φορές μετά την εγκεφαλική βλάβη, με ταυτόχρονη ρύθμιση της χορήγησης υγρών, ώστε να αποφεύγεται η υπερογκαιμία<sup>(35)</sup>. Παρατηρήθηκαν εκδηλώσεις συμβατές με CSW, όπως σημαντική αύξηση του ρυθμού διούρησης και της αποβολής Na<sup>+</sup>, μείωση του σωματικού βάρους και αύξηση του αιματοκρίτη, τα επίπεδα όμως του ANP στο αίμα μειώθηκαν, ενώ αυτά του BNP και της ADH παρέμειναν σταθερά. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ένας νέος, άγνωστος, πιθανά σχετιζόμενος με το DNP μηχανισμός μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια του CSW. Ανεξάρτητα ωστόσο από αυτά τα ευρήματα, το BNP και το ANP συνεχίζουν να θεωρούνται οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες.

## **7. Υπάρχει πράγματι το CSW;**

Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το CSW μπορεί στην πραγματι-



κόητα να μην υπάρχει<sup>(36)</sup>, στηριζόμενοι στο γεγονός ότι ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη μπορεί να αποβάλουν μεγάλο φορτίο  $\text{Na}^+$  ως αποτέλεσμα φυσιολογικής αντίδρασης στη μειωμένη χωρητικότητα των φλεβών, που οφείλεται στην αγγειοσύσπαση την προκαλούμενη από τις κατεχολαμίνες ή στη διαστολή του όγκου από τη χορήγηση υγρών, ιδιαίτερα ισότονων διαλυμάτων  $\text{NaCl}$ . Αυτό όμως δε μπορεί να εξηγήσει την υπογκαιμία, που είναι σταθερή εκδήλωση του CSW και που ουσιαστικά είναι το βασικό διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο μεταξύ CSW και SIADH, το οποίο συνοδεύεται από φυσιολογικό ή ελαφρά αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών<sup>(4,5)</sup>. Φαίνεται συνεπώς ότι το CSW είναι μία διακριτή οντότητα.

## 8. Κλινικές εκδηλώσεις

Η υπονατριαιμία στο CSW χαρακτηριστικά εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 10 ημέρες μετά από οξεία εγκεφαλική βλάβη ή νευροχειρουργική επέμβαση. Σε ορισμένα όμως μεμονωμένα περιστατικά έχει περιγραφεί έναρξη της υπονατριαιμίας αργότερα, όπως ένα μήνα μετά από χειρουργική εξαίρεση αδενώματος της υπόφυσης<sup>(37)</sup>. Κύρια χαρακτηριστικά του CSW είναι η υπογκαιμία, η οποία έχει ως συνέπεια υπόταση, μειωμένη σπαργή του δέρματος, ξηρότητα των βλεννογόνων και αυξημένο αιματοκρίτη. Η υπογκαιμία μπορεί να επιδεινώσει ευθέως την εγκεφαλική παροχή αίματος και η συνοδός υπόταση μπορεί να προκαλέσει αγγειόσπασμο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία. Δεν είναι βέβαιο εάν η υπονατριαιμία αυξάνει αφ' εαυτής τον αγγειόσπασμο, μπορεί όμως να επιδεινώσει το εγκεφαλικό οίδημα και έτσι να συμβάλει στη μείωση του επιπέδου συνείδησης.

## 9. Διάγνωση

Σε κάθε ασθενή με οξεία εγκεφαλική βλάβη, ιδιαίτερα υπαραχνοειδή αιμορραγία ή μετά από νευροχειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, ο οποίος σε διάστημα ολίγων ημερών εμφανίζει υποτονική υπονατριαιμία, νατριούρηση ( $\text{Na}^+$  ούρων  $>40$  mEq/L), δυσανάλογα αυξημένη ωσμωτικότητα ούρων ( $\text{Uosm} >100$  και συνήθως  $>300$  mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ), χαμηλή συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό και συχνά πολυουρία, η διάγνωση του CSW είναι πολύ πιθανή.

## 10. Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση κοινών αιτίων υπονατριαιμίας, όπως η υπερβολική χορήγηση υπότονων υγρών, η λήψη διουρητικών, η δευτεροπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια και ο υποθυρεοειδισμός, οι εξωνεφρικές απώλειες υγρών και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, είναι σχετικά εύκολη. Η πρόκληση έγκειται στη διαφορική διάγνωση μεταξύ CSW και SIADH, επειδή και οι δύο διαταραχές συμβαίνουν σε ασθενείς με ίδιες νευρολογικές ή νευροχειρουργικές καταστάσεις και εμφανίζουν παρόμοια εργαστηριακά ευρήματα από τον ορό και τα ούρα. Η διάκριση είναι κρίσιμη, επειδή η θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο αυτών καταστάσεων είναι τελείως διαφορετική. Ο ακρογωνιαίος λίθος της διαφορικής διάγνωσης είναι μόνο ο ακριβής προσδιορισμός της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου υγρών στο νευρολογικό ή νευροχειρουργικό ασθενή, που εμφανίζει υποτονική υπονατριαιμία και στην οποία έχουν φυσικά αποκλειστεί όλες οι κοινές αιτίες υπονατριαιμίας. Το SIADH είναι κατάσταση ευογκαιμικής ή ελαφρά υπερογκαιμικής υποτονικής υπονατριαιμίας, ενώ το CSW είναι κατάσταση υπογκαιμικής υπονατριαιμίας με αρνητικό ισοζύγιο υγρών.

Η ακριβής εκτίμηση της κατάστασης του όγκου των υγρών στην κλινική πράξη είναι αρκετά δύσκολη. Παρά τη χρήση πολύπλοκων και λεπτών μεθόδων στον προσδιορισμό του ενδαγγειακού όγκου σε πειραματόζωα με CSW, καμία από αυτές δεν έχει γίνει καθολικά αποδεκτή<sup>(38)</sup>. Τα κλασικά σημεία και συμπτώματα της υπογκαιμίας, όπως υπόταση, ορθοστατισμός, ατονία, δίψα και μυικές κράμπες στερούνται ειδικότητας, ιδιαίτερα σε βαριά πάσχοντες ασθενείς. Η απώλεια βάρους και η απουσία διάτασης των σφαγίτιδων είναι ενδεικτικά μόνο μειωμένου εξωκυττάριου όγκου υγρών<sup>(39)</sup>. Ομοίως, ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης στον ορό καθιερωμένων βιοχημικών δεικτών, όπως η ρενίνη και η αλδοστερόνη, που αντανακλούν φυσιολογικά την κατάσταση του όγκου, είναι αναξιόπιστη, επειδή όπως αναφέρθηκε, ο RAAS στο CSW είναι κατασταλαμένος. Το ίδιο συμβαίνει με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό, τα οποία διαπιστώνονται σταθερά χαμηλά, τόσο στο CSW, όσο και στο SIADH<sup>(40)</sup>. Χρήσιμο εργαλείο στην εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου είναι η μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, που ανευρίσκεται σταθερά κατώτερη από 5 cm H<sub>2</sub>O στους ασθενείς με CSW. Όμως και αυτός ο διαγνωστικός χειρισμός μπορεί να είναι αναξιόπιστος σε ποικίλες συνοδές παθολογικές καταστάσεις, όπως λ.χ.

στην καρδιακή δυσλειτουργία<sup>(2)</sup>.

Όπως προαναφέρθηκε, η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό είναι χαμηλή στο CSW, όπως και στο SIADH, γεγονός που οφείλεται στην αυξημένη αποβολή του στα ούρα, ως συνέπεια μειωμένης επαναρρόφησης του στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Ως εκ τούτου η κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος ( $FE_{ur}$ ) είναι αυξημένη και στα δύο σύνδρομα. Στο SIADH έχει διαπιστωθεί βελτίωση της υποουριχαιμίας και μείωση ή ομαλοποίηση της  $FE_{ur}$  μετά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας με στέρηση υγρών<sup>(41)</sup>. Η διόρθωση της υπονατριαιμίας με χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl (1,5%) σε ασθενείς με SIADH μειώνει επίσης την  $FE_{ur}$  και αυξάνει τη συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό, γεγονός που δεν παρατηρείται στην υπονατριαιμία που προκαλείται από νεφρική απώλεια  $Na^+$  οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας<sup>(41)</sup>.

Η χρήση των ευρημάτων αυτών θα μπορούσε σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με εγκεφαλική βλάβη και υπονατριαιμία να χρησιμεύσει στη διαφορική διάγνωση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της υπονατριαιμίας.

Στο SIADH ο υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η διαταραχή της ισορροπίας του ύδατος και όχι του  $Na^+$  και η χορήγηση φυσιολογικού ορού επιδεινώνει την υπονατριαιμία, γεγονός που δεν συμβαίνει στο CSW. Ο χειρισμός αυτός μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση των δύο αυτών συνδρόμων.

Συμπερασματικά η διαφορική διάγνωση του CSW από το SIADH στηρίζεται στην εκτίμηση του όγκου υγρών του ασθενούς, επειδή όλα τα άλλα χαρακτηριστικά των δύο συνδρόμων είναι παρόμοια. Ο προσδιορισμός της κατάστασης του όγκου πρέπει να γίνεται στη βάση της συνδυασμένης θεώρησης των συμπτωμάτων, των σημείων και των εργαστηριακών παραμέτρων. Μεταξύ αυτών η σχολαστική καταγραφή του ισοζυγίου των υγρών είναι πιθανά η σπουδαιότερη. Σπάνια, η μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης μπορεί να είναι χρήσιμη. Η μείωση της  $FE_{ur}$  και η αύξηση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό με τη διόρθωση της υπονατριαιμίας και η επιδείνωση της υπονατριαιμίας με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού, συνηγορούν υπέρ SIADH ως αίτιου της υπονατριαιμίας.

## 11. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η αναπλήρωση των απωλειών σε  $\text{Na}^+$  και ύδωρ αποτελεί τη βάση της θεραπείας. Οι ασθενείς με CSW τυπικά έχουν σημαντική υπογκαιμία και ολικό έλλειμμα  $\text{Na}^+$  τουλάχιστον 2 mEq/kgΣΒ<sup>(12)</sup>. Σε τέτοιους ασθενείς ένας λογικός χειρισμός είναι η χορήγηση υγρών, με σκοπό την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Αυτό είναι πολύ σημαντικό σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία από ρήξη εγκεφαλικού ανευρύσματος, επειδή ο κίνδυνος αγγειόσπασμου και οι επακόλουθες επιπλοκές αυξάνονται επί υπογκαιμίας<sup>(4,15,25)</sup>. Η χορήγηση ισότονου διαλύματος  $\text{NaCl}$ , εκτός από την αποκατάσταση του όγκου, συμβάλλει και στη διόρθωση της υπονατριάιμιας, επειδή καταστέλλει την απελευθέρωση της ADH και συνεπώς επιτρέπει την αραίωση των ούρων. Εάν το CSW είναι η μοναδική αιτία της υπονατριάιμιας, η αποκατάσταση του όγκου θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ωσμωτικότητας των ούρων σε επίπεδο κατώτερο των 100 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ .

Το δεύτερο, αλλά εξίσου σημαντικό μέλημα, είναι η μείωση της αποβολής  $\text{Na}^+$  στα ούρα, που θα αυξήσει τη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στον ορό και τον ενδαγγειακό όγκο. Για το σκοπό αυτό χορηγούνται αλατοκορτικοειδή<sup>(11,42,43)</sup> σε δοσολογία 0,1-0,2 mg φλούντροκορτιζόνης από το στόμα, δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να σταθεροποιηθεί η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  του ορού και του ενδαγγειακού όγκου σε φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός που συμβαίνει συνήθως σε διάστημα 3-5 ημερών.

Σε ειδικές περιπτώσεις, όπου η υπονατριάιμία είναι βαριά και απαιτούνται μεγάλοι όγκοι υγρών για την επίτευξη ευογκαιμίας μπορεί να χρησιμοποιηθούν υπέρτονα διαλύματα  $\text{NaCl}$  (1,5%), με ρυθμό χορήγησης 50-150 ml την ώρα. Είναι αυτονόητο ότι η ταχεία διόρθωση της υπονατριάιμιας πρέπει να αποφεύγεται και όπως στην αντιμετώπιση κάθε υπονατριάιμιας η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  του ορού δεν πρέπει να αυξάνεται περισσότερο από 0,5 mEq/L/ώρα (καλύτερα η αύξηση του  $\text{Na}^+$  να μην είναι >10 mEq/L/24ωρο). Ο ρυθμός αυτός αύξησης της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού ελαχιστοποιεί την πιθανότητα ωσμωτικής απομυελίνωσης. Για τους παραπάνω λόγους απαιτείται τακτικός προσδιορισμός του  $\text{Na}^+$  του ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

## 12. Συμπεράσματα

Το CSW παρατηρείται τις πρώτες συνήθως ημέρες μετά από οξεία εγκεφαλική βλάβη, συχνότερα υπαραχνοειδή αιμορραγία ή μετά από νευροχειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο και χαρακτηρίζεται από υποτονική υπογκαιμική υπονατριαιμία, νατριούρηση, δυσανάλογα υψηλή ωσμωτικότητα ούρων, υποριχαιμία και συχνά από πολυουρία. Ο υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός φαίνεται ότι είναι η υπερέκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων. Κρίσιμο ζήτημα στη διαγνωστική προσπέλαση τέτοιων ασθενών είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ CSW και SIADH, επειδή οι δύο αυτές διαταραχές απαιτούν τελείως διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση. Επειδή και στα δύο σύνδρομα η υποκείμενη νόσος, οι κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ευρήματα δεν διαφέρουν, η σχολαστική εκτίμηση του όγκου των υγρών των ασθενών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαφορική διάγνωση. Το CSW συνοδεύεται από υπογκαιμία σε αντίθεση με το SIADH, που χαρακτηρίζεται από ευογκαιμία ή ήπια υπερογκαιμία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του CSW συνίσταται στην αποκατάσταση του όγκου, συνήθως με τη χορήγηση ισότονων διαλυμάτων NaCl και στη μείωση της αποβολής του Na<sup>+</sup> στα ούρα με τη χορήγηση αλατοκορτικοειδών.

## 13. Βιβλιογραφία

1. Kim KD and Joo WK. Hyponatremia in patients with neurologic disorders. *Electrolytes Blood Press* 2009; 7: 51-57.
2. Yee A, Burns J, Wijdicks G. Cerebral salt wasting: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Neurosurg Clin North Am* 2010; 21: 339-352.
3. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-542.
4. Wijdicks EF, Vermeulen M, ten Haaf JA, et al. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol* 1985; 18(2): 211-216.
5. Nelson PB, Seif SM, Marroon JC, et al. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 1981; 55(6): 938-941.
6. Waikar SS, Mount DB, Curban GC. Mortality after hospitalization

with mild, moderate and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; 122: 857-865.

7. Hosan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Ann Neurol* 1990; 27: 106-108.

8. Sherlock M, O' Sullivan E, Agha A, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatremia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol* 2006; 64(3): 250-254.

9. Karandanis D, Shulman JA. Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous and aseptic meningitis. *South Med J* 1976; 69: 449-457.

10. Olson BR, Gumowski J, Rubino D, et al. Pathophysiology of hyponatremia after transphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 1997; 87: 499-507.

11. Wijdicks EF, Vermeulen M, van Brummelen P, et al. The effect of fludrocortisone acetate on plasma volume and natriuresis in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1988; 90(3): 209-214.

12. Carlotti AP, Bohn D, Rutka JT, et al. A method to estimate urinary electrolyte excretion in patients at risk for developing cerebral salt wasting. *J Neurosurg* 2001; 95(3): 420-424.

13. Chang CH, Liao JJ, Chuang CH, et al. Recurrent hyponatremia after traumatic brain injury. *Am J Med Sci* 2008; 335(5): 390-393.

14. Lu DC, Binder DK, Chien B, et al. Cerebral salt wasting and elevated brain natriuretic peptide levels after traumatic brain injury: 2 case reports. *Surg Neurol* 2008; 69(3): 226-229.

15. Vespa P. Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: an important critical care treatment issue. *Surg Neurol* 2008; 69(3): 230-232.

16. Maconochie I, Baumer H, Stewart ME. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1): CD004786.

17. Diringer M, Ladenson PW, Borel C, et al. Sodium and water regulation in a patient with cerebral salt wasting. *Arch Neurol* 1989; 46: 928-930.

18. Harrigan M. Cerebral salt wasting syndrome. *Critical Care Clinics* 2001; 17(1): 125-138.

19. Narotam PK, Kemp M, Buck R, et al. Hyponatremic natriuretic

syndrome in tuberculous meningitis: The probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994; 34: 982-988.

20. Palmer FB Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocr Metabol* 2003; 14(4): 182-187.

21. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007, 116(1): 77-84

22. Lisy O, Jongasaki M, Heublein DM, et al. Renal actions of synthetic dendroaspis natriuretic peptide. *Kidney Int* 1999; 56(2): 502-508.

23. Dillingham MA, Anderson RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 1986; 231: 1572-153.

24. Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, et al. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrin Metabol* 1994; 79(5): 1476-1482.

25. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004; 54(6): 1369-1373.

26. Isotani E, Suzuki R, Tamita K, et al. Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid haemorrhage. *Stroke* 1994; 25(11): 2198-2203.

27. Kurokawa Y, Uede T, Ishiguro M, et al. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol* 1996; 46(5): 500-507.

28. Khurana VG, Wijdicks EF, Heublein DM, et al. A pilot study of dendroaspis natriuretic peptide in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004; 55(1): 69-75.

29. Berendes E, Walter M, Cullen P, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 1997; 349(9047): 245-249.

30. Tomida M, Muraki M, Vemura K, et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid haemorrhage. *Stroke* 1998; 29(8): 1584-1587.

31. Inoha S, Inomura T, Nakamizo A, et al. Fluid loading in rats in-

creases serum brain natriuretic peptide concentration. *Neurol Res* 2001; 23(1): 93-95.

32. Satoh F, Takahashi K, Murakami O, et al. Immunocytochemical localization of adrenomedulin-like immunoreactivity in the human hypothalamus and the adrenal gland. *Neurosci Lett* 1996; 203(3): 207-210.

33. Kikumoto K, Kubo A, Hayashi Y et al. Increased plasma concentration of adrenomedullin in patients with subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg* 1998; 87(4): 859-863.

34. Saita M, Shimokawa A, Kunitake T, et al. Central actions of adrenomedullin on cardiovascular parameters and sympathetic outflow in conscious rats. *Am J Physiol* 1998; 274(4): 979-984.

35. Kojima J, Katayama Y, Moro N, et al. Cerebral salt wasting in subarachnoid hemorrhage rats: model, mechanism and tool. *Life Sci* 2005, 76(20): 2361-2370.

36. Singh S, Bohn D, Carlotti AP, et al. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories and challenges. *Crit Care Med* 2002; 30: 2575-2579.

37. Fillipella M, Cappabianca P, Cavallo LM, et al. Very delayed hyponatremia after surgery and radiotherapy for a pituitary macroadenoma. *J Endocr Invest* 2002; 25: 163-168.

38. Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(2): 194-196.

39. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, et al. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83(5): 905-908.

40. Maesaka JK, Miyawaki N, Palaia T, et al. Renal salt wasting without cerebral disease: diagnostic value of urate determinations in hyponatremia. *Kidney Int* 2007; 71(8): 822-826.

41. Maesaka K J, Ibriano L, Shirazian S, et al. Complexity of differentiating cerebral-renal salt wasting from SIADH, Emerging importance of determining fractional urate excretion *JNT* 2012; (2), 5: 41-61.

42. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, et al. A randomized controlled trial of hydrocortis against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38(8): 2373-2375.

43. Kinik ST, Kandemir N, Baykan A, et al. Fludrocortisone treatment in a child with severe cerebral salt wasting. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35(4): 216-219.



## Ερωτήσεις

### 1. Το CSW συνοδεύεται από:

- α) Νατριούρηση και ευογκαιμία;
- β) Νατριούρηση και υπερογκαιμία;
- γ) Νατριούρηση και υπογκαιμία;
- δ) Νατριούρηση και χαμηλή ωσμωτικότητα ούρων;
- ε) Νατριούρηση και υπερουριχαιμία;

### 2. Η κάθαρση ελευθέρου ύδατος στο CSW είναι:

- α) Δυσανάλογα υψηλή;
- β) Δυσανάλογα χαμηλή;
- γ) Φυσιολογική;
- δ) Σχετίζεται με τη βαρύτητα της εγκεφαλικής βλάβης;
- ε) Σχετίζεται με το ρυθμό διούρησης;

### 3. Τα αυξημένα επίπεδα ADH στο αίμα σε ασθενείς με CSW:

- α) Είναι κατάλληλη αντίδραση;
- β) Είναι ακατάλληλη αντίδραση;
- γ) Συμβάλλουν στη συχνά παρατηρούμενη πολυουρία;
- δ) Σχετίζονται με την κατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας;
- ε) Σχετίζονται με δευτεροπαθή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια;

### 4. Στο CSW, παρά την αυξημένη προσφορά $\text{Na}^+$ στον άπω νεφρώνα δεν παρατηρείται υποκαλιαιμία επειδή:

- α) Η ADH είναι υψηλή;
- β) Η αλδοστερόνη είναι χαμηλή;
- γ) Υπάρχει περιφερική αγγειοδιαστολή;
- δ) Τα νατριουρητικά πεπτίδια προκαλούν έξοδο  $\text{K}^+$  από το ενδοκυττάριο υγρό στο εξωκυττάριο;
- ε) Το CSW συνοδεύεται από μεταβολική οξέωση;

**5. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ CSW και SIADH θα βασιστεί:**

- α) Στη βαρύτητα της υπονατριαιμίας;*
- β) Στην ωσμωτικότητα του πλάσματος και των ούρων;*
- γ) Στον προσδιορισμό του εξωκυττάριου όγκου υγρών;*
- δ) Στο ρυθμό διούρησης;*
- ε) Στα επίπεδα της ADH, της ρενίνης και της αλδοστερόνης πλάσματος;*

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. β
- 3. α
- 4. β
- 5. γ

## Διάγνωση και θεραπεία της υπονατριαιμίας των καρκινοπαθών

**Μάνου Ελένη**

Επιμελήτρια Α' Νεφρολογίας, Γ.Ν. «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

### Κύρια σημεία

- Οι ασθενείς με κακοήθη νοσήματα εκδηλώνουν συχνά υπονατριαιμία με επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού χαμηλότερα από τα 135 mg/dl και με την παρουσία της να αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για τη μετέπειτα πορεία των ασθενών

- Η υπονατριαιμία που εμφανίζεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς, οφείλεται σε καταστάσεις που σχετίζονται με κακοήθη νοσήματα σε ποσοστό περίπου 14%

- Η εμφάνιση της υπονατριαιμίας υποδηλώνει σχεδόν πάντοτε διαταραχή στην ικανότητα των νεφρών να αποβάλουν ελεύθερο από ηλεκτρολύτες ύδωρ, ενώ με βάση το  $\text{Na}^+$  του οργανισμού θα πρέπει να διαχωρίζεται σε υπονατριαιμία με φυσιολογική και με διαταραγμένη ομοιόσταση - ισορροπία  $\text{Na}^+$

- Οι δύο κατηγορίες της υπονατριαιμίας σε σχέση με την ογκαιμία και το  $\text{Na}^+$  του οργανισμού είναι η ευογκαιμική με φυσιολογική ομοιόσταση  $\text{Na}^+$  και η υπογκαιμική ή η υπερογκαιμική με διαταραγμένη ομοιόσταση  $\text{Na}^+$

- Στους ασθενείς με κακοήθη νοσήματα ο ρόλος της αντιδιουρητικής ορμόνης είναι διακριτός και σημαντικός, συμβάλλοντας συχνά στην πρόκληση ευογκαιμικής υπονατριαιμίας διαμέσου πολλών και αλληλοεπηρεαζόμενων μηχανισμών, με πιο συχνό εκείνον του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης της ADH

- Τα διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία με διάφορους μηχανισμούς από τους οποίους ο πιο συχνός είναι αυτός της οξείας νεφρικής - σωληναριακής βλάβης και της απώλειας ηλεκτρολυτών από το πάσχον σωληναριακό επιθήλιο, με κύριο εκπρόσωπο την σισπλατίνη

- Τα χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  στον ορό συχνά αποτελούν τυχαίο εύρημα κατά τον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών αυτών αν και σπανιότερα υπάρχουν περιπτώσεις που η υπονατριαιμία μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρή και επείγουσα νευρολογική συμπτωματολογία που οφείλεται στην ταχεία εγκατάστασή της και στις επιπτώσεις της στην ωσμωτικότητα των εγκεφαλικών κυττάρων

- Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η υπονατριαιμία των ασθενών με κακοήθη νοσήματα δεν συνιστά επείγον ιατρικό πρόβλημα, έχοντας περισσότερο το χαρακτήρα της χρόνιας υπονατριαιμίας, με τους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς του εγκεφάλου να έχουν ήδη κινητοποιηθεί

- Η ωσμωτική πίεση του ορού και των ούρων συνιστούν απαραίτητα εργαλεία

στη διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας, σε συνδυασμό με το ιστορικό, το υποκείμενο νόσημα και τη γνώση των υπεύθυνων παθογενετικών μηχανισμών

- Ο ρόλος του  $K^+$  και ειδικότερα τα χαμηλά επίπεδά του και η συμβολή τους στην εκδήλωση της υπονατριαιμίας δεν πρέπει να παραβλέπεται αλλά αντίθετα να εκτιμάται και να συνυπολογίζεται στην προσπάθεια διόρθωσης της υποκείμενης υπονατριαιμίας

- Δεν υπάρχουν ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με κακοήθη νοσήματα, η θεραπευτική τους προσέγγιση είναι αντίστοιχη με εκείνη της υπονατριαιμίας από άλλα αίτια και έχει πάντοτε ως στόχο αφενός την εξασφάλιση των ασθενών από τυχόν επείγουσα συμπτωματολογία εγκεφαλικού οιδήματος και αφετέρου την αποφυγή της ταχείας διόρθωσης με τον κίνδυνο μιας σπάνιας αλλά θανατηφόρου διαταραχής, αυτή της ωσμωτικής απομυελίνωσης

- Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας στους ασθενείς με κακοήθη νοσήματα ανήκουν στην κατηγορία της ευογκαιμικής υπονατριαιμίας και για το λόγο αυτό η βασική αντιμετώπισή τους έγκειται στον περιορισμό της χορήγησης υγρών σε συνάρτηση πάντοτε με την ικανότητα των νεφρών να αποβάλουν ελεύθερο ύδωρ

- Οι βαπτάνες που συνιστούν ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH στο νεφρικό σωληνάριο και προκαλούν υδατοδιούρηση έχουν θέση στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας των ασθενών με κακοήθη νοσήματα, κυρίως στην ευογκαιμική αλλά και στην υπερογκαιμική μορφή της και όχι στην υπογκαιμική στην οποία εύλογα απαγορεύονται λόγω περαιτέρω απώλειας ύδατος

- Οι περισσότερες μελέτες αφορούν την κονιβαππάνη και την τολβαππάνη, ένα μη εκλεκτικό και έναν εκλεκτικό ανταγωνιστή των υποδοχέων της ADH αντίστοιχα που φαίνεται να βελτιώνουν ομαλά τα επίπεδα  $Na^+$  του ορού, την κλινική εικόνα και τη νοσηρότητα των ασθενών, δίνοντάς τους τη δυνατότητα συνέχισης της αντινεοπλασματικής αγωγής τους

## 1. Εισαγωγή

Η υπονατριαιμία αποτελεί μία συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς με κακοήθη νοσήματα, συνήθως ορίζεται σε επίπεδα  $Na^+$  χαμηλότερα από τα 135 mEq/L και φαίνεται ότι η παρουσία της μπορεί να αποτελέσει έναν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα στην εξέλιξη των ασθενών<sup>(1)</sup>. Η γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για την πρόκληση της υπονατριαιμίας, είτε σε έδαφος κάποιας κακοήθειας, είτε σε όλες τις άλλες περιπτώσεις είναι απαραίτητη. Με βάση αυτούς τους μηχανισμούς θα πρέπει να καθορίζεται όχι μόνο η διάγνωση, αλλά και η σωστή αντιμετώπιση του προβλήματος, απομακρύνοντας τους ασθενείς

από τις σοβαρές επιπλοκές που η ίδια η υπονατριαιμία μπορεί να προκαλέσει. Ο συχνότερος τύπος κακοήθειας που συνδυάζεται με την εκδήλωση υπονατριαιμίας είναι το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΚΠ). Αυτό μαζί με άλλες κακοήθειες συμπαγών οργάνων ή αιματολογικές είναι δυνατό να οδηγήσουν στην εμφάνιση χαμηλών επιπέδων  $\text{Na}^+$  ορού, τα οποία ορισμένες φορές μπορεί να προηγούνται της εκδήλωσης του νεοπλασματος.

Στη συνέχεια θα γίνει αναφορά στην επιδημιολογία, στα αίτια και στην παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας στους ασθενείς με κακοήθη νοσήματα και θα ακολουθήσει το κυρίως θέμα που αφορά στη διαγνωστική προσπέλαση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης ηλεκτρολυτικής διαταραχής.

## 2. Επιδημιολογία και αίτια

Η υπονατριαιμία, όπως είναι γνωστό, αποτελεί την πλέον συχνή και καλύτερα μελετημένη ηλεκτρολυτική διαταραχή που μπορεί να εκδηλώσουν οι νοσηλευόμενοι ασθενείς σε ποσοστά 5-30%<sup>(2)</sup>. Παρόλα αυτά η παρουσία της σε ασθενείς με κακοήθη νοσήματα δεν έχει το ίδιο ευρέως μελετηθεί. Συνήθως ταξινομείται, ανάλογα με τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  στον ορό, σε τρεις ομάδες βαρύτητας, την ήπια (mild) ( $\text{Na}^+$  ορού=134-130 mEq/L), τη μέσης βαρύτητας (moderate) ( $\text{Na}^+$  ορού=129-120 mEq/L) και τη σοβαρή ή βαριά (severe) υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού<120 mEq/L).

Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη που δημοσιεύτηκε σχετικά πρόσφατα (AJKD, 2012) μελετήθηκε η συχνότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας και η επίδρασή της στην κλινική έκβαση 3.357 ασθενών με νεοπλασία που εισήχθησαν στο Texas M.D Anderson Cancer Center σε διάστημα τριών μηνών<sup>(3)</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε ποσοστό 47% οι ασθενείς εμφάνιζαν υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή τους, ενώ στο 24% την εκδήλωσαν κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους. Όσον αφορά στη βαρύτητα φάνηκε ότι το 36% των ασθενών παρουσίαζε ήπια, το 10% μέσης βαρύτητας και μόνο το 1% σοβαρή υπονατριαιμία. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, τόσο η διάρκεια νοσηλείας, όσο και η βραχυπρόθεσμη (90 ημέρες) θνησιμότητα διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς υπονατριαιμία, με τις δύο παραπάνω παραμέτρους να αυξάνουν προϋπόθεση της βαρύτητας της ηλεκτρολυτικής διαταραχής<sup>(3)</sup>.

Περίπου το 14% των περιπτώσεων υπονατριαιμίας που εμφανίζεται σε νοσηλεύμενους ασθενείς οφείλεται σε καταστάσεις που σχετίζονται με κακοήθη νοσήματα. Όσον αφορά στα αίτια και στην αντίστοιχη παθοφυσιολογία που τα συνοδεύει, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση υπονατριαιμίας στους συγκεκριμένους ασθενείς, θα πρέπει να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες, αυτά που σχετίζονται με τις συστηματικές εκδηλώσεις του ίδιου του υποκείμενου όγκου και εκείνα που οφείλονται στην τοξικότητα της αντινεοπλασματικής αγωγής<sup>(4)</sup>.

Από την άποψη της παθοφυσιολογίας ο διαχωρισμός της αιτίων, όπως και σ' όλες τις άλλες περιπτώσεις υπονατριαιμίας, θα πρέπει να στηρίζεται στην ομοιόσταση του ύδατος και του  $\text{Na}^+$ . Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η παρουσία υπονατριαιμίας υποδηλώνει διαταραχή του ύδατος και εκδηλώνεται όταν η δυνατότητα των νεφρών να αποβάλουν ελεύθερο ύδωρ (free water clearance) είναι μειωμένη. Με βάση το  $\text{Na}^+$  του οργανισμού οι υπονατριαιμικοί ασθενείς διαχωρίζονται σ' αυτούς με φυσιολογική και σ' εκείνους με διαταραγμένη ομοιόσταση - ισορροπία  $\text{Na}^+$  (normal vs disturbed sodium balance). Η πρώτη κατηγορία σχετίζεται κυρίως με τα αυξημένα επίπεδα της αντιδιουρητικής ορμόνης (antidiuretic hormone, ADH) και η δεύτερη με τις μεταβολές του εξωκυττάριου χώρου (EEX)<sup>(5)</sup>.

## **2.1. Ευογκαιμική υπονατριαιμία με φυσιολογική ομοιόσταση $\text{Na}^+$**

### **2.1.1. Ο ρόλος της ADH**

Όπως είναι γνωστό, η κυρίως υπεύθυνη ορμόνη για τη φυσιολογική ρύθμιση της τονικότητας - ωσμωτικότητας του EEX και επομένως και για τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  στον ορό είναι η ADH. Αυτή παράγεται στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και στη συνέχεια αποθηκεύεται στην οπίσθια υπόφυση από την οποία εκλύεται στην κυκλοφορία ανάλογα με τις μεταβολές της ωσμωτικότητας του EEX. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της ωσμωτικότητας γίνεται αντιληπτή από ειδικούς ωσμωυποδοχείς (osmoreceptors) που εδράζονται κυρίως στον παρακοιλιακό πυρήνα, ενώ η εκλυόμενη ADH δρα απευθείας στα αθροιστικά σωληνάκια, όπου διαμέσου ειδικών υποδοχέων ( $V_2$ -receptors) και της έκφρασης διαύλων ύδατος (aquaporins) προάγει την επαναρρόφησή του, με τελικό στόχο τη μείωση της υπερτονικότητας του νεφρικού μυελού και κατ' επέκταση του EEX

συνολικά. Η συμβολή της ADH στην ανάταξη μιας υποκείμενης υπογκαιμίας, αυτή τη φορά διαμέσου τασεοϋποδοχέων (baroreceptors), αποτελεί μία επιπρόσθετη ιδιότητα της ορμόνης, σαφώς όμως λιγότερο σημαντική συγκριτικά με τη βασική της δράση που σχετίζεται με την τονικότητα του ΕΞΧ.

Στους ασθενείς με κακοήθη νοσήματα ο ρόλος της ADH είναι διακριτός και σημαντικός, συμβάλλοντας συχνά στην πρόκληση ευογκαιμικής υπονατριαιμίας με τρεις διαφορετικούς μηχανισμούς οι οποίοι είναι: α) η δυσλειτουργία του ίδιου του αδένου της υπόφυσης, είτε λόγω ύπαρξης πρωτοπαθούς όγκου εκεί ή μεταστατικής διήθησής της, είτε λόγω θεραπευτικής παρέμβασης με χειρουργική εκτομή του αδένου, β) η παρανεοπλασματική έκκριση της ADH από καρκινικά κύτταρα εκτός υπόφυσης με βασικό εκπρόσωπο το ΜΚΠ και γ) η τοξικότητα των αντινεοπλασματικών φαρμάκων επί των δύο πυρήνων του υποθαλάμου που παράγουν την ADH<sup>(5)</sup>. Οι τρεις παραπάνω κατηγορίες με τα αντίστοιχα αίτιά τους φαίνονται πιο αναλυτικά στη συνέχεια:

#### ***Δυσλειτουργία της υπόφυσης***

- Πρωτοπαθείς όγκοι της υπόφυσης που εκκρίνουν ADH (σπάνιοι)
- Διήθηση της υπόφυσης και υποϋποφυσισμός από αιματολογικές ή άλλες κακοήθειες (οξεία λεμφογενής λευχαιμία, αδενοκαρκίνωμα παρωτίδας, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα κ.ά) που συνδυάζονται με την εμφάνιση υπονατριαιμίας
- Χειρουργική εκτομή της υπόφυσης εξαιτίας υποκείμενης κακοήθους παθολογίας στην περιοχή του τουρκικού επιπέδου, με πιο συχνό εκπρόσωπο το κραιοφαρυγγίωμα
- Διασφηνοειδική εκτομή καλοήθων αδενωμάτων της υπόφυσης

Ας σημειωθεί ότι τα παραπάνω αίτια μπορεί να συνδυάζονται, είτε με αυξημένα επίπεδα ADH, δίνοντας εικόνα παρόμοια με το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH (Syndrome of Inappropriate ADH secretion, SIADH), είτε αντίθετα με εικόνα κεντρικού άποιου διαβήτη, ανάλογα με το ποιο τμήμα της υπόφυσης (πρόσθια ή οπίσθια) πάσχει ή αφαιρείται. Σε κάθε περίπτωση οι μηχανισμοί πρόκλησης της υπονατριαιμίας στα πλαίσια υποφυσιακής δυσλειτουργίας είναι περίπλοκοι, αλληλοεπηρεαζόμενοι και όχι καλά αποσαφηνισμένοι.

### **Παρανεοπλασματική έκκριση ADH**

- Καρκίνος του πνεύμονα συνήθως μικροκυτταρικού τύπου
- Όγκοι του πεπτικού συστήματος
- Όγκοι του μαστού
- Όγκοι της κεφαλής και του τραχήλου

Το ΜΚΠ θεωρείται ως το νεόπλασμα που συνοδεύεται συχνότερα από την παρουσία υπονατριαιμίας με ποσοστά που κυμαίνονται από 15-45%, ανάλογα με το ποια τιμή  $\text{Na}^+$  στον ορό λαμβάνεται ως όριο (cut off) για τον ορισμό της. Στη διάγνωση της νόσου το 10-15% των ασθενών παρουσιάζει έκδηλη υπονατριαιμία, ενώ πάνω από το 70% έχει υψηλά επίπεδα ADH μετρημένα στον ορό, τα οποία συχνά καθίστανται φυσιολογικά μετά τη θεραπεία. Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει την πρόγνωση του ΜΚΠ με την παρουσία, τη σοβαρότητα και κυρίως τη δυνατότητα θεραπείας της συνυπάρχουσας υπονατριαιμίας. Σε πολύ χαμηλότερα ποσοστά, περίπου 3%, κυμαίνεται η παρουσία υπονατριαιμίας σε άλλου τύπου κακοήθειες, κυρίως σ' αυτές της κεφαλής και του τραχήλου (λάρυγγα, ρινοφάρυγγα, υποφάρυγγα, στοματικής κοιλότητας, σιελογόνων αδένων κ.ά)<sup>(1)</sup>.

### **Αντινεοπλασματική αγωγή**

- Βινκριστίνη
- Βινμπλαστίνη
- Σισπλατίνη
- Κυκλοφωσφαμίδη

Η συμβολή της αντινεοπλασματικής αγωγής στην εμφάνιση υπονατριαιμίας αποτελεί επίσης ένα σημαντικό μηχανισμό πρόκλησής της. Συγκεκριμένα ουσίες όπως η βινκριστίνη και η βινμπλαστίνη μπορούν να οδηγήσουν σε χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  στον ορό, διαμέσου και πάλι εκδήλωσης SIADH, πιθανά στα πλαίσια κυτταροτοξικότητας και μεταβολής της φυσιολογικής ωσμωρρύθμισης από τους υπεύθυνους υποδοχείς στον υπεροπτικό και στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, αλλά και στα κύτταρα της ίδιας της νευροϋπόφυσης. Η χορήγηση της σισπλατίνης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υπονατριαιμία, είτε στα πλαίσια SIADH, είτε λόγω της προκαλούμενης οξείας νεφρικής/σωληναριακής βλάβης (ONB/ΟΣΒ) και της απώλειας άλατος μαζί με άλλους ηλεκτρολύτες. Ας σημειωθεί ότι ο δεύτερος τρόπος πρόκλησης υπονατριαιμίας λόγω σισπλατίνης δεν ανήκει στην ευογκαϊμική υπονατριαιμία που περιγράφεται ως τώρα, αλλά σ' εκεί-



νη με διαταραγμένη ομοιόσταση  $\text{Na}^+$  ορού που θα αναλυθεί στη συνέχεια. Τέλος, η κυκλοφωσφαμίδη αποτελεί επίσης αίτιο υπονατριαιμίας, είτε λόγω αύξησης της δράσης της ADH επί των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων με απότοκο την επαναρρόφηση καθαρού ύδατος, είτε λόγω αύξησης της έκκρισης της ADH και την εκδήλωση SIADH<sup>(6)</sup>.

### 2.1.2. Υπερφόρτωση με υπότονα υγρά ή με άλλες ενεργείς ωσμωτικά ουσίες

Οι ασθενείς με κακοήθη νοσήματα μπορούν δυνητικά να εμφανίσουν εικόνες συμβατές αφενός με «δηλητηρίαση με νερό» και αφετέρου με ψευδοϋπονατριαιμία στα πλαίσια υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα που οφείλονται σε διάφορους μηχανισμούς. Έτσι, πρόκειται για περιπτώσεις ευογκαιμικής και πάλι υπονατριαιμίας όπως οι παρακάτω:

- Πολυδιψία φαρμακευτικής προέλευσης
- Κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων υγρών μετά από ιατρική οδηγία
- Ψευδοϋπονατριαιμία εξαιτίας υψηλής συγκέντρωσης σακχάρου ή άλλων ενεργά ωσμωτικών ουσιών στον ορό
- Υπερβολική ενυδάτωση με υπότονα υγρά στα πλαίσια χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων
- Απορρόφηση στη συστηματική κυκλοφορία υπότονων διαλυμάτων κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων

Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς αυτοί συχνά καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες νερού ή άλλων υπότονων υγρών, είτε λόγω πολυδιψίας μετά από χορήγηση αντιεμετικών σκευασμάτων όπως οι φαινοθειαζίδες, είτε μετά από ιατρικές οδηγίες (λ.χ. αποφυγή αιμορραγικής κυστίτιδας λόγω κυκλοφωσφαμίδης). Από την άλλη πλευρά, μπορεί να εμφανίσουν ανεξέλεγκτη υπεργλυκαιμία μετά από θεραπευτική χορήγηση κορτικοειδών, εκδηλώνοντας έτσι ψευδοϋπονατριαιμία. Τέλος, μπορεί να υποστούν μεγάλη αραιώση του  $\text{E}\Xi\text{X}$  στα πλαίσια αφενός ενυδάτωσης με υπότονα υγρά και αφετέρου διενέργειας ειδικών χειρουργικών επεμβάσεων, όπως η διουρηθική προστατεκτομή ή η διατραχηλική υστερεκτομή, που χρήζουν «ξεπλύματος» κλειστών κοιλοτήτων με άφθονα υπότονα διαλύματα, τα οποία απορροφούμενα μέσα στην κυκλοφορία μπορεί να προκαλέσουν βαριά και θανατηφόρα υπονατριαιμία<sup>(5)</sup>.

## 2.2. Υπογκαιμική ή υπερογκαιμική υπονατριαιμία με διαταραγμένη ομοιόσταση $\text{Na}^+$

Εκτός από την ευογκαιμική υπονατριαιμία που περιγράφηκε παραπάνω, υπάρχει και εκείνη που εμφανίζεται στα πλαίσια διαταραγμένης ομοιόστασης του  $\text{Na}^+$ , σε έδαφος, είτε μειωμένου, είτε σε κάποιες περιπτώσεις αυξημένου  $\text{E}\Xi\text{X}$ . Η συρρίκνωση του  $\text{E}\Xi\text{X}$  οφείλεται σε καταστάσεις που προκαλούν αληθή απώλεια ύδατος και  $\text{Na}^+$  επηρεάζοντας, τόσο τον ενδαγγειακό, όσο και το διάμεσο  $\text{E}\Xi\text{X}$  και οδηγούν στην αμιγώς υπογκαιμική υπονατριαιμία. Αντίστοιχα, καταστάσεις που παρότι χαρακτηρίζονται από κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος (υπερογκαιμία) προκαλούν μείωση, αυτή τη φορά, του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου (effective circulating volume) οδηγούν στην εμφάνιση της υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας. Η δεύτερη κατηγορία συνδυάζεται συνήθως με νοσήματα όπως η νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια, το νεφρωσικό σύνδρομο και η ηπατική κίρρωση και δεν είναι τόσο συχνή στους ογκολογικούς ασθενείς. Αντίθετα, πολλές περιπτώσεις υπογκαιμικής υπονατριαιμίας προκαλούνται σ' αυτούς τους ασθενείς διαμέσου διαφόρων μηχανισμών οι βασικότεροι των οποίων είναι οι εξής:

- ΟΣΒ απότοκο της αντινεοπλασματικής αγωγής
- Απώλειες ηλεκτρολυτών και ύδατος από τον πεπτικό σωλήνα
- Νεφρική απώλεια  $\text{Na}^+$  που οφείλεται σε αίτια από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Όπως είναι γνωστό τα χημειοθεραπευτικά σχήματα προκαλούν πολλές επιπλοκές, ανάμεσα στις οποίες σημαντική θέση κατέχει η ΟΝΒ και συγκεκριμένα η ΟΣΒ. Η σισπλατίνη, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα της παραπάνω νεφροτοξικότητας, προκαλώντας διαταραχές στη σωληναριακή λειτουργία, με αποτέλεσμα τη νεφρική απώλεια  $\text{Na}^+$  και άλλων ηλεκτρολυτών από το κατεστραμμένο σωληνάριο και την πρόκληση υπογκαιμικής υπονατριαιμίας. Μία άλλη κοινή παρενέργεια της χορήγησης χημειοθεραπευτικής αγωγής είναι η απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών από τον πεπτικό σωλήνα διαμέσου υπερεμεσίας ή διάρροϊκών κενώσεων. Η επιπλοκή αυτή μπορεί εύκολα να οδηγήσει σε διαταραχές του  $\text{Na}^+$  του ορού, κυρίως υπονατριαιμία, ιδίως όταν οι παραπάνω απώλειες συνδυάζονται με λήψη υπότονων υγρών ή διαλυμάτων. Τέλος, υπάρχει ένας πιο ειδικός και λιγότερο συχνός μηχανισμός πρόκλησης υπογκαιμικής υπονατριαιμίας που οφείλεται και πάλι σε νεφρική απώλεια  $\text{Na}^+$ ,

της οποίας όμως το αίτιο εδράζεται στον εγκέφαλο (cerebral salt wasting) και στη διαταραχή διαφόρων νευρωνικών οδών. Αυτό μπορεί να συμβεί σε έδαφος, είτε κάποιου εγκεφαλικού όγκου, είτε κάποιας χειρουργικής επέμβασης στην περιοχή. Απώτερος των καταστάσεων αυτών είναι η έκλυση στην κυκλοφορία αυξημένων ποσοτήτων νατριουρητικών πεπτιδίων (εγκεφαλικών ή κολπικών) που οδηγούν σε μεγάλη απώλεια  $\text{Na}^+$  από το νεφρικό σωληνάριο. Επειδή η παραπάνω διαταραχή προσομοιάζει πολύ με εκείνη του SIADH, ενώ στην ουσία διαφέρει σημαντικά, μπορεί εύκολα να εκληφθεί ως τέτοιο, με αποτέλεσμα η λανθασμένη αντιμετώπισή της να επιδεινώσει ακόμη περισσότερο την υπονατρίαμία και βέβαια την κλινική εικόνα των ασθενών.

Στην ίδια κατηγορία της υπογκαιμικής υπονατρίαμίας με διαταραγμένη ομοιόσταση  $\text{Na}^+$  ανήκουν και κάποιες άλλες, λιγότερο συχνές καταστάσεις όπως οι παρακάτω:

- *Επινεφριδικές μεταστάσεις από άλλες πρωτοπαθείς εστίες*
- *Έκτοπη, παρανεοπλασματική παραγωγή νατριουρητικού πεπτιδίου*

Οι επινεφριδικές μεταστάσεις, είτε από συμπαγείς, είτε από αιματολογικούς όγκους μπορούν να οδηγήσουν σε επινεφριδική ανεπάρκεια που εκδηλώνεται με υπονατρίαμία και υπερκαλιαιμία. Από την άλλη πλευρά, η παρανεοπλασματική έκκριση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου που συνδυάζεται και πάλι με το ΜΚΠ, σε αντιστοιχία με εκείνη της απρόσφορης έκκρισης της ADH, μπορεί να προκαλέσει υπονατρίαμία, αυτή τη φορά όμως εξαιτίας αυξημένης νατριούρησης και όχι λόγω αυξημένης επαναρρόφησης ύδατος, όπως συμβαίνει στο SIADH. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου και του SIADH, γιατί διαφέρει σημαντικά η αντιμετώπιση του ενός από το άλλο. Στην πρώτη περίπτωση πρόκειται για μία υπογκαιμική υπονατρίαμία που χρήζει χορήγησης  $\text{Na}^+$  και ύδατος, ενώ στη δεύτερη πρόκειται για μία ευογκαιμική υπονατρίαμία που χρήζει πρωτίστως περιορισμού του χορηγούμενου νερού.

Για τις περιπτώσεις υπερογκαιμικής υπονατρίαμίας που ούτως ή άλλως δεν είναι συχνές στους ασθενείς με κακοήθη νοσήματα, εκτός αν επισημαίνονται σε έδαφος ανεπάρκειας άλλων οργάνων, θα γίνει μία μικρή αναφορά στην παράγραφο της διαφορικής διάγνωσης.

### 3. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας στους ογκολογικούς ασθενείς

Η διαγνωστική προσπέλαση της υπονατριαιμίας στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών δεν διαφέρει από εκείνη που εφαρμόζεται στους υπόλοιπους ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού. Η γνώση των κακοήθων νοσημάτων ή των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων που μπορεί να συνδυάζονται με την εμφάνιση υπονατριαιμίας, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την έγκαιρη διάγνωση και στη συνέχεια για τη σωστή αντιμετώπιση της διαταραχής, πριν αυτή αποβεί επικίνδυνη για την ήδη επιβαρυσμένη υγεία των ασθενών αυτών.

Συχνά η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων  $\text{Na}^+$  στον ορό αποτελεί τυχαίο εύρημα στο εργαστηριακό προφίλ των ασθενών, ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις που μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρή νευρολογική συμπτωματολογία, οφειλόμενη στην ταχεία εγκατάσταση της υπονατριαιμίας και στις επιπτώσεις της στην ωσμωτικότητα των εγκεφαλικών κυττάρων. Ο διαχωρισμός της οξείας από τη χρόνια υπονατριαιμία στηρίζεται στο χρόνο εγκατάστασής της, με την πρώτη μορφή να αφορά στην υπονατριαιμία που έχει εγκατασταθεί σε λιγότερο από 48 ώρες και τη δεύτερη σ' εκείνη που η έναρξή της χρονολογείται πάνω από τα δύο 24ωρα.

Όπως είναι γνωστό η οξεία υπονατριαιμία οδηγεί σε εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος, εξαιτίας της μετακίνησης ύδατος από τον χαμηλής τονικότητας  $\text{E}\Xi\text{X}$  μέσα στα εγκεφαλικά κύτταρα, με απότοκο την εξοίδησή τους με ότι αυτή συνεπάγεται. Ο εγκέφαλος έχει αντιρροπιστικούς μηχανισμούς για την αποφυγή μιας τέτοιας εξέλιξης που είναι αρχικά η έξοδος από τα κύτταρα ηλεκτρολυτών, όπως το  $\text{Na}^+$  και το  $\text{K}^+$  και στη συνέχεια η παραγωγή και η αποβολή άλλων οργανικών ενδογενών ωσμωλίων, με στόχο πάντοτε τη μείωση της διαφοράς τονικότητας και την αποτροπή του εγκεφαλικού οιδήματος. Το χρονικό διάστημα για την επίτευξη της παραπάνω ισορροπίας είναι τουλάχιστον 48 ώρες. Για το λόγο αυτό όταν η εγκατάσταση της υπονατριαιμίας είναι απότομη και ταχεία, δεν προλαβαίνει ο εγκέφαλος να αντιρροπήσει το πρόβλημα, με αποτέλεσμα το οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων και την αντίστοιχη σοβαρή συμπτωματολογία<sup>(7)</sup>.

Η διαφορική διάγνωση ως προς το τι προκαλεί υπονατριαιμία σε ένα ογκολογικό ασθενή, στηρίζεται κυρίως σε δύο παραμέτρους, την ωσμωτικότητα του ορού και των ούρων. Η εκτίμησή τους σε συνδυασμό με το

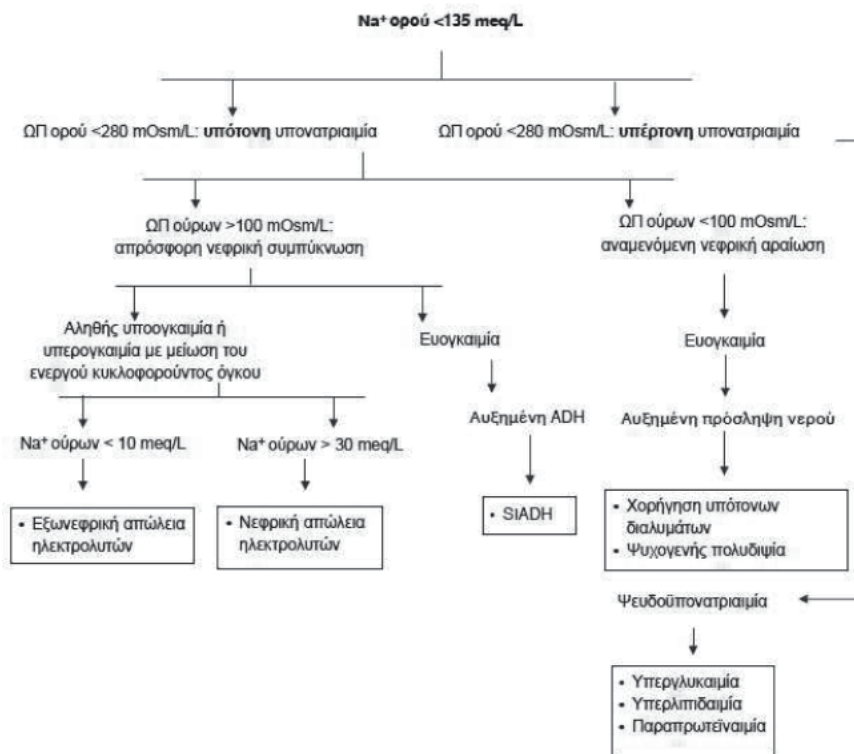
ιστορικό μπορούν να κατευθύνουν στην ανεύρεση του αιτίου που οδήγησε στη διαταραχή.

**Ωσμωτικότητα ορού** Η γνώση της ωσμωτικής πίεσης (ΩΠ) του ορού αποτελεί ένα βασικό στοιχείο στο διαχωρισμό της υπονατριαιμίας σε δύο άλλες κατηγορίες, την υπότονη και την υπέρτονη ή καλύτερα «μη υπότονη» υπονατριαιμία. Όπως είναι αναμενόμενο, τις περισσότερες φορές η ΩΠ στον ορό θα είναι χαμηλή, αφού το  $\text{Na}^+$  αποτελεί το βασικότερο ρυθμιστή της. Η τιμή των 280 mOsm/L συνήθως θεωρείται ως όριο, κάτω από το οποίο η υπονατριαιμία χαρακτηρίζεται ως υπότονη και εμφανίζεται σε ασθενείς που συνήθως είναι ευογκαιμικοί ή υπερογκαιμικοί, αλλά μπορεί να είναι ακόμη και υπογκαιμικοί. Αντίθετα, πάνω από την τιμή αυτή η υπονατριαιμία δεν θεωρείται υπότονη. Κάτι τέτοιο αποτελεί ένα σχήμα οξύμωρο, αφού εξ ορισμού το χαμηλό  $\text{Na}^+$  στον ορό μεταφράζεται σε χαμηλά επίπεδα ΩΠ ορού. Έτσι, η υπονατριαιμία αυτής της μορφής χαρακτηρίζεται ως «ψευδο-υπονατριαιμία» και οφείλεται στην παρουσία άλλων ωσμωτικά δραστικών μορίων που, είτε μπορούν να υπολογιστούν, είτε όχι, δημιουργώντας στη δεύτερη περίπτωση ένα ωσμωτικό χάσμα (osmolar gap). Τέτοιες ουσίες μπορεί να είναι η γλυκόζη, η ουρία, τα λιπίδια, οι παραπρωτεΐνες ή και διάφορες εξωγενείς αλκοόλες, σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων, που βέβαια δεν αφορούν την υπονατριαιμία που συνοδεύει κακοήθη νοσήματα.

**Ωσμωτικότητα ούρων** Η άλλη βασική παράμετρος στη διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας είναι η ωσμωτικότητα των ούρων. Αυτή αντανάκλα στο αν και κατά πόσο οι νεφροί των ασθενών είναι σε θέση αφενός να αποβάλουν το πλεονάζον ύδωρ, παράγοντας υψηλής αραίωσης ούρα και αφετέρου, στην αντίθετη περίπτωση να συγκρατήσουν το ύδωρ, όταν κάτι τέτοιο απαιτείται, παράγοντας πυκνά ούρα. Όταν η ΩΠ των ούρων είναι σε επίπεδα  $<100$  mOsm/L σημαίνει ότι έχει επιτευχθεί η μέγιστη αραίωσή τους ως φυσιολογική απάντηση στην υποκείμενη υπονατριαιμία, η οποία σ' αυτή την περίπτωση προφανώς οφείλεται σε αυξημένη πρόσληψη/χορήγηση νερού ή άλλων υπότονων υγρών. Αντίθετα, επίπεδα ΩΠ ούρων  $>100$  mOsm/L σε συνδυασμό με υπονατριαιμία σημαίνει ότι οι νεφροί συμπτωνούν «απρόσφορα» κατακρατώντας ύδωρ, ενώ το αναμενόμενο με βάση την υπονατριαιμία θα ήταν να προάγουν την κάθαρση ελευθέρου ύδατος, αποβάλλοντας αραιά ούρα. Βέβαια στην τελευταία συνθήκη, για να θεωρηθεί ως απρόσφορη η συμπύκνωση των ούρων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και ο βαθμός ογκαιμίας των ασθενών, δηλαδή αν είναι

ευογκαιμικοί, υπερογκαιμικοί ή αντίθετα υπογκαιμικοί.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, τόσο η ΩΠ του ορού, όσο και η ΩΠ ούρων συνιστούν απαραίτητα εργαλεία στη διαφορική διάγνωση της υπονατριάμιας, σε συνδυασμό πάντοτε με το ιστορικό και το υποκείμενο νόσημα. Το ζητούμενο κάθε φορά είναι γιατί ένας υπονατριάμικος ασθενής συμπυκνώνει τα ούρα του και ειδικότερα για τους ασθενείς με ογκολογικά προβλήματα, ποια είναι εκείνα τα αίτια που διαφοροδιαγνωστικά οδηγούν σε υπονατριάμια και πυκνά ούρα και κατά πόσο αυτή η συμπύκνωση είναι αναμενόμενη ή όχι. Ένας συνοπτικός αλγόριθμος που βοηθά στη διαφορική διάγνωση της υπονατριάμιας, είτε στους ασθενείς με κακοήθεια, είτε στο γενικό πληθυσμό περιγράφεται στην **εικόνα 1**. Στη συνέχεια με βάση τον παραπάνω αλγόριθμο, θα αναφερθούν ορισμένες περιπτώσεις στις οποίες συνυπάρχουν υπονατριάμια και πυκνά ούρα, σε ασθενείς με κακοήγη νοσήματα, ανάλογα με την κατάσταση ογκαιμίας τους:



**Εικόνα 1:** Αλγόριθμος που βοηθά στη διαφορική διάγνωση της υπονατριάμιας τόσο σε ασθενείς με κακοήθεια όσο και στο γενικό πληθυσμό

### **Υπονατρίαιμικοί ασθενείς με υπογκαιμία και απώλεια Na<sup>+</sup>**

- Νεφρική απώλεια με Na<sup>+</sup> ούρων >30 mEq/L όπως οι νεφροπάθειες με απώλεια άλατος (salt losing nephropathies), η ΟΣΒ μετά από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων όπως η σισπλατίνη, η οντότητα της απώλειας Na<sup>+</sup> στα πλαίσια νόσου στο ΚΝΣ (cerebral salt wasting) και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας μεταστάσεων στα επινεφρίδια
- Εξωνεφρική απώλεια με Na<sup>+</sup> ούρων <10 mEq/L κυρίως από τον πεπτικό σωλήνα, όπως η υπερεμεσία και οι διάρροιες που συχνά ακολουθούν τα σχήματα χημειοθεραπείας ή οφείλονται στην ίδια τη νόσο

### **Υπονατρίαιμικοί ασθενείς με ευογκαιμία χωρίς απώλεια Na<sup>+</sup>**

- SIADH συνήθως σε κακοήθειες πνεύμονα, κεφαλής, τραχήλου και μαστού με φυσιολογικά επίπεδα Na<sup>+</sup> ούρων (>30 mEq/L)
- SIADH που οφείλεται σε χημειοθεραπευτικά σκευάσματα
- Υποθυρεοειδισμός (μετεγχειρητικός ή μετά από χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου)
- Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών διαμέσου ADH εξαρτώμενων και μη μηχανισμών (σπάνιο αίτιο σε ασθενείς με κακοήθη νοσήματα)
- Λήψη αυξημένων ποσοτήτων νερού ή υπότονων διαλυμάτων μετά από χημειοθεραπεία
- Ψευδοϋπονατρίαιμια λόγω υψηλών τιμών σακχάρου ή παραπρωτεΐνης στον ορό

### **Υπονατρίαιμικοί ασθενείς με υπερογκαιμία και υπερφόρτωση με Na<sup>+</sup>**

- Κακόηθες νόσημα σε έδαφος οξείας ή χρόνιας νεφρικής νόσου
- Κακόηθες νόσημα σε έδαφος σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας
- Νεφρωσικό σύνδρομο δευτεροπαθές σε κάποια υποκείμενη κακοήθεια (λ.χ. νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων στα πλαίσια λεμφώματος, δευτεροπαθής μεμβρανώδης σπειραματονεφρίδα)
- Ηπατονεφρικό σύνδρομο

Εκτός από την ΩΠ ορού και ούρων υπάρχουν και άλλες βιοχημικές εξετάσεις που μπορεί να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση της υπονατρίαιμίας. Τέτοιες είναι τα επίπεδα της ουρίας, του ουρικού οξέος και του K<sup>+</sup> στον ορό. Υψηλές τιμές ουρίας και ουρικού οξέος σε έδαφος υπονατρίαιμίας παραπέμπουν σε καταστάσεις που προκαλούν υπογκαιμία, με αποτέλεσμα

την αυξημένη νεφρική επαναρρόφησή τους, ενώ αντίθετα οι χαμηλές τιμές τους είναι συμβατές με ευογκαιμία. Όσον αφορά την τιμή του  $K^+$  στον ορό, αν αυτή είναι χαμηλή και συνδυάζεται με μεταβολική αλκάλωση οφείλεται πιθανά σε υπερεμεσία, ενώ αν συνδυάζεται με μεταβολική οξέωση μπορεί να οφείλεται σε διαρροϊκές κενώσεις. Αντίθετα, συνδυασμός υπονατριαιμίας, υπερκαλιαιμίας και μεταβολικής οξέωσης μπορεί να οφείλεται σε επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Ειδικότερα για τη διάγνωση του SIADH που όπως αναφέρθηκε αποτελεί το συνηθέστερο αίτιο υπονατριαιμίας στους ασθενείς με κακοήθη νοσήματα, η ύπαρξη ορισμένων κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων φαίνεται ότι το χαρακτηρίζει. Αυτά είναι τα εξής: α) ευογκαιμία, β) υπότονη υπονατριαιμία με ΩΠ ορού  $<280 \text{ mOsm/L}$ , γ) αυξημένη ΩΠ ούρων ( $>100 \text{ mOsm/L}$  ή συχνά  $>300 \text{ mOsm/L}$ ), δ) επίπεδα  $\text{Na}^+$  ούρων  $>30 \text{ mEq/L}$  και ε) φυσιολογική νεφρική, θυρεοειδική και επινεφριδιακή λειτουργία<sup>(5)</sup>.

#### 4. Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στους ογκολογικούς ασθενείς

Όπως και στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπονατριαιμίας, έτσι και σ' αυτή που εμφανίζεται σε έδαφος κάποιου κακοήθους νοσήματος, η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την παρουσία της νευρολογικής κυρίως συμπτωματολογίας, που συνήθως συνοδεύει την οξεία (έναρξη  $<48$  ώρες) και βαριά υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού  $<120 \text{ mEq/L}$ ) και μπορεί να καταστεί απειλητική για τη ζωή των ασθενών. Έτσι, οι συμπτωματικοί ασθενείς χρήζουν θεραπείας που έχει ως βασικό στόχο την αποφυγή της μείζονος επιπλοκής, που είναι η εκδήλωση εικόνας εγκεφαλικού οιδήματος.

Ας σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας σ' αυτή την ομάδα ασθενών. Κατά τη διόρθωση της διαταραχής, θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη ότι μία ταχεία αύξηση της τιμής του  $\text{Na}^+$  στον ορό μπορεί να οδηγήσει σε δραματικά αντίθετο αποτέλεσμα, προκαλώντας την εμφάνιση μιας πολύ σοβαρής νευρολογικής οντότητας που ονομάζεται ωσμωτική απομυελίνωση (ΩΑ). Οφείλεται ουσιαστικά στην αδυναμία των εγκεφαλικών κυττάρων να απαντήσουν στις οξείες μεταβολές της ωσμωτικότητας του ΕΞΧ, με αποτέλεσμα την αφυδάτωσή τους και την εμφάνιση απομυελινωτικών βλαβών σε κεντρικές περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο θάλαμος, η γέφυρα και τα βασικά γάγγλια, δίνοντας χαρακτηριστικές εικόνες στην απεικόνιση με μα-



γνητική τομογραφία. Η ΩΑ εκδηλώνεται αρκετές μέρες (1-7) μετά την ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας με κεφαλαλγία, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, τετραπληγία και δυστυχώς αποβαίνει συνήθως θανατηφόρα.

Εξαιτίας της παραπάνω σοβαρής επιπλοκής θα πρέπει η διόρθωση της υπονατριαιμίας, ακόμη κι όταν αυτή θεωρείται οξεία, να γίνεται συντηρητικά, σταδιακά και κυρίως με ελεγχόμενο ρυθμό. Οι ασφαλέστερες οδηγίες συνιστούν την αύξηση των επιπέδων  $\text{Na}^+$  ορού κατά 6-8 mEq/L τις πρώτες 24 ώρες, ενώ υπάρχουν και απόψεις που ανεβάζουν τις παραπάνω τιμές στα 12 mEq/L το πρώτο 24ωρο και στα 18 mEq/L τις πρώτες 48 ώρες. Βέβαια, σε απειλητική για τη ζωή κλινική εικόνα εγκεφαλικού οίδηματος που συνδυάζεται με οξεία εγκατάσταση πολύ χαμηλού  $\text{Na}^+$  ορού (<115 mEq/L), επιτρέπεται να αυξηθούν τα επίπεδά του έως και 1 mEq/L/ώρα ή αλλιώς στα 4-6 mEq/L τις πρώτες 4-6 ώρες, μέχρι να φτάσουν στο σχετικά ασφαλές όριο των 120 mEq/L και στη συνέχεια να ακολουθήσει αποκλιμάκωση της διόρθωσης.

Ωστόσο, όταν δεν είναι γνωστή η χρονική έναρξη της υπονατριαιμίας και ο ασθενής δεν εκδηλώνει σοβαρή συμπτωματολογία, είναι προτιμότερο η διαταραχή αυτή να θεωρείται ως χρόνια και οι θεράποντες γιατροί να μην προβαίνουν σε ηρωικές προσπάθειες διόρθωσής της, αλλά να την αντιμετωπίζουν σταδιακά, με τον τρόπο που αναφέρθηκε προηγουμένως. Θα πρέπει να τονιστεί ότι όταν η υπονατριαιμία θεωρείται χρόνια σημαίνει ότι έχουν κινητοποιηθεί όλοι οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί του εγκεφάλου που αναφέρθηκαν παραπάνω και επομένως δεν απειλείται η ζωή των ασθενών από ένα επικείμενο εγκεφαλικό οίδημα. Αν παρόλα αυτά, κατά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας παρατηρηθεί απότομη αύξηση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  του ορού, υπάρχει δυνατότητα αυτό να αναστραφεί, χορηγώντας στους ασθενείς υπότονα διαλύματα που θα «επαναραιώσουν» το  $\text{Na}^+$  του ορού, προκαλώντας εκ νέου μία τεχνητή αυτή τη φορά υπονατριαιμία. Ακόμη και η χορήγηση ADH έχει προταθεί και δοκιμαστεί για την επαναφορά της υπονατριαιμίας, όταν θεωρηθεί ότι η προηγηθείσα διόρθωσή της απέβει ιδιαίτερα ταχεία και επιθετική, με ορατό τον κίνδυνο της εγκατάστασης ΩΑ.

Το θέμα της επείγουσας υπονατριαιμίας και της θεραπευτικής αντιμετώπισής της αποτελεί ένα ιδιαίτερο κεφάλαιο, δεν αφορά στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με κάποιο υποκείμενο κακόηθες νόσημα και για το λόγο αυτό δεν θα αναπτυχθεί σ' αυτή την ανασκόπηση. Εκείνο που χρειάζεται να γνωρίζει ο γιατρός που καλείται να θεραπεύσει έναν υπονατριαιμικό ασθενή με νεοπλασία είναι ότι θα πρέπει να τον αντιμετωπίσει ανάλογα με το αίτιο, την κλινική εικόνα και την κατάσταση του ΕΞΧ, όπως

αναφέρθηκε στην παράγραφο της διαφορικής διάγνωσης.

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας στους ασθενείς αυτούς ανήκουν στην κατηγορία της ευογκαιμικής υπονατριαιμίας και η βασική αντιμετώπισή τους έγκειται στον περιορισμό της χορήγησης υγρών που θα πρέπει να είναι αυστηρός (<800 ml/24ωρο), ανάλογα πάντοτε με την ικανότητα αποβολής ύδατος με τη διούρηση (aquaresis). Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στο ισοζύγιο υγρών και  $\text{Na}^+$  των ασθενών αυτών για να μη μεταπέσουν από την ευογκαιμική στην υπογκαιμική υπονατριαιμία. Η απόφαση για χορήγηση ή μη χλωριούχου νατρίου ( $\text{NaCl}$ ) εξαρτάται από τη βαρύτητα της υπονατριαιμίας και κυρίως από το οξύ της εγκατάστασής της. Ακόμη και σε πολύ χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού, ο περιορισμός των υγρών μπορεί να αποδειχτεί επαρκής στη σταδιακή διόρθωση της τιμής του, εφόσον πρόκειται για ευογκαιμική κατάσταση. Αν όμως ο ασθενής αρχίζει να παρουσιάζει συμπτώματα και σοβαρή νευρολογική σημειολογία θα πρέπει να του χορηγείται υπέρτονο διάλυμα  $\text{NaCl}$  3%, πιθανά σε συγχορήγηση με διουρητικά της αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη, για την αποφυγή κυκλοφορικής υπερφόρτωσης, ειδικά σ' αυτούς τους ασθενείς που είναι συχνά πολύ επιβαρυνμένοι, εξαιτίας του πρωτοπαθούς νοσήματος. Η δοσολογία του υπέρτονου διαλύματος 3% που περιέχει 513 mEq  $\text{Na}^+$  συγκριτικά με το ισότονο διάλυμα 0,9% των 154 mEq μπορεί να υπολογιστεί από διάφορους τύπους, η ανάλυση των οποίων γίνεται στην αντίστοιχη βιβλιογραφική παραπομπή<sup>(7)</sup>. Η αντιμετώπιση της υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας στους ασθενείς με νεοπλασία ακολουθεί τους ίδιους κανόνες με εκείνους της ευογκαιμικής με τη διαφορά ότι η χορήγηση διούρησης θεωρείται επιβεβλημένη, ενώ η απόφαση για χρήση τόσο υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  θα πρέπει να γίνει μετά από συνεκτίμηση όλων των καρδιαγγειακών παραμέτρων, με ορατό τον κίνδυνο της σοβαρής κυκλοφορικής υπερφόρτωσης, της εκδήλωσης οξέος πνευμονικού οιδήματος και ενδεχομένως της ανάγκης εφαρμογής εξωνεφρικής κάθαρσης.

Από την άλλη πλευρά, η υπογκαιμική υπονατριαιμία χρήζει αντικατάστασης του μειωμένου εξωκυττάριου όγκου, εξαιτίας απώλειας, είτε από το πεπτικό, είτε από τους νεφρούς, με ισότονο διάλυμα  $\text{NaCl}$  0,9%, συνήθως σε ρυθμό χορήγησης στα 1-3 ml/kgΣΒ/ώρα, σε συνδυασμό με περιορισμό λήψης υγρών από το στόμα. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι στους υπονατριαιμικούς ασθενείς με απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών, σημαντικό ρόλο στην εγκατάσταση της υπονατριαιμίας παίζουν και τα χαμηλά επίπεδα  $\text{K}^+$  στον ορό. Ο μηχανισμός σχετίζεται με το μειωμένο ενδοκυττά-

ριο  $K^+$  που οδηγεί στη μετακίνηση  $Na^+$  μέσα στα κύτταρα και στην επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υπονατριαιμίας. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να γίνεται πάντοτε εκτίμηση του  $K^+$  του ορού, αφού και μόνο η διόρθωσή του μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του  $Na^+$  στον ορό, χωρίς να χρειαστεί άλλου είδους παρέμβαση.

Στη συνέχεια θα γίνει μία μικρή αναφορά στο ρόλο των βαπτανών (vaptans) στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας των ασθενών με κακοήθη νοσήματα, που αφορά στην ευογκαιμική και υπερογκαιμική μορφή της και όχι στην υπογκαιμική, στην οποία εύλογα απαγορεύεται η περαιτέρω απώλεια ύδατος. Επίσης, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι βαπτάνες δεν έχουν ιδιαίτερη θέση στην αντιμετώπιση της οξείας και επείγουσας υπονατριαιμίας, αφενός εξαιτίας της μειονεκτικότητάς τους να προκαλέσουν ικανή, έγκαιρη και σχετικά ταχεία, όσο αυτό επιτρέπεται, αύξηση των επιπέδων του  $Na^+$  του ορού σε ασφαλή επίπεδα, σε σύγκριση με τη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος  $NaCl$  και αφετέρου εξαιτίας της δυσκολίας εκτίμησης του αποτελέσματος που θα προκαλέσει η υδατοδιούρηση, με κίνδυνο την υπερδιόρθωση της υπονατριαιμίας και την εκδήλωση σοβαρών παρενεργειών, όπως η  $QA^{(7)}$ . Επομένως, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στις ηπιότερες, ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες μορφές, όπως αυτές που σχετίζονται με το SIADH ή με τη μη συμμόρφωση των ασθενών για περιορισμό της λήψης νερού και είναι συχνές στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Οι βαπτάνες αποτελούν μία σχετικά νεότερη γενιά φαρμάκων και ο μηχανισμός δράσης τους συνίσταται στην αναστολή της επαναρόφησης του ύδατος διαμέσου της ADH και της έκφρασης των υδατοπορινών στο αθροιστικά σωληνάριο, προκαλώντας ουσιαστικά υδατοδιούρηση και αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό την κάθαρση ελευθέρου ύδατος. Πρόκειται ουσιαστικά για ανταγωνιστές των  $V_2$ -υποδοχέων της ADH στο νεφρικό σωληναριακό κύτταρο, αν και οι κάποιες από τις βαπτάνες ανταγωνίζονται τη δράση και των  $V_{1a}$  και  $V_{1b}$ -υποδοχέων της ADH, οι οποίοι εδράζονται και σε άλλα όργανα εκτός των νεφρών. Υπάρχουν πολλές μορφές βαπτανών που ταξινομούνται ανάλογα με το ποιους υποδοχείς της ADH αναστέλλουν. Άλλες από αυτές προκαλούν μη εκλεκτική αναστολή (unselective antagonists), τόσο των  $V_{1a}$ , όσο και των  $V_2$ -υποδοχέων, όπως η κονιβαπτάνη (conivaptan) που ήταν και ο πρώτος εκπρόσωπος της ομάδας των βαπτανών, ενώ άλλες νεότερες αποτελούν εκλεκτικούς αναστολείς (selective antagonists) μόνο των  $V_2$ -υποδοχέων, δρώντας αποκλειστικά στο νεφρικό σωληνάριο, όπως η μοζαβαπτάνη (mozavaptan) και τολβαπτάνη (tolivaptan).

Πιο συγκεκριμένα, η κονιβαπτάνη χορηγείται μόνο παρεντερικά και έχει πάρει την ένδειξη για τη θεραπεία της ευογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς ανάμεσα στα αίτια των οποίων ήταν και το SIADH σε έδαφος κακοήθειας<sup>(8)</sup>. Η ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου αποτέλεσε μειονέκτημα στη δυνατότητα χρήσης της σε εξωτερικούς ασθενείς, πρόβλημα που ξεπεράστηκε στη συνέχεια με την ανεύρεση νεότερων εκλεκτικών αναστολέων της ADH που χορηγούνται από το στόμα.

Δύο πρόσφατες μελέτες σε μικρό αριθμό ογκολογικών ασθενών έδειξαν το ευεργετικό αποτέλεσμα της τολβαπτάνης στη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Η πρώτη αφορούσε δέκα ασθενείς με διαγνωσμένο MKΠ υπό χημειοθεραπεία και σοβαρή υπονατριαιμία με  $\text{Na}^+$  ορού  $<125 \text{ mEq/L}$ . Όλοι οι ασθενείς απάντησαν στην καθημερινή χορήγηση  $15 \text{ mg}$  τολβαπτάνης με αύξηση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  στον ορό, βελτίωση της κλινικής εικόνας και δυνατότητα συνέχισης της χημειοθεραπευτικής αγωγής, χωρίς σημαντικές παρενέργειες και με ομαλή διόρθωση της υπονατριαιμίας. Η τολβαπτάνη χορηγήθηκε στον κάθε ασθενή σε διαφορετικά επεισόδια υπονατριαιμίας με διάμεση τιμή (median) χρονικής διάρκειας τις τέσσερις ημέρες και διάμεση τιμή συντήρησης του  $\text{Na}^+$  σε επίπεδα μεγαλύτερα από  $125 \text{ mEq/L}$  τις  $17,5$  ημέρες<sup>(9)</sup>. Η δεύτερη μελέτη ήταν διπλή-τυφλή και αφορούσε 30 ασθενείς με υπονατριαιμία και νεοπλασία που τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ( $17$  έλαβαν τολβαπτάνη και  $13$  έλαβαν placebo). Η χορήγηση της τολβαπτάνης υπερίσχυσε σαφώς ως προς το καταληκτικό σημείο της διόρθωσης της υπονατριαιμίας με ποσοστό  $94\%$  vs  $8\%$  της placebo αγωγής ( $p<0,001$ ). Και πάλι η διόρθωση επιτεύχθηκε ομαλά, χωρίς σημαντικές παρενέργειες από τη χορήγηση του φαρμάκου<sup>(10)</sup>. Ας σημειωθεί ότι η δοσολογία της τολβαπτάνης αρχίζει από τα  $15 \text{ mg}$  και μπορεί προοδευτικά να φτάσει μέχρι και τα  $60 \text{ mg}$  την ημέρα.

Συμπερασματικά, η υπονατριαιμία που συνοδεύει κακοήθη νοσήματα δεν εκδηλώνεται συνήθως ως επείγουσα κατάσταση, χρήζει όμως θεραπευτικής παρέμβασης, τόσο για τη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών, όσο και για την απαραίτητη συνέχιση της αντινεοπλασματικής αγωγής τους. Φαίνεται ότι οι νεότεροι ανταγωνιστές των  $V_2$ -υποδοχέων της ADH-βαπτάνες συνιστούν ένα αποτελεσματικό όπλο στα χέρια των γιατρών για την αντιμετώπιση της σημαντικής αυτής επιπλοκής που εκδηλώνεται συχνά, τόσο πριν, όσο και κατά τη διάρκεια εμφάνισης ενός ογκολογικού προβλήματος, αποτελώντας εμπόδιο στην προσπάθεια σωστής αντιμετώπισης του βασικού νοσήματος αυτών των ασθενών.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *The Oncologist* 2012; 17: 756-765.
2. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009; 29: 227-238.
3. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 222-228.
4. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatremia in medical cancer patients: epidemiology, etiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 192-197.
5. Onitilo AA, Kio E, Doi SAR. Tumor-related hyponatremia. *J Clin Med Res* 2007; 5: 228-237.
6. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-Induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144-153.
7. Adrogué HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1140-1148.
8. Ghali JK, Farah JO, Daifallah S, et al. Conivaptan and its role in the treatment of hyponatremia. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 253-268.
9. Petereit C, Zaba O, Teber I, Lüders H, Grohé C. A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 55-60.
10. Salahudeen AK, Ali N, George M, Lahoti A, Palla S. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. *Cancer* 2014; 120: 744-751.

## Ερωτήσεις

### 1. Η παρουσία υπονατριάμιας κυρίως υποδηλώνει:

- α) Υπερφόρτωση με  $\text{Na}^+$ ;
- β) Συνυπάρχουσα υπερκαλιαιμία;
- γ) Μειωμένη ικανότητα των νεφρών να αποβάλουν ελεύθερο ύδωρ;
- δ) Μειωμένη πρόσληψη  $\text{Na}^+$ ;

**2. Ποιο από τα παρακάτω ισχύει για την ADH στους υπονατριαιμικούς ασθενείς με κακώθες νόσημα;**

- α) Δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της υπονατριαιμίας;
- β) Η απρόσφορη έκκρισή της ευθύνεται για την πλειονότητα των περιπτώσεων υπονατριαιμίας;
- γ) Προκαλεί κυρίως υπονατριαιμία υπογκαιμικής μορφής;
- δ) Δεν παράγεται από εστίες εκτός του αδένου της υπόφυσης;

**3. Το SIADH χαρακτηρίζεται από όλα τα παρακάτω εκτός από ένα:**

- α) Ευογκαιμία;
- β) Χαμηλή ωσμωτική πίεση ορού;
- γ) Χαμηλό  $\text{Na}^+$  ούρων;
- δ) Υψηλή ωσμωτική πίεση ούρων;

**4. Ποιο από τα παρακάτω νεοπλάσματα προκαλεί συχνότερα SIADH;**

- α) Το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα;
- β) Το ουροθηλιακό καρκίνωμα;
- γ) Οι παραπρωτεΐναιμιές;
- δ) Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα;

**5. Για τη χρήση των βαπτανών στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας ασθενών με κακώθη νοσήματα ισχύουν τα παρακάτω εκτός από ένα:**

- α) Προκαλούν αύξηση της κάθαρσης ελεύθερου ύδατος από τους νεφρούς;
- β) Βελτιώνουν σημαντικά την κλινική εικόνα και τη νοσηρότητα των ασθενών;
- γ) Η βασική ένδειξή τους είναι η υπογκαιμική υπονατριαιμία;
- δ) Έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα στο SIADH;

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. β
- 3. γ
- 4. δ
- 5. γ

## Υπονατριαιμία στην προχωρημένη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια

**Καπλάνης Νικόλαος**

Νεφρολόγος, ΜΧΑ «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη

### **Κύρια σημεία**

- Η υπονατριαιμία είναι συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από το αίτιο που την προκαλείσε

- Η υπονατριαιμία συνήθως είναι υπερογκαιμική και οφείλεται σε αυξημένη κατακράτηση ύδατος από το αθροιστικό σωληνάριο του νεφρώνα, ως συνέπεια της αυξημένης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης

- Η αύξηση της ADH οφείλεται στη μείωση του δραστικού κυκλοφορούντα όγκου αίματος που λαμβάνει χώρα σε κίρρωτικούς ασθενείς εξαιτίας αγγειοδιαστολής της συστηματικής κυκλοφορίας

- Η υπονατριαιμία σε προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια και κίρρωση σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας και ηπατονεφρικού σύνδρομο

- Η ύπαρξη υπονατριαιμίας επιδεινώνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών, οι οποίοι είναι σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση

- Η υπονατριαιμία αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος

- Η διαχείριση των ασθενών στηρίζεται στον περιορισμό της πρόσληψης υγρών, που είναι δύσκολο να εφαρμοστεί

- Νεότερες μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα της χρήσης των βαπτανών στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας σε προχωρημένη κίρρωση, αλλά υπάρχει σκεπτικισμός για τις ανεπιθύμητες δράσεις της αγωγής, τις συχνές υποτροπές μετά τη διακοπή της και την αμετάβλητη εικόνα σχετικά με τη θνητότητα, παρά τη διόρθωση των επιπέδων  $\text{Na}^+$

### **1. Εισαγωγή**

Η ηπατική ανεπάρκεια και ως κλινική της εξέλιξη, η κίρρωση, συνδέονται με διαταραχές του ισοζυγίου των υγρών και του  $\text{Na}^+$ , από πρώιμα, ακόμη, στάδια. Η κύρια μορφή των διαταραχών είναι η υπονατριαιμία. Η γνώση αυτή είχε επισημανθεί από τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα, αλλά βρίσκε-

ται πάντοτε στην επιστημονική επικαιρότητα για δύο λόγους. Αφ' ενός έχει χαρακτηριστεί ως πολύ σημαντικός δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για τους κίρρωτικούς ασθενείς, τόσο για τη νοσηρότητα, όσο και για τη θνητότητα. Αφ' ετέρου, παρά την ανάπτυξη της φαρμακολογίας τις τελευταίες 10ετίες, δεν αναπτύχθηκαν αποτελεσματικοί τρόποι αντιμετώπισης. Οι ανταγωνιστές των  $V_2$ -υποδοχέων της ADH έχουν αμφισβητηθεί εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών τους<sup>(1)</sup>.

## 2. Επιδημιολογία

Ως κλινικά σημαντική υπονατρίαμια, στις περισσότερες μελέτες ασθενών με κίρρωση κατά το παρελθόν θεωρήθηκε η συγκέντρωση  $Na^+ < 130$  mEq/L ορού. Εντούτοις, συγκεντρώσεις  $< 135$  mEq/L συνοδεύονται αρκετά συχνά με εξίσου σοβαρές επιπλοκές στην πορεία της νόσου των ηπατοπαθών<sup>(2)</sup>. Η επίπτωση συγκεντρώσεων  $Na^+ \leq 135$  mEq/L,  $\leq 130$  mEq/L,  $\leq 125$  mEq/L και  $\leq 120$  mEq/L ήταν 49,4%, 21,6%, 5,7% και 1,2%, αντίστοιχα. Υψηλά ποσοστά υπονατρίαμιας είχαν κίρρωτικοί ασθενείς, που παρακολουθούνταν κατ' οίκον (40%), όσο και οι νοσηλευόμενοι (57%)<sup>(3)</sup>. Επιπλέον, μελέτες αποδεικνύουν ότι η βαρύτητα της κίρρωσης και της υπονατρίαμιας είναι ανάλογες, όπως φαίνεται και στην **εικόνα 1**.

Study	Child-Pugh Score	Child-Pugh Class			MELD Score
		Class A	Class B	Class C	
<b>Angeli<sup>1</sup> (2006)</b>					
> 135 mmol/L (n=497)		53 (10.7%)	280 (56.3%)	155 (31.2%)	
131-135 mmol/L (n=275)			14 (5.1%)	120 (43.6%)	130 (47.3%)
≤ 130 mmol/L (n=211)		2 (0.9%)	75 (35.5%)	126 (59.7%)	
<b>Londolfo<sup>4</sup> (2006)</b>					
≥ 130 mmol/L (n=222)	8 ± 2				17 ± 5
< 130 mmol/L (n=19)	10 ± 2			20 ± 7	
<b>Kim<sup>30</sup> (2009)</b>					
> 135 mmol/L (n=497)		10 (10.2%)	56 (57.1%)	32 (32.6%)	13.9 ± 4.6
131-135 mmol/L (n=275)		1 (2.6%)	16 (41.0%)	22 (56.4%)	16.3 ± 5.2
≤ 130 mmol/L (n=211)		1 (2.0%)	12 (23.5%)	38 (74.5%)	17.2 ± 5.1
<b>Jenq<sup>21</sup> (2010)</b>					
> 135 mmol/L (n=59)	11.1 ± 2.1			29.4 ± 13.6	
≤ 135 mmol/L (n=67)	12.4 ± 2.3			52.9 ± 13.9	

**Abbreviations:** MELD, model for end-stage liver disease  
Data presented as mean standard deviation

**Εικόνα 1:** Μελέτες που υπολογίζουν την επίπτωση της υπονατρίαμιας σε ασθενείς με κίρρωση<sup>(2)</sup>



Είναι αξιοσημείωτο ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της υπονατριάμιας με την ηλικία και το φύλο του ασθενούς, όπως δε συσχετίζεται και με το αίτιο που προκάλεσε την κίρρωση και την ηπατική ανεπάρκεια<sup>(4)</sup> (**Εικ. 2**)

Characteristic	≤130 mmol/L (n=51)	131-135 mmol/L (n=39)	≥136 mmol/L (n=98)	p value
Gender				
Male	34	26	72	0.60
Female	17	13	26	
Age (year*)	57.3±11.5	62.6±11.5	66.2±11.6	0.14
Etiology				
HBV	37	25	51	
HCV	4	4	6	0.16
NonB,NonC	2	2	6	
Alcohol	8	3	35	
Child-Pugh score*	10.5±1.6	9.8±1.7	8.7±1.6	<0.0001
Child-Pugh class				
Class A	1	1	10	
Class B	12	16	56	<0.0001
Class C	38	22	32	
MELD score*	17.2±5.1	15.3±5.2	13.9±4.6	<0.0001

**Εικόνα 2:** Χαρακτηριστικά ασθενών με υπονατριάμια και κίρρωση<sup>(4)</sup>

### 3. Ταξινόμηση

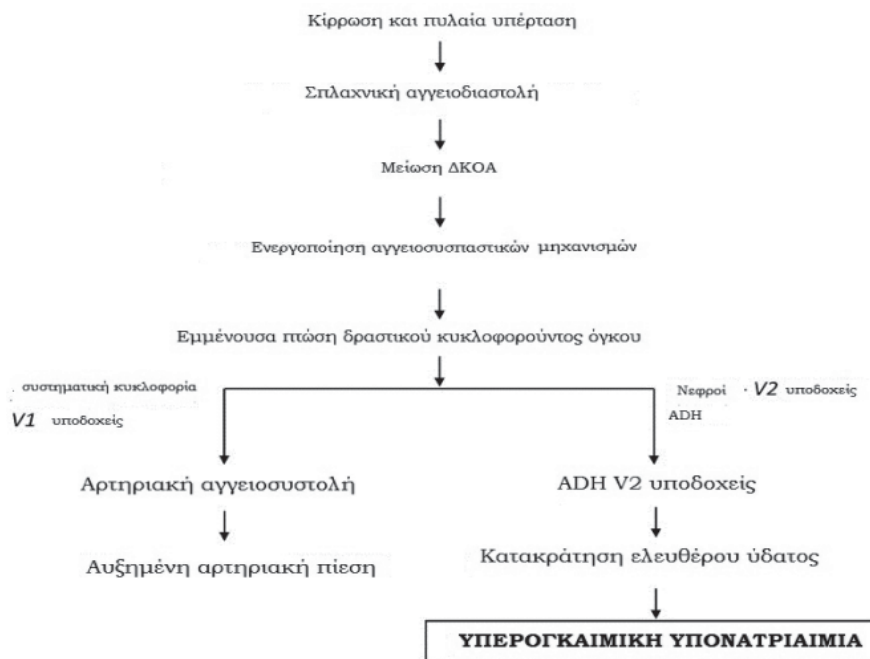
Οι ασθενείς με κίρρωση εμφανίζουν σε πρωιμότερα στάδια της νόσου, υπογκαιμική υπονατριάμια, είτε ως αποτέλεσμα της έντονης διουρητικής αγωγής, είτε ως συνέπεια των απωλειών από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν τη χαρακτηριστική εικόνα των γενικευμένων οιδημάτων και του ασκίτη, εμφανίζουν συχνά ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αλλά η κλινική και εργαστηριακή τους εικόνα βελτιώνεται ευκολότερα με την αναπλήρωση των υγρών<sup>(5)</sup>.

Η πλειοψηφία των ασθενών με προχωρημένη κίρρωση εμφανίζει υπερογκαιμική, «εξ αραιώσεως», υπονατριάμια (dilutional hyponatremia). Οι ασθενείς αυτοί έχουν τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα του ασκίτη και των γενικευμένων οιδημάτων, ενδέχεται να συνυπάρχει νεφρική βλάβη και η ανάλυση, η οποία ακολουθεί σχετίζεται αποκλειστικά με την ομάδα των ασθενών αυτών<sup>(1)</sup>.

### 4. Παθοφυσιολογία

Η αλληλουχία γεγονότων για την ανάπτυξη υπερογκαιμικής υπονατριάμιας στους ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση αρχίζει από την αυξημένη

συγκέντρωση στην κυκλοφορία διαφόρων αγγειοδιασταλτικών ουσιών, οι οποίες παράγονται εξαιτίας αυξημένων ενδοθηλιακών αντιστάσεων. Τέτοιες είναι το μονοξειδίο του αζώτου (NO), η ενδοτοξίνη, ο παράγοντας P και ενδογενή καναβινοειδή. Επακόλουθο είναι η μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης, όσο και του συμπαθητικού συστήματος. Παράλληλα, υπερεκκρίνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης αντιδιουρητική ορμόνη (ADH). Ο νεφρός ανταποκρίνεται με αύξηση της επαναρόφησης  $\text{Na}^+$  στο εγγύς σωληνάριο, αλλά και στο άπω και το αθροιστικό σωληνάριο<sup>(6)</sup> και ακόμη μεγαλύτερη επαναρόφηση ελευθέρου ύδατος στο αθροιστικό σωληνάριο από τη δράση της ADH στους  $\text{V}_2$ -υποδοχείς. Ο μηχανισμός συνοψίζεται στην **εικόνα 3**.



**Εικόνα 3:** Μηχανισμός υπονατριαιμίας στην κίρρωση<sup>(5)</sup>

Ο ρόλος της αντιδιουρητικής ορμόνης (αργινίνης βαζοπρεσσίνης, AVP) είναι θεμελιώδης στην ανάπτυξη της υπονατριαιμίας στην προχωρημένη κίρρωση. Αυτό τεκμηριώνεται από μία σειρά στοιχείων, όπως: α) τα επίπεδα της AVP στο πλάσμα είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε ασθενείς με κίρρωση

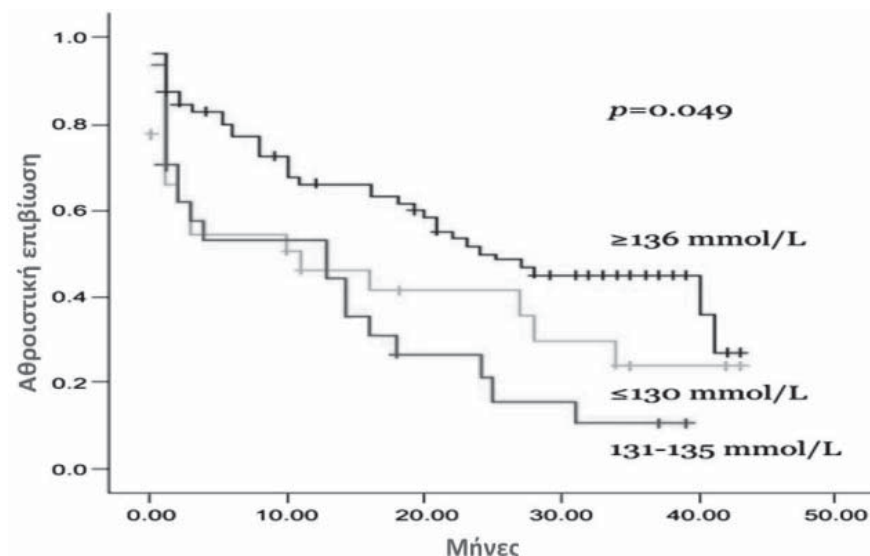
και ασκίτη και είναι ανάλογα του βαθμού του ασκίτη, β) σε πειραματικά μοντέλα κίρρωσης υπάρχει χρονική συσχέτιση της υπερέκκρισης της AVP και της μείωσης της απέκκρισης ελευθέρου ύδατος, γ) έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα υδατοπορίνης-2 σε πειραματικά μοντέλα ασκίτη, δ) δεν αναπτύσσεται διαταραχή της απέκκρισης του ύδατος σε πειραματόζωα με συγγενή έλλειψη AVP και τέλος ε) τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση φαίνεται να διορθώνονται μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών των  $V_2$ -υποδοχέων της AVP<sup>(1)</sup>.

Ενδιαφέρον στο ρόλο των μορίων της υδατοπορίνης-2 στην ανάπτυξη της υπονατριαιμίας σε κίρρωτικούς έδειξε μία μελέτη του 2003<sup>(7)</sup>, σύμφωνα με την οποία μετρήθηκε η ποσότητα της υδατοπορίνης-2 στα ούρα μετά από χορήγηση ποσότητας υγρών. Στους υγιείς μάρτυρες, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της, με αποτέλεσμα την αύξηση της διούρησης, τη διατήρηση της ωσμωτικότητας του ορού σε σταθερά επίπεδα και ως εκ τούτου διατήρηση της AVP σταθερής. Αντίθετα, οι κίρρωτικοί ασθενείς δεν εμφάνισαν μείωση στα επίπεδα της υδατοπορίνης-2, η διούρηση δεν αυξήθηκε, όπως ήταν αναμενόμενο και επομένως υπήρξε κατακράτηση μέρους των υγρών που χορηγήθηκαν.

## 5. Κλινικοί συσχετισμοί

Η ανάπτυξη υπονατριαιμίας σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια συνδυάζεται με σαφώς χειρότερη πρόγνωση, τόσο ως προς τη θνητότητα των ασθενών, όσο και ως προς την ανάπτυξη διαφόρων κοινών και σπανιότερων επιπλοκών της κίρρωσης, όπως η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η αυτόματη περιτονίτιδα<sup>(8)</sup>, το ηπατονεφρικό σύνδρομο (HNS), ο ηπατογενής υδροθώρακας. Επιβαρύνεται η ποιότητα ζωής των υπονατριαιμικών, κίρρωτικών ασθενών, ενώ φαίνεται να επηρεάζεται δυσμενώς και η πορεία των ασθενών, οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος. Αυτό που δεν έχει προσδιοριστεί είναι, αν οι επιπλοκές είναι συχνότερες εξαιτίας της υπονατριαιμίας αυτής καθ' εαυτής ή απλά η υπονατριαιμία αποτελεί ένα δείκτη της προόδου και της βαρύτητας της ηπατικής νόσου<sup>(9)</sup>. Το μόνο βέβαιο είναι ότι η συγκεκριμένη ηλεκτρολυτική διαταραχή κάνει τη διαχείριση των κίρρωτικών ασθενών δυσκολότερη<sup>(10)</sup>.

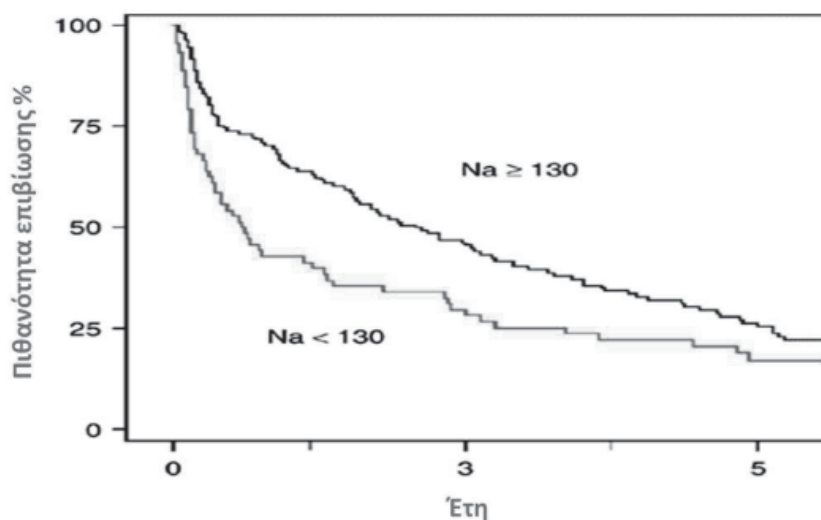
Η θνητότητα σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  του ορού, όπως απέδειξε μία Ασιατική μελέτη<sup>(4)</sup>, ειδικά τους πρώτους μήνες της νόσου (**Εικ. 4**)



**Εικόνα 4:** Συσχέτιση της επιβίωσης ασθενών με προχωρημένη κίρρωση και υπονατριαιμία σύμφωνα με Kaplan-Meier ανάλυση

Η παραπάνω εικόνα επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες (**Εικ. 5**).

Παρόλα αυτά, σε μελέτη του 2002<sup>(11)</sup>, διαπιστώθηκε ότι εάν η υπονατριαιμία δεν αναπτύσσεται αυτόματα και οφείλεται σε εκλυτικούς παράγοντες όπως αιμορραγία από το γαστρεντερικό ή λοιμώξεις, τότε η θνητότητα θεωρείται παρόμοια με αυτή των κίρρωτικών ασθενών που δεν εμφανίζουν υπονατριαιμία. Ο ρόλος της υπονατριαιμίας στη θνητότητα των ασθενών με προχωρημένη κίρρωση αμφισβητείται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και δεν θεωρείται τόσο σημαντικός στην πρόγνωση, σε σύγκριση με την ανάπτυξη καταστάσεων, όπως είναι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ή το ΗΝΣ.

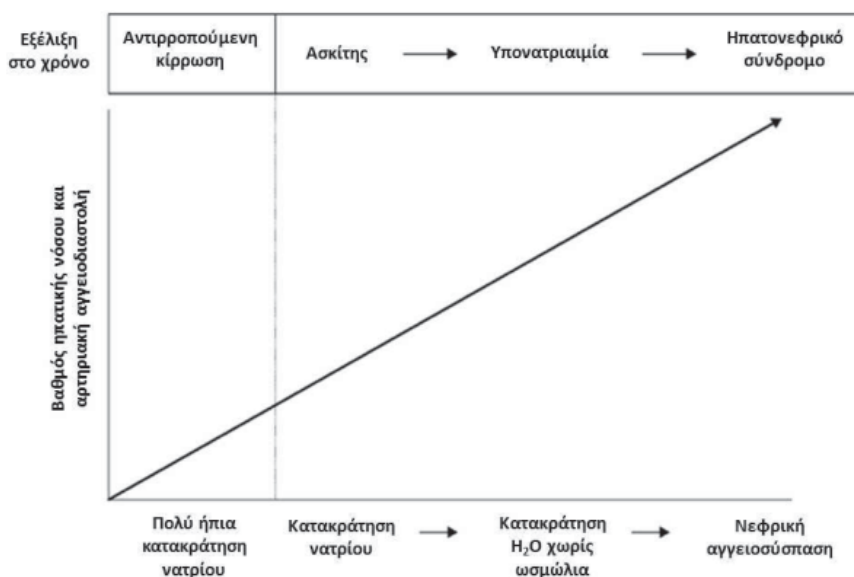


**Εικόνα 5:** Επιβίωση ασθενών με προχωρημένη κίρρωση σε σχέση με τα επίπεδα νατρίου ορού<sup>(12)</sup>

Η σχέση υπονατριαιμίας και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας θεωρείται δεδομένη. Αυτό που παραμένει αντικείμενο μελέτης είναι ο μηχανισμός, με τον οποίο η πτώση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  προκαλεί τις νευρολογικές επιπλοκές. Το επικρατέστερο σενάριο αποδίδει τις επιπλοκές στο οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων και ειδικά των αστροκυττάρων, ως προσαρμογή στο υπότονο εξωκυττάριο περιβάλλον που δημιουργείται. Η απώλεια οργανικών ωσμωλίων από τον ενδοκυττάριο χώρο, όπως μυοϊνοσιτόλης, χολίνης, ταυρίνης κ.ά. στα πλαίσια προσαρμογής, καθώς και η αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων γλουταμίνης, ως συνέπεια του αυξημένου φορτίου αμμωνίας, φαίνεται να προκαλούν σημαντικές λειτουργικές μεταβολές στη λειτουργία των αστροκυττάρων, πέρα από τις ανατομικές (οίδημα), που προαναφέρθηκαν. Η κατάσταση φαίνεται να επιδεινώνεται με περαιτέρω επιδείνωση της υπονατριαιμίας, με την έντονη χρήση διουρητικών και με την εφαρμογή διασφαγιτιδικής διηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, TIPS)<sup>(1)</sup>.

Αξιοσημείωτη είναι η διαπίστωση ότι η υπονατριαιμία στην κίρρωση προκαλεί διαταραχή στην ποιότητα ζωής των ασθενών και ενδεχομένως στη νόσηση, σοβαρότερη σε σύγκριση με ασθενείς που ανέπτυξαν ηπατική εγκεφαλοπάθεια, χωρίς να έχουν υπονατριαιμία. Η μέτρηση στηρίχτηκε σε συμπλήρωση των ερωτηματολογίων SIP (Sickness Impact Profile)<sup>(13)</sup>.

Η συσχέτιση της υπονατριαιμίας των ασθενών με προχωρημένη κίρρωση και του ΗΝΣ στους ασθενείς αυτούς θεωρήθηκε τόσο μεγάλη, ώστε η υπονατριαιμία μπορεί να χαρακτηριστεί ως πρόδρομο στάδιο για την ανάπτυξη του τελευταίου (**Εικ. 6**)<sup>(12,14)</sup> ή τουλάχιστον αποτελεί τον παράγοντα με τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία για την εκδήλωση ΗΝΣ, έναντι άλλων (λ.χ. τιμή χολερυθρινών ή δοκιμασίες πήξης του αίματος)<sup>(15)</sup>. Είναι σκόπιμο, όμως, να σημειωθεί ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς αναπτύσσουν χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού, όταν εμφανίζουν οξεία νεφρική βλάβη, είτε αυτή πληροί τα κριτήρια ΗΝΣ, είτε όχι<sup>(16)</sup>.



**Εικόνα 6:** Η εξέλιξη της υπονατριαιμίας στην ηπατική νόσο και οι κλινικές συνέπειές της<sup>(12)</sup>

Μία αναδρομική μελέτη έδειξε την αυξημένη επίπτωση της υπονατριαιμίας σε κίρρωτικούς ασθενείς που έχουν αναπτύξει λοίμωξη του δέρματος και των μαλακών μορίων έναντι της ομάδας ασθενών με κίρρωση χωρίς τέτοια λοίμωξη (40% έναντι 25%, αντίστοιχα)<sup>(17)</sup>.

Στην ομάδα ασθενών με αλκοολική κίρρωση η πτώση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  του ορού φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης του συνόλου των επιπλοκών, όπως εγκεφαλοπάθεια, ασκίτη, κισσορραγία οισοφάγου και έχει ανάλογη σημασία με τη συνέχιση της κατάχρησης οινόπνευματων<sup>(18)</sup>.

## 6. Πρόγνωση ασθενών με προχωρημένη ηπατική κίρρωση<sup>(19)</sup>

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι επιπλοκές της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης, όπως η κίρρωση οισοφάγου, το ΗΝΣ ή διάφορες σηπτικές καταστάσεις είναι δυνητικά θανατηφόρες. Αυτό μεταβλήθηκε σχετικά με την εφαρμογή της μεταμόσχευσης ήπατος. Παρόλα αυτά ποικίλοι προγνωστικοί δείκτες είναι διαχρονικά απαραίτητοι για την εκτίμηση του κινδύνου θνητότητας των ηπατοπαθών και για την προτεραιότητα, που αυτοί έχουν για λήψη ηπατικού μοσχεύματος. Παλαιότερα, χρησιμοποιήθηκε το Child-Pugh score (**Εικ. 7**), αξιολογώντας διάφορες παραμέτρους. Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνταν σε τρεις κατηγορίες (Α, Β και C). Αν και ως διαδικασία, είναι αρκετή απλή, η μέθοδος έχει ορισμένες εγγενείς αδυναμίες. Δεν αξιολογούσε τη νεφρική συμμετοχή, το ιστορικό αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, δεν αποτελούσε ειδικό δείκτη για το αίτιο της ηπατικής νόσου (λ.χ. αλκοολική ηπατοπάθεια, κίρρωση οφειλόμενη στον ιό της ηπατίτιδας Β). Χαρακτηριστικά, επίσης, αναφέρεται ότι τα επίπεδα της χολερυθρίνης αυξάνονταν, τόσο σε επιδείνωση της ηπατικής νόσου, όσο και σε σήψη και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ενώ ο χρόνος προθρομβίνης μπορεί να παραταθεί και σε διαταραχή της πήκτικότητας στα πλαίσια σήψης.

Βαθμοί	1	2	3
Εγκεφαλοπάθεια	Καθόλου	Μέτρια ελεγχόμενη με αγωγή	Προχωρημένη (κώμα)
Ασκήτης	Απών	Ελεγχόμενος	Ανθεκτικός
Χολερυθρίνη (mg/dl)	<2	2 - 3	>3
Αλβουμίνη (g/L)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
Προθρομβίνη (INR)	<1,7	1,7 - 2,3	>2,3

**Εικόνα 7:** Child-Pugh score (κατηγορία Α=5-6 πόντοι, κατηγορία Β=7-9 πόντοι, κατηγορία C=10-15 πόντοι)

Τα τελευταία έτη χρησιμοποιείται ένα νεότερο σύστημα αξιολόγησης, το **Μοντέλο για την Τελικού Σταδίου Ηπατική Νόσο (Model for End-stage Liver Disease-MELD score)** και αποτυπώνεται στον παρακάτω τύπο:

$$\text{MELD} = 9,6 \times \log_e (\text{κρεατινίνη mg/dl}) + 3,8 \times \log_e (\text{χολερυθρίνη mg/dl}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 6,4$$

Το αποτέλεσμα κυμαίνεται από 6-40, με τις υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερης βαρύτητας ηπατική νόσο, όπως και υψηλότερη θνητότητα.

Το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η ευμεταβλητότητά του, η οποία επιτρέπει καλύτερη παρακολούθηση των μεταβολών στην κατάσταση του ασθενούς, ενώ επιδέχεται προσαρμογές ανάλογα με το αίτιο της ηπατικής ανεπάρκειας. Μειονέκτημά του είναι η εφαρμογή λογαριθμικών τύπων, η οποία κάνει την καθημερινή πρακτική, δύσκολη.

Στην πορεία διαπιστώθηκε ότι η συνεκτίμηση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  του ορού στο MELD score, η οποία διατυπώνεται σε ένα νέο τύπο:

$$\text{MELD} - \text{Na}^+ = \text{MELD} + 1,59 \times (135 - \text{Na}^+ [\text{mEq/L}]),$$

ο οποίος αύξησε την ευαισθησία και την ειδικότητα της εκτίμησης συγκριτικά με το MELD-score<sup>(20)</sup>. Η χρησιμότητα αυτού του τύπου αμφισβητείται, διότι το  $\text{Na}^+$  είναι ευμετάβλητο μέγεθος, λ.χ. επηρεάζεται από διάφορα φάρμακα, ενώ δεν υπάρχει αντίστοιχη μεταβολή στην πρόγνωση των ασθενών. Σε μελέτη του 2008 διαπιστώθηκε ότι το MELD- $\text{Na}^+$  score υπερτερεί ως προγνωστικός δείκτης του MELD-score συνολικά στους ασθενείς που αναμένουν σε λίστα για ηπατικό μόσχευμα, αλλά είναι ωφελιμότερο και σ' εκείνους τους ασθενείς, στους οποίους το MELD-score ήταν χαμηλό, δηλαδή η ηπατική νόσος είναι σε πρώιμο στάδιο<sup>(21)</sup>. Αντίστοιχα δεδομένα για το πόσο δυσμενής παράγοντας επιβίωσης είναι η χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  φαίνεται να ισχύουν και σε παιδιατρικούς ασθενείς, που αναμένουν μόσχευμα<sup>(22)</sup>.

Αξιοσημείωτο είναι ότι η υπονατριαιμία φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση και των ασθενών, οι οποίοι ήδη υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος. Παράγοντες, όπως η υπονατριαιμία, η υποστήριξη με εξωνεφρική κάθαρση και η μετάγγιση πολλαπλών μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης σε συνδυασμό, προκαλούν σημαντική μείωση της τρίμηνης επιβίωσης (25%) έναντι των ασθενών που έχουν έναν ή κανέναν από τους προαναφερθέντες παράγοντες (τρίμηνη επιβίωση 91%)<sup>(23)</sup>. Η υπονατριαιμία όμως, και ως μόνος επιβαρυντικός παράγοντας κατά τη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο, βρέθηκε να επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση κατά την παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, τη νευρολογική κατάσταση του ασθενή, την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας



και την παρατεταμένη δέσμευση από τη μηχανική υποστήριξη<sup>(24)</sup>. Μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, παρόλα αυτά η διόρθωση της υπονατριαιμίας πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά και αργά, διότι η γρήγορη διόρθωση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για νευρολογικές επιπλοκές στους ασθενείς<sup>(25)</sup>.

Η υπονατριαιμία μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, όταν συνυπάρχει, είτε με μεγάλη διεγχειρητική περίοδο (>7 ώρες), είτε με προεγχειρητική ανάπτυξη ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, είτε με συνδυασμό τους, έχει ενοχοποιηθεί για την ταχεία μετά το χειρουργείο νευροτοξικότητα των αναστολέων της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους), οι οποίοι χρησιμοποιούνται μαζί με τα κορτικοειδή, ως βασικό ανοσοκατασταλτικό σχήμα<sup>(26)</sup>.

## 7. Θεραπεία

Η θεραπεία της υπονατριαιμίας σε κίρρωτικούς ασθενείς ακολουθεί κάποιες κοινές βασικές αρχές με την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας οποιασδήποτε αιτιολογίας, αλλά χαρακτηρίζεται και από κάποιες σημαντικές διαφορές.

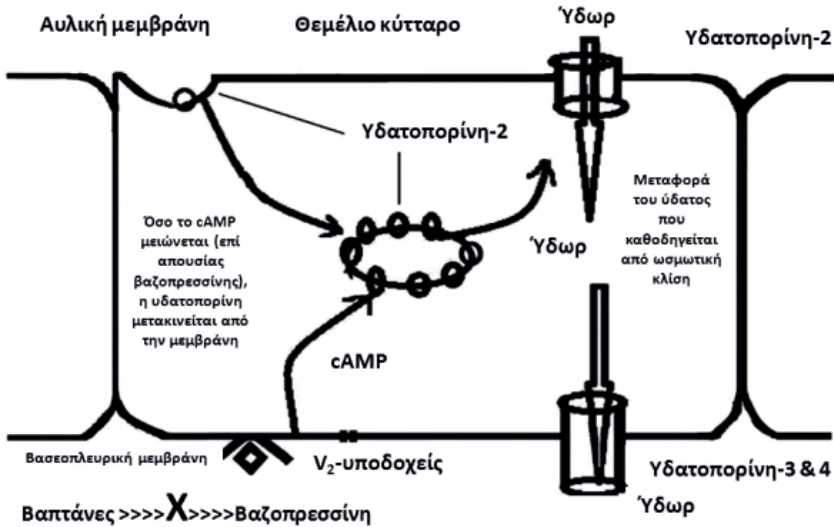
Η χρόνια υπονατριαιμία εξαιτίας προχωρημένης ηπατικής ανεπάρκειας δεν εμφανίζει συνήθως οξέα νευρολογικά συμπτώματα και για το λόγο αυτό θα πρέπει να διορθώνεται σταδιακά και να αποφεύγεται η υπερδιόρθωση<sup>(2)</sup>. Ο ρυθμός διόρθωσης πρέπει να είναι 4-6 mEq/L κατά το πρώτο 24ωρο, διότι ελλοχεύει ο σημαντικός κίνδυνος της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης, ειδικότερα σε ασθενείς μονάδων εντατικής παρακολούθησης, όπου συχνά νοσηλεύονται εκείνοι με προχωρημένη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια<sup>(27)</sup>.

Το πρώτο μέτρο για την αντιμετώπιση του παραπάνω στόχου είναι ο περιορισμός της λήψης υγρών, που φτάνει το 1-1,5 L σε 24ωρη βάση. Το βασικό μειονέκτημα του μέτρου αυτού είναι η δυσκολία στην εφαρμογή, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει ουσιαστικά την απομάκρυνση ελευθέρου ύδατος. Η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων είναι απαγορευμένη, εξαιτίας της επιδείνωσης, που προκαλεί στα οιδήματα και τον ασκίτη. Μοναδική εξαίρεση είναι η νευρολογική συμπτωματολογία, με τη μορφή αδυναμίας, σπασμών ή διαταραχής της νοητικής κατάστασης που προκαλεί μία οξεία υπονατριαιμία, αν και ως κατάσταση στους κίρρωτικούς είναι εξαιρετικά σπάνια<sup>(1)</sup>.

Στην αντιμετώπιση της υπονατριάμιας σε κίρρωτικούς ασθενείς, θέση κατέχει και η έγχυση διαλύματος λευκωματίνης, η οποία βρίσκεται σε ένδεια στους ασθενείς αυτούς. Η διόρθωση γίνεται κατά κύριο λόγο, με την έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου και την επακόλουθη μείωση των επιπέδων της ADH, επομένως, μειώνεται η επαναρρόφηση ελευθέρου ύδατος. Η διατήρηση της ηλεκτροχημικής ισορροπίας (ισορροπία Gibbs-Donnan), όπου η έγχυση ενός ανιόντος (λευκωματίνη) συγκρατεί ενδαγγειακά ένα κατιόν ( $\text{Na}^+$ ), δε φαίνεται να είναι ισχυρός παράγοντας στη διόρθωση της υπονατριάμιας<sup>(28)</sup>.

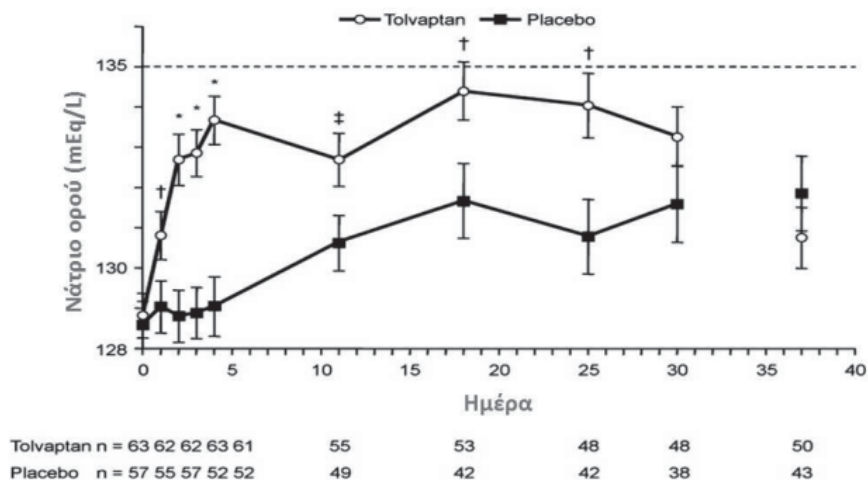
Στα χορηγούμενα φάρμακα, πρόσφατα, θέση λαμβάνει και η τερλιπρεσσίνη (terlipressin), φάρμακο ανάλογο της βαζοπρεσσίνης, που έχει βασικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ΗΝΣ<sup>(29)</sup>. Δείχνει να πλεονεκτεί έναντι της συντηρητικής αντιμετώπισης, βελτιώνοντας τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  και αυξάνοντας την επιβίωση των ασθενών, που είναι σε λίστα για μεταμόσχευση ήπατος, ακόμη κι αν η ομάδα των ασθενών με τη συντηρητική αγωγή, είχε χαμηλότερο MELD-score, άρα και καλύτερη, θεωρητικά πρόγνωση. Σημαντικό πρόβλημα, όμως είναι οι ανεπιθύμητες δράσεις, όπως το πνευμονικό οίδημα.

Η νεότερη και πιο ελπιδοφόρα ομάδα φαρμάκων για την αντιμετώπιση της υπονατριάμιας σε προχωρημένη κίρρωση είναι οι ανταγωνιστές των  $V_2$ -υποδοχέων της ADH, γνωστότερες και ως βαππάνες. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι απλός και περιγράφεται στην **εικόνα 8**.



**Εικόνα 8:** Μηχανισμός δράσης των βαπτανών στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου<sup>(30)</sup>

Οι βαπτάνες είναι φάρμακα, τα οποία έχουν εφαρμοστεί συνολικά σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας ποικίλης αιτιολογίας, αν και ενδείκνυται ειδικά στην αντιμετώπιση υπερογκαιμικών υπονατριαιμιών. Αυξάνουν την αποβολή ελεύθερου ύδατος και επιτυγχάνουν σε σύντομο χρονικό διάστημα μερική διόρθωση της υπονατριαιμίας. Οι ασθενείς δεν υποβάλλονται σε τόσο αυστηρό περιορισμό της πρόσληψης υγρών. Το φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε ευρύτερα σε ασθενείς με κίρρωση ήταν η τολβαπτάνη (tolvaptan) με από τους στόματος χορήγηση. Η χρήση της τολβαπτάνης μελετήθηκε σε μεγάλες σειρές ασθενών με καλά αποτελέσματα (Studies of Ascending Levels of Tolvaptan-SALT1 και SALT2)<sup>(30)</sup>. Στην **εικόνα 8** απεικονίζεται η αποτελεσματικότητα της τολβαπτάνης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε βραχύ διάστημα χορήγησης.



**Εικόνα 9:** Πλεονέκτημα της τολβαπτάνης έναντι του placebo σε κίρρωτικούς ασθενείς για τη διόρθωση της υπονατριάμιας κατά τις 30 ημέρες χορήγησης και υποτροπή μετά τη διακοπή<sup>(31)</sup>

Η τολβαπτάνη συνοδεύεται, όμως και από ανεπιθύμητες δράσεις. Αρχικά, διαπιστώνεται ότι η υπονατριάμια υποτροπιάζει γρήγορα μέσα σε επτά ημέρες από τη διακοπή του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, προκαλείται έντονη διούρηση, έντονη δίψα και έντονη ξηροστομία. Τα παραπάνω κάνουν τον περιορισμό των υγρών δύσκολο, οπότε δύσκολη γίνεται και η διόρθωση της υπονατριάμιας. Η τολβαπτάνη έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση των τρανσαμινασών και πρόκληση οξείας ηπατικής βλάβης σε ασθενείς με αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσο των νεφρών, γεγονός που οδηγεί σε προβληματισμό για τη γενικότερη χρήση της, ειδικά σε κίρρωτικούς<sup>(32)</sup>. Η χρήση της προϋποθέτει ότι οι ασθενείς δεν είναι ανουρικοί, έχουν διατηρήσει το αίσθημα της δίψας και έχουν τη δυνατότητα πρόσβασης σε νερό<sup>(33)</sup>. Θα πρέπει να αποφεύγεται ο περιορισμός λήψης υγρών κατά τα πρώτα 24ωρα της αγωγής, για να αποφεύγεται το ενδεχόμενο της ταχείας διόρθωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού. Εξαιτίας των γενικευμένων οιδημάτων που αναπτύσσονται στην προχωρημένη κίρρωση, επηρεάζεται η φαρμακοκινητική της τολβαπτάνης, άρα είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης<sup>(34)</sup>. Επιπλέον, η τολβαπτάνη έχει υψηλό οικονομικό κόστος<sup>(31)</sup>.

Η τολβαπτάνη μεταβολίζεται στο σύστημα CYP 3A4 του ήπατος και πρέπει να υπάρχει προσαρμογή της δόσης, όταν χορηγούνται φάρμακα που μεταβολίζονται στο ίδιο σύστημα (λ.χ. κυκλοσπορίνη, ριφαμπικίνη,

αντιμυκητιασικά κ.ά)<sup>(30)</sup>.

Άλλη βαππάνη που έχει χρησιμοποιηθεί είναι η κονιβαππάνη (σε ενδοφλέβια χορήγηση), η οποία φαίνεται να πετυχαίνει διόρθωση της υπονατριαιμίας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από μήνα, αλλά η εφαρμογή της φαίνεται να περιορίζεται εξαιτίας του ανταγωνισμού στους  $V_1$ -υποδοχείς της ADH, με συνέπεια αγγειοδιαστολή στη σπλαχνική κυκλοφορία και μεγαλύτερη πιθανότητα ρήξης κιστών οισοφάγου. Η χρησιμοποίηση σαταβαππάνης για την επίτευξη καλύτερων επιπέδων  $Na^+$ , ενώ ξεκίνησε με προσδοκίες, διακόπηκε επειδή η θνητότητα των ασθενών που την έλαβε ήταν 1,47 φορές μεγαλύτερη έναντι εκείνων, που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

## 8. Συμπεράσματα

Η υπονατριαιμία, όταν διαπιστώνεται σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια, είτε θεωρηθεί ανεξάρτητος δυσμενής προγνωστικός παράγοντας, είτε θεωρηθεί παράγοντας που απλά συνεκτιμά την ηπατική νόσο, υποδηλώνει ότι ο ασθενής βρίσκεται σε μεγάλο κίνδυνο να αναπτύξει σοβαρές επιπλοκές (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ΗΝΣ, αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα κ.ά) ή ακόμη και να αποβιώσει. Μεγάλος κίνδυνος κρύβεται και στη διόρθωσή της, η οποία αν είναι ταχεία, θα προκαλέσει σοβαρή νευρολογική συμπτωματολογία και σημειολογία. Για αρκετούς επιστήμονες αρκεί να διορθωθεί μέχρι ο ασθενής να λάβει την μόνη αξιόλογη αντιμετώπιση, που δεν είναι άλλη από την μεταμόσχευση ήπατος<sup>(35)</sup>. Ορισμένες φορές, όμως, φαίνεται η υπονατριαιμία να επηρεάζει την πρόγνωση και ηπατοπαθών που ήδη έλαβαν ηπατικό μόσχευμα.

Οι λύσεις είναι περιορισμένες, όσο κι αν οι βαππάνες αποτελούσαν μία ελπίδα στη λύση του προβλήματος. Οι παρενέργειές τους μας υπαγορεύουν να ζυγίζουμε κάθε στιγμή τα οφέλη και τις ζημιές πριν από τη χορήγησή τους.

## 9. Βιβλιογραφία

1. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance and management. *Hepatology* 2008; 48(3): 1002-2010.
2. Yu C, Sharma N, Saab S. Hyponatremia: Clinical associations, prognosis and treatment in cirrhosis. *Exp Clin Transplant* 2013; 11(1): 3-11.
3. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44(6):1535-1542.
4. Kim JH, Lee JS, Lee SH, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2009; 24(2): 106-112.
5. Gianotti RJ, Cardenas A. Hyponatremia and cirrhosis. *Gastroenterol Rep* 2014; 2: 21-26.
6. Ecelbarger CA. Role of aldosterone-sensitive distal nephron in the sodium retention associated with liver cirrhosis. *Kidney Int* 2006; 69: 10-12.
7. Pedersen RS, Bentzen H, Bech JN, Nyvad O, Pedersen EB. Urinary aquaporin-2 in healthy humans and patients with liver cirrhosis and chronic heart failure during baseline conditions and after acute water load. *Kidney Int* 2003; 63: 1417-1425.
8. Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000; 32(1): 157-170.
9. Hoom EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(1): 139-149.
10. Sigal SH. Hyponatremia in cirrhosis. *J Hosp Med* 2012; 7(4): 14-17.
11. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002; 162(3): 323-328.
12. Cardenas A, Gines P, Rodes J. Renal Complications and Hepatorenal Syndrome. 2007 *Schiff's Diseases of the Liver* 10<sup>th</sup> edition; 17: 498-512.

13. Ahluwalia V, Wade JB, Thacker L, et al. Differential impact of hyponatremia and hepatic encephalopathy on health-related quality of life and brain metabolite abnormalities in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59(3): 467-473.
14. Arroyo V, Fernandez J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(9): 517-526.
15. Janičko M, Veselíny E, Abrales JG, Jarčuška P. Serum sodium identifies patients with cirrhosis at high risk of hepatorenal syndrome. *Z Gastroenterol* 2013; 51(7): 628-634.
16. Davenport A. AKI in a patient with cirrhosis and ascites. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2041-2048.
17. Pereira G, Guevara M, Fagundes C, et al. Renal failure and hyponatremia in patients with cirrhosis and skin and soft tissue infection. A retrospective study. *J Hepatol* 2012; 56(5):1040-1046.
18. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic cirrhosis: effects of hepatic metabolic capacity, alcohol consumption and hyponatremia-a historical cohort study. *BMC Research Notes* 2012; 5: 509-515.
19. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1): 110-122.
20. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130(6): 1652-1660.
21. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359(10): 1018-1026.
22. Pugliese R, Fonseca EA, Porta G, et al. Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure. *Hepatology* 2014; 59(5): 1964-1971.
23. Li C, Wen TF, Yan LN, et al. Risk factors for in-hospital mortality of patients with high model for end-stage liver disease scores following living donor liver transplantation. *Ann Hepatol* 2012; 11(4): 471-477.
24. Karapanagiotou A, Kydona C, Papadopoulos S, et al. The effect of hyponatremia on the outcome of patients after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44(9): 2724-2726.
25. Lee J, Kim DK, Lee JW, et al. Rapid correction rate of hyponatrem-

ia as an independent risk factor for neurological complication following liver transplantation *Tohoku J Exp Med* 2013; 229(2): 97-105.

26. Balderramo D, Prieto J, Cardenas A, Navasa M. Hepatic encephalopathy and post-transplant hyponatremia predict early calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity after liver transplantation. *Transpl Int* 2011; 24(8): 812-819.

27. Sterns RH, Hix JK, Silver SM. Management of hyponatremia in the ICU. *Chest* 2013; 144(2): 672-679.

28. Nguyen MK, Ornekian V, Kao L, Butch AW, Kurtz I. Defining the role of albumin infusion in cirrhosis-associated hyponatremia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014 PMID 24833711.

29. Prakoso E, Jones C, Koorey DJ, et al. Terlipressin therapy for moderate-to-severe hyponatremia in patients with liver failure. *Intern Med J* 2013; 43(3): 240-246.

30. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Intern J Applied and Medical Research* 2012; 2 (2): 77-82.

31. Gaglio P, Marfo K, Chiodo J. Hyponatremia in cirrhosis and end-stage liver disease: treatment with the vasopressin V<sub>2</sub>-receptor antagonist tolvaptan. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2774-2785.

32. Baur BP, Meaney CJ., Review of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2014; 34(6): 605-616.

33. Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56(3): 571-578.

34. Van Wart SA, Shoaf SE, Mallikaarjun S, Mager DE. Population pharmacokinetics of tolvaptan in healthy subjects and patients with hyponatremia secondary to congestive heart failure or hepatic cirrhosis. *Biofarm Drug Dispos* 2013; 34(6): 336-347.

35. Ackermann D. Treatment of ascites, hyponatremia and hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Ther Umsch* 2009; 66(11): 747-751.



## Ερωτήσεις

**1. Η υπονατρίαμια σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση αξιολογείται, όταν η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  είναι κάτω από:**

- α) 140 mEq/L;
- β) 135 mEq/L;
- γ) 130 mEq/L;
- δ) 125 mEq/L;
- ε) 120 mEq/L;

**2. Η βαρύτητα της υπονατρίαμιας σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια επηρεάζεται από:**

- α) Την ηλικία του ασθενή;
- β) Το φύλο του ασθενή;
- γ) Το αίτιο της κίρρωσης;
- δ) Τη βαρύτητα της νόσου ανεξάρτητα από το αίτιο;
- ε) Κανένα από τα παραπάνω;

**3. Στην πρόγνωση της ηπατικής νόσου ποιος τρόπος αξιολογεί καλύτερα την κατάσταση;**

- α) MELD score;
- β) Child-Pugh score;
- γ) MELD- $\text{Na}^+$ , όταν το MELD score είναι χαμηλό;
- δ) MELD- $\text{Na}^+$ , όταν το MELD score είναι υψηλό;
- ε) Όλα είναι ισοδύναμα;

**4. Η εμφάνιση νευροτοξικότητας από αναστολείς της καλσινευρίνης σε μεταμοσχευμένους ήπατος, άμεσα μετά την μεταμόσχευση εκτός από την υπονατρίαμια οφείλεται σε:**

- α) Προϋπάρχουσα ηπατική εγκεφαλοπάθεια;
- β) Νεφρική βλάβη;
- γ) Μεγάλο χρόνο χειρουργείου;
- δ) Χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης;
- ε) Το α και το γ;
- στ) Το β και το δ;

**5. Ποιο από τα παρακάτω φάρμακα επηρεάζει το μεταβολισμό της τολβαππάνης, ώστε να χρειάζεται προσαρμογή της δόσης;**

*α) Κυκλοσπορίνη;*

*β) Παρακεταμόλη;*

*γ) Κινολόνες;*

*δ) Τερλιπρεσσίνη;*

### **Απαντήσεις**

1. β
2. δ
3. γ
4. ε
5. α

**Στρογγυλό τραπέζι IV: Διαταραχές ισοζυγίου του ύδατος  
σε ποικίλες καταστάσεις-II**

**Προεδρείο: Βασίλειος Βαργεμέζης, Ιωάννης Γριβέας**

Διαταραχές του ισοζυγίου του νατρίου σε ασθενείς  
μετά από διουρηθρική προστατεκτομή  
**Γεώργιος Κουτρούμπας**

Ισοζύγιο του νατρίου και του ύδατος στην κύηση  
**Χρήστος Πλέρος**

Διαταραχές στο ισοζυγίου του νατρίου στους αλκοολικούς  
**Μάριος Θεοδωρίδης**

Ισοζύγιο του νατρίου και του ύδατος σε χειρουργικούς ασθενείς  
**Ευγγελία Ντουνούση**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Πλουμής Πασσαδάκης**

## Διαταραχές του ισοζυγίου του νατρίου σε ασθενείς μετά από διουρηθρική προστατεκτομή

**Κουτρούμπας Γιώργος**  
Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα,  
Γενικό Νοσοκομείο Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

### Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  μετά από διουρηθρική προστατεκτομή αφορούν υπονατριαιμία από αραίωση από την είσοδο στην κυκλοφορία υπότονου διαλύματος έκπλυσης
  - Το σύνολο των συμπτωμάτων από την απορρόφηση του υγρού έκπλυσης καλούνται σύνδρομο μετά διουρηθρική προστατεκτομή (ΣΜΔΠ)
  - Το ΣΜΔΠ περιλαμβάνει ναυτία, εμέτους, υπέρταση, υπόταση, πνευμονικό οίδημα, διαταραχές όρασης, σύγχυση, σπασμούς, κώμα και θάνατο
  - Κυρίως η υποωσμωτικότητα και η υπεργλυκαιναιμία ενοχοποιούνται για τα συμπτώματα και όχι η υπονατριαιμία *per se*
  - Η υπονατριαιμία αντιμετωπίζεται με χορήγηση υπέρτονου διαλύματος 3%  $\text{NaCl}$  και διουρητικά, μόνο όταν υπάρχουν συμπτώματα και υποωσμωτικότητα
  - Με τη χρήση 0,9%  $\text{NaCl}$  ως διάλυμα έκπλυσης στη διπολική διουρηθρική προστατεκτομή, το ΣΜΔΠ αποτελεί παρελθόν

### 1. Εισαγωγή

Η διουρηθρική προστατεκτομή (ΔΠ) παραμένει μετά από πολλά έτη το «gold standard» στην αντιμετώπιση της συμπτωματικής καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη<sup>(1)</sup>, αν και τελευταία έχει δεχτεί αρκετή αμφισβήτηση από την συντηρητική θεραπεία και νέες, λιγότερο επεμβατικές τεχνικές. Μετά από την αιχμή το 1987, η συχνότητα της επέμβασης δείχνει να παρουσιάζει μία ετήσια μείωση κατά 10,5% στους ασθενείς 50-59 ετών, 7,4% στους ασθενείς 60-69 ετών, 6,2% σ' αυτούς 70-79 ετών και κατά 7,7% σ' αυτούς άνω των 80 ετών<sup>(2)</sup>. Η πιθανότητα όμως ένας άντρας να χρειαστεί ΔΠ αυξάνεται κατά 6, 14 και 18 φορές για κάθε 10ετία μετά την ηλικία των 59 ετών<sup>(2)</sup>. Παρά τις σύγχρονες εξελίξεις η ΔΠ αποτελεί μία αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος επιλογή αντιμετώπισης της συμπτωματικής καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη<sup>(3)</sup>.

Παλαιότερα, με την μονοπολική ΔΠ ήταν απαραίτητη η χρήση μη ιονικών διαλυμάτων έκπλυσης. Τέτοια διαλύματα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι το διάλυμα γλυκίνης 1,5% (το ευρύτερα διαδεδομένο), το διάλυμα μαννιτόλης 3%, το διάλυμα Cytal (σορβιτόλη 2,7% και μαννιτόλη 9,54%) κ.ά<sup>(1)</sup>. Όλα αυτά είναι μη ιονικά υπότονα διαλύματα και έχουν συσχετιστεί με την παρουσία του συνδρόμου μετά ΔΠ. Με τη χρήση της διπολικής ΔΠ έγινε δυνατή η χρήση ισότονου διαλύματος 0,9% NaCl ως διαλύματος έκπλυσης και ουσιαστικά επαλείφθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου<sup>(3)</sup>.

## 2. Σύνδρομο μετά διουρηθρική προστατεκτομή

Μία από τις συχνότερες περιεγχειρητικές επιπλοκές της ΔΠ είναι το σύνδρομο μετά ΔΠ (ΣΜΔΠ). Αυτό περιγράφει την κατάσταση κατά την οποία υγρό έκπλυσης απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία προκαλώντας διάφορα συμπτώματα, ανάλογα με τη σύστασή του. Έχει περιγραφεί από παλαιότερα και σε άλλες επεμβάσεις που χρησιμοποιείται υγρό έκπλυσης όπως σε διουρηθρικές εκτομές όγκων ουροδόχου κύστεως<sup>(4)</sup>, διαγνωστική κυστεοσκόπηση<sup>(5)</sup>, διαδερμική νεφρολιθοτομία<sup>(6)</sup>, αρθροσκόπηση<sup>(7)</sup> και διάφορες γυναικολογικές επεμβάσεις<sup>(8-10)</sup>. Αρκετές μελέτες την τελευταία 20ετία αναφέρουν μία συχνότητα εμφάνισης ελαφράς ή μέσης βαρύτητας συνδρόμου από 0,5-8%<sup>(11-13)</sup> και μία θνητότητα από 0,2-0,8%<sup>(14,15)</sup>, ενώ πιο πρόσφατες μεγάλες μελέτες αναφέρουν πολύ μικρότερη συχνότητα εμφάνισης (0,78-1,4%)<sup>(16,17)</sup>. Το σοβαρό ΣΜΔΠ ευτυχώς είναι ακόμη πιο σπάνιο, αλλά έχει αναφερθεί σ' αυτό θνητότητα μέχρι και 25%<sup>(18)</sup>. Το ΣΜΔΠ μπορεί να εμφανιστεί από 15 min<sup>(19)</sup> από την έναρξη της επέμβασης μέχρι και 24 ώρες μετά απ' αυτή<sup>(20)</sup>.

Τελευταία με τη εφαρμογή της διπολικής προστατεκτομής και τη χρήση των διαλυμάτων έκπλυσης με φυσιολογικό ορό, η συχνότητα του συνδρόμου έχει μειωθεί σημαντικά, αν δεν έχει εξαφανιστεί<sup>(21)</sup>.

## 3. Κλινική εικόνα ΣΜΔΠ

Το ΣΜΔΠ είναι πολυπαραγοντικό, αρχίζει από την απορρόφηση στην κυκλοφορία του υγρού έκπλυσης και οδηγεί σε μεταβολές σε μεταβολικούς παράγοντες, στο καρδιαγγειακό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του υγρού έκπλυσης, την

ποσότητά του, αλλά και παράγοντες χειρουργικούς κι αυτούς που αφορούν τον ασθενή. Τα συμπτώματα και σημεία είναι πολλές φορές διαφορετικά, ασαφή και μη ειδικά και γι' αυτό κάνουν τη διάγνωση δύσκολη και απρόσμενη<sup>(22)</sup>.

Τα πρώτα συμπτώματα συνήθως είναι παροδικοί βελονισμοί και αίσθημα καύσου στο πρόσωπο και στο λαιμό, συνδυαζόμενα με ληθαργικότητα, έλλειψη συγκέντρωσης και στη συνέχεια παρουσιάζεται ανησυχία και κεφαλαλγία<sup>(22)</sup>. Τα σταθερότερα σημεία είναι η βραδυκαρδία και η υπόταση που συνήθως ανακαλύπτει ήδη στο χειρουργικό τραπέζι ο αναισθησιολόγος<sup>(22)</sup>. Το 10% περίπου των ασθενών έχουν περισσότερο μία αίσθηση ότι δεν είναι καλά, παρά ξεκάθαρα ναυτία ή και εμέτους<sup>(23)</sup>. Κοιλιακή δυσφορία, διάταση μπορεί επίσης να εμφανιστεί και οφείλεται κυρίως στην απορρόφηση του υγρού έκπλυσης από ρήξεις στην κάψα του προστάτη και έγχυση υγρού στον οπισθοπεριτοναϊκό ή περικυστικό χώρο<sup>(24)</sup>.

Προς το τέλος της εγχειρητικής περιόδου, μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, έμετοι, διαταραχές της όρασης, μυοκλονίες, εστιακοί ή και γενικευμένοι σπασμοί και διαταραχές της συνείδησης που ποικίλλουν από απλή σύγχυση μέχρι κώμα<sup>(24,25)</sup>. Τα συμπτώματα από το ΚΝΣ οφείλονται στην υπονατριαιμία, στην υπεργλυκιναιμία και στην υπεραμμωναιμία. Η υπονατριαιμία μπορεί να εμφανιστεί με τη χρήση οποιουδήποτε υπότονου υγρού, αλλά η υπεργλυκιναιμία και υπεραμμωναιμία εμφανίζονται αποκλειστικά με τη χρήση της γλυκίνης<sup>(22)</sup>. Οι διαταραχές της όρασης επίσης εμφανίζονται μόνο με τη χρήση της γλυκίνης και αφορούν από θάμβος της όρασης μέχρι πλήρη παροδική τύφλωση, που διαρκεί κάποιες ώρες μετά το χειρουργείο<sup>(24,26)</sup>. Τα συμπτώματα και σημεία του ΣΜΔΠ φαίνονται στην παρακάτω εικόνα (Εικ. 1)<sup>22</sup>:

Κεντρικό νευρικό σύστημα	Καρδιαγγειακό σύστημα	Μεταβολικές διαταραχές
Ναυτία, έμετοι	Υπέρταση	Υπονατριαιμία
Ανησυχία	Ταχυκαρδία	Υπεργλυκιναιμία
Κεφαλαλγία	Βραδυκαρδία	Υπεραμμωναιμία
Σύγχυση	Ταχύπνοια	Ενδαγγειακή αιμόλυση
Διαταραχές όρασης	Υποξία	Οξεία νεφρική βλάβη
Σπασμοί	Υπόταση	
Κώμα	Πνευμονικό οίδημα	

**Πίνακας 1:** Συμπτώματα και σημεία ΣΜΔΠ

**Υπερυδάτωση** Η απορρόφηση κάποιας ποσότητας υγρού έκπλυσης συμβαίνει σχεδόν σε κάθε ΔΠ<sup>(27)</sup>. Μία απορρόφηση 1 L υγρού έκπλυσης στην κυκλοφορία σε 1 ώρα, ισοδυναμεί με μείωση του Na<sup>+</sup> του ορού κατά 5-8 mEq/L και αυξάνει στατιστικά σημαντικά την παρουσία σημείων και συμπτωμάτων<sup>(24,27)</sup>.

Υπέρταση και υπόταση μπορεί να εμφανιστούν στο ΣΜΔΠ. Η παροδική υπέρταση με τη συνοδό αντανακλαστική βραδυκαρδία μπορεί να εξηγηθεί από την απότομη αύξηση του όγκου αίματος στη συστηματική κυκλοφορία. Έχουν αναφερθεί ποσότητες μέχρι 200 ml/min<sup>(28)</sup>. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί εύκολα μ' αυτή την αύξηση του προφορτίου να οδηγηθούν σε πνευμονικό οίδημα<sup>(28)</sup>. Η αύξηση της αντιδιουρητικής ορμόνης από το στρες του χειρουργείου<sup>(29)</sup> και της ρενίνης, αλδοστερόνης<sup>(30)</sup> μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της κατακράτησης υγρών από τους νεφρούς. Η υπερυδάτωση φαίνεται να είναι σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση του συνδρόμου, αφού σε 5 ασθενείς με βαρύ ΣΜΔΠ (2 κατέληξαν, 2 είχαν σπασμούς και 1 κοιλιακή αρρυθμία), δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στην ωσμωτικότητα του πλάσματος<sup>(31)</sup>.

**Υπόταση** Η παροδική εμφάνιση υπέρτασης, που μπορεί να μην εμφανιστεί αν η αιμορραγία είναι σημαντική, μπορεί να ακολουθηθεί από μία πιο μακρά περίοδο υπότασης, που η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική<sup>(32)</sup>. Ακόμη και η σημαντική υπονατριαιμία δε μπορεί να εξηγήσει την υπόταση. Υπάρχει μία θεωρία ότι η υπονατριαιμία μαζί με την υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική απώλεια υγρών εξωαγγειακά, εξαιτίας αύξησης της υδροστατικής και μείωσης της κολλοειδωσμωτικής πίεσης. Αυτό μπορεί να εξηγήσει εύκολα την εμφάνιση του πνευμονικού οιδήματος<sup>(32,33)</sup>. Ένας άλλος μηχανισμός είναι η αιμορραγία, όταν αυτή είναι σημαντική<sup>(22)</sup>. Μπορεί επίσης να συμμετέχουν η χορήγηση διουρητικών για την αντιμετώπιση της υπερυδάτωσης<sup>(28)</sup>, η περιοχική αναισθησία<sup>(28)</sup> και η παρατηρούμενη μέχρι και στο 45% των ασθενών ενδοτοξιναιμία, παρά την προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών και την στείρα προεγχειρητική καλλιέργεια ούρων<sup>(34)</sup>.

**Υπονατριαιμία** Τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη μείωση του Na<sup>+</sup> αλλά και από την ταχύτητα που εμφανίζεται αυτή η μείωση. Μία ταχύτατη απορρόφηση μεγάλης ποσότητας υγρού έκπλυσης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σημαντικής βαρύτητας ΣΜΔΠ<sup>(35)</sup>. Επίσης μία συγκέντρωση Na<sup>+</sup><120 mEq/L καθορίζει το σημαντικής βαρύτητας ΣΜΔΠ<sup>(36)</sup>. Η σοβαρή και ταχεία υπονατριαιμία οδηγεί

σε είσοδο ύδατος στον εγκέφαλο και εγκεφαλικό οίδημα. Η σοβαρή και ταχεία υπονατριαιμία επίσης μπορεί να εμφανιστεί με λήθαργο, σπασμούς, κώμα, μόνιμη εγκεφαλική βλάβη, αναπνευστική παύση, εγκεφαλικό εγκελευασμό και τελικά θάνατο.

Η υπονατριαιμία είναι πολύ συχνή στους ασθενείς μετά από ΔΠ. Μπορεί να εμφανιστεί σε συχνότητα 7-26%<sup>(28)</sup> και να αφορά μείωση του  $\text{Na}^+$  από 2,5 mEq/L μέχρι 54 mEq/L<sup>(21,28)</sup>. Έχουν αναφερθεί, παλαιότερα, μειώσεις  $\text{Na}^+$  από φυσιολογικά επίπεδα σε 104 mEq/L μετά από 15 min χειρουργείου<sup>(37)</sup>.

Ακόμη και μία πολύ βαριά υπονατριαιμία μπορεί να μην εμφανίσει συμπτώματα δηλητηρίασης από νερό<sup>(38)</sup>. Έχουν αναφερθεί σημαντικές μειώσεις στη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  μέχρι 54 mEq/L, χωρίς την εμφάνιση ΣΜΔΠ και με φυσιολογική ωσμωτικότητα ορού<sup>(39)</sup>. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί ένας ασθενής που υποβλήθηκε σε ΔΠ με διάλυμα μαννιτόλης 3% και παρουσίασε μείωση του  $\text{Na}^+$  ορού από 133 mEq/L σε 99 mEq/L, αλλά η ωσμωτικότητα του ορού του παρέμεινε 290 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , ενώ η υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα ήταν 239 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  και δεν παρουσίασε κανένα σύμπτωμα ΣΜΔΠ<sup>(40)</sup>. Προφανώς, στη μετρούμενη ωσμωτικότητα συμμετείχε η μαννιτόλη που δεν συμμετείχε στην υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα. Έτσι παρόλο που η σημαντική υπονατριαιμία έχει συνδεθεί στατιστικά σημαντικά με οξεία αιμόλυση και οξεία νεφρική βλάβη<sup>(41)</sup>, καρδιαγγειακές και ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές<sup>(42,43)</sup>, αναπνευστική κατάρριψη<sup>(44,45)</sup>, σπασμούς<sup>(43,45)</sup>, κώμα<sup>(42,45)</sup> και θάνατο<sup>(43,45)</sup>, υπήρχαν αρκετοί ασθενείς με σημαντική υπονατριαιμία που απλώς δεν εμφάνισαν κανένα σύμπτωμα ΣΜΔΠ. Έτσι η υπονατριαιμία δε φαίνεται να παίζει μοναδικό ή ακόμη και κυρίαρχο ρόλο στη δημιουργία και τη βαρύτητα του ΣΜΔΠ.

**Υποωσμωτικότητα** Ίσως η κυριότερη αιτία για τη συμπτωματολογία από το ΚΝΣ του ΣΜΔΠ είναι η υποωσμωτικότητα και όχι η υπονατριαιμία *per se*. Αυτό είναι αναμενόμενο και γνωστό από πολύ παλιά, αφού ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι αδιαπέραστος για το  $\text{Na}^+$  αλλά είναι απόλυτα διαπερατός για το  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>(46)</sup>. Ο εγκέφαλος αντιδρά στην υποωσμωτικότητα του πλάσματος με έξοδο από τα κύτταρα  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και  $\text{Cl}^-$ , ώστε να μειωθεί η είσοδος ύδατος στα κύτταρα, δηλαδή το εγκεφαλικό οίδημα<sup>(47)</sup>. Αυτή η διαδικασία αρχίζει σε sec ή min αλλά χρειάζεται ώρες για να ολοκληρωθεί και δυστυχώς δεν είναι αρκετή να αντιμετωπίσει μία ταχεία είσοδο μεγάλης ποσότητας υπότονου υγρού έκπλυσης<sup>(47)</sup>.



Σε μία παλιά μελέτη 72 ασθενών<sup>(48)</sup> που υποβλήθηκαν σε ΔΠ με τη χρήση γλυκίνης 1,5%, παρατηρήθηκε μείωση του  $\text{Na}^+$  από 10 mEq/L μέχρι 54 mEq/L σε 19 ασθενείς (26%), αλλά υποωσμωτικότητα μόνο σε 2 (3%). Οι 2 ασθενείς που είχαν υπονατριαιμία αλλά και υποωσμωτικότητα παρουσίασαν πνευμονικό οίδημα και εγκεφαλοπάθεια. Αντίθετα οι 5 ασθενείς με τη σοβαρότερη υπονατριαιμία, που δεν παρουσίαζαν όμως υποωσμωτικότητα δεν παρουσίασαν κανένα απολύτως σύμπτωμα.

**Υπεραμμωναιμία και υπεργλυκιναιμία** Με τη χρήση της γλυκίνης ως διάλυμα έκπλυσης στη ΔΠ εισέρχεται μεγάλη ποσότητα γλυκίνης στην κυκλοφορία. Το σύννηθες διάλυμα γλυκίνης που χρησιμοποιείται είναι το 1,5%, το οποίο έχει ωσμωτικότητα περίπου 220 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  και είναι υπότονο σε σχέση με τον ορό. Η χρήση του ισότονου διαλύματος γλυκίνης 2,2% δεν προτιμάται, διότι αυξάνει ακόμη περισσότερο τα επίπεδα γλυκίνης. Η γλυκίνη είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που μεταβολίζεται στο ήπαρ και το νεφρό διαμέσου οξειδωτικής απαμίνωσης, σε δύο τοξικούς μεταβολίτες, το γλουτοξυλικό οξύ και την αμμωνία<sup>(39)</sup>. Ο εγκέφαλος επίσης διαθέτει ένα ενζυμικό σύστημα που μεταβολίζει τη γλυκίνη σε διοξειδίο του άνθρακα και αμμωνία<sup>(49)</sup>. Αυτή η υπεραμμωναιμία σχετίζεται απόλυτα με την απορρόφηση της γλυκίνης, αφού δεν παρατηρείται όταν δεν χρησιμοποιείται γλυκίνη στο διάλυμα έκπλυσης<sup>(50)</sup>. Η υπεραμμωναιμία σε επίπεδα  $>100 \mu\text{mol/L}$  έχει συσχετιστεί με την παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων<sup>(51)</sup>.

Η υπεργλυκιναιμία έχει συσχετιστεί με τοξική δράση κατά καρδιομυοκυττάρων σε καλλιέργεια<sup>(52)</sup>, με ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές<sup>(53)</sup>, αλλά και με μεταγενέστερη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>(54)</sup>. Η γλυκίνη επίσης παρουσιάζει ιδιότητες αναστολέα της νευροδιαβίβασης στον αμφιβληστροειδή, αλλά και στον εγκέφαλο<sup>(55)</sup>, έτσι εξηγούνται οι διαταραχές όρασης μέχρι παροδική τύφλωση που παρατηρούνται κατά το ΣΜΔΠ μόνο με τη χρήση γλυκίνης<sup>(18)</sup>. Η νεφροτοξικότητα της γλυκίνης περιορίζεται στην αύξηση του οξαλικού και του γλυκολικού<sup>(49)</sup>.

Με την αύξηση της γλυκίνης, αλλά και των προϊόντων μεταβολισμού της, εξηγούνται πολλά από τα συμπτώματα και σημεία του ΣΜΔΠ που χρεώνονταν στην υπονατριαιμία και υποωσμωτικότητα.

## 4. Πρόληψη

Η πρόληψη του ΣΜΔΠ είναι εύκολη αν δεν χρησιμοποιηθούν διαλύματα μη ηλεκτρολυτικά. Έτσι η χρήση ισότονου διαλύματος 0,9% NaCl ως υγρό έκπλυσης (που μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε διπολική ΔΠ) μηδενίζει ουσιαστικά την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου<sup>(21)</sup>. Επίσης, σημαντικός είναι ο υπολογισμός των υγρών που έχουν απορροφηθεί<sup>(22)</sup>. Αυτό μπορεί να γίνει με τη μέθοδο του εκπνεόμενου οιοπνεύματος<sup>(56)</sup>, με τη συνεχή μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και το συνεχές ζύγισμα του ασθενούς.

Άλλα μέτρα που έχουν προταθεί για την πρόληψη του ΣΜΔΠ είναι<sup>(22)</sup> η οριζόντια θέση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι, η μείωση του χειρουργικού χρόνου, η αποφυγή ΔΠ σε ασθενείς με μέγεθος προστάτη >45 g, η μείωση του ύψους του σάκου του διαλύματος που χορηγείται, η αύξηση της εμπειρίας των γιατρών με τη χρήση εξομοιωτών (συντόμηση της επέμβασης), η έγχυση βαζοπρεσίνης ενδοπροστατικά και η μείωση της πίεσης του υγρού έκπλυσης με την ταυτόχρονη απορρόφησή του.

## 5. Θεραπεία

Αν και η πρόληψη του ΣΜΔΠ έχει μεγαλύτερη σημασία, η αναγνώριση των πρώτων συμπτωμάτων, όταν αυτό συμβεί, έχει μεγάλη σημασία για την αποφυγή πιο δυσάρεστων καταστάσεων. Με τα πρώτα συμπτώματα θα πρέπει να επιχειρείται καλύτερη αιμόσταση και όσο το δυνατό επίσπηση του χειρουργείου<sup>(22)</sup>. Χορήγηση οξυγόνου, διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός και χορήγηση αντισπασμωδικών προτείνεται όπου κρίνεται απαραίτητο. Η βραδυκαρδία και η υπόταση μπορούν να αντιμετωπιστούν με χορήγηση ατροπίνης, διεγερτών του συμπαθητικού και  $Ca^{2+}$ , αν και η χορήγηση ισότονων ή υπέρτονων υγρών συνήθως κρίνεται απαραίτητη, επειδή η μείωση του ενδαγγειακού όγκου μπορεί να γίνει περισσότερο έκδηλη όταν η έκπλυση σταματήσει<sup>(22)</sup>.

Η σημαντική υπονατρίαμια (<120 mEq/L), μπορεί να αντιμετωπιστεί, αν κριθεί απαραίτητο, με τη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος 3% NaCl (100 ml αρχικά, τα οποία μπορούν να χορηγηθούν σε ακόμη δύο δόσεις, μέχρις υποχωρήσεως των συμπτωμάτων από το ΚΝΣ). Αυτή η χορήγηση αντιμετωπίζει το εγκεφαλικό οίδημα, αυξάνει τον ενδαγγειακό όγκο, μειώνει το κυτταρικό οίδημα και αυξάνει τη νεφρική αποβολή υγρών, χωρίς να αυ-

ξάνει την αποβολή ηλεκτρολυτών. Οδηγός για την έναρξη θεραπείας θα πρέπει να είναι η ύπαρξη συμπτωμάτων και η μειωμένη ωσμωτικότητα του ορού<sup>(22,28)</sup>. Η μη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος ή η καθυστέρηση στη χορήγησή του, όταν υπάρχει συμπτωματολογία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες εγκεφαλικές βλάβες ή και θάνατο<sup>(12)</sup>. Επίσης η γρήγορη διόρθωση της υπονατριάμιας μπορεί να οδηγήσει σε γεφυρική μυελινόλυση και επιδείνωση της εγκεφαλοπάθειας. Ένας ρυθμός διόρθωσης του  $\text{Na}^+$  έως 1 mEq/L την ώρα (για τις πρώτες 4-6 ώρες) θεωρείται ασφαλής<sup>(57)</sup>.

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλοπάθεια διαμέσου διέγερσης των υποδοχέων του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος και θεωρητικά θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με αναστολείς του συγκεκριμένου υποδοχέα<sup>(58)</sup> ή αναστολείς της γλυκίνης<sup>(59)</sup>, δεν έχουν όμως δοκιμαστεί σε σειρές ασθενών. Η υπομαγνησιαιμία επίσης μπορεί να οδηγήσει σε σπασμούς και μία δοκιμαστική χορήγηση  $\text{Mg}^{2+}$ , που έχει ανασταλτική δράση στον υποδοχέα του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος, μπορεί να ελέγξει τους σπασμούς<sup>(43)</sup>. Ο χρόνος ημιζωής της γλυκίνης είναι περίπου 85 min, έτσι ώστε οι διαταραχές όρασης υφίνονται αυτόματα μέσα σε 24 ώρες<sup>(60)</sup>.

Τα διουρητικά που έχουν δοκιμαστεί είναι η φουροσεμίδη και η μαννιτόλη. Η φουροσεμίδη υπερτερεί στην αντιμετώπιση των ασθενών με πνευμονικό οίδημα και απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, αλλά πρέπει να αποφεύγεται στους ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια ή υπογκαιμία. Η μαννιτόλη υπερτερεί στην αντιμετώπιση της υποωσμωτικότητας<sup>(61)</sup>.

Συμπερασματικά, η υπονατριάμια και η υποωσμωτικότητα του ΣΜΔΠ μετά τη χρήση της διπολικής ΔΠ, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς μιας μεγάλης μετα-ανάλυσης «αποτελούν ένα ιστορικό γεγονός για τον 21<sup>ο</sup> αιώνα»<sup>(21)</sup>.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Smith RD, Patel A. Transurethral resection of the prostate revisited and updated. *Curr Opin Urol* 2011; 21(1): 36-41.
2. Merrill RM, Hunter BD. The diminishing role of transurethral resection of the prostate. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1422-1428.
3. Armstrong N, Vale L, Deverill M, et al. Surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: cost effectiveness study. *Br Med J* 2009; 338:b1288. doi: 10.1136/bmj.b1288.
4. Hahn RG. Transurethral resection syndrome after transurethral re-

section of bladder tumours. *Can J Anaesth* 1995; 42: 69-72.

5. Siddiqui MA, Berns JS, Baime MJ. Glycine irrigant absorption syndrome following cystoscopy. *Clin Nephrol* 1996; 45: 365-366.

6. Gehring H, Nahm W, Zimmermann K, et al. Irrigating fluid absorption during percutaneous nephrolithotripsy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 316-321.

7. Ichai C, Ciais JF, Roussel LJ, et al. Intravascular absorption of glycine irrigating solution during shoulder arthroscopy: A case report and follow-up study. *Anesthesiology* 1996; 85: 1481-1485.

8. Istre O, Bjoennes J, Naess R, et al. Postoperative cerebral oedema after transcervical endometrial resection and uterine irrigation with 1,5% glycine. *Lancet* 1994; 344: 1187-1189.

9. Baggish MS, Brill, AIO, Rosenweig B, et al. Fatal acute glycine and sorbitol toxicity during operative hysteroscopy. *J Gynecol Surg* 1993; 9: 137-143.

10. Rosenberg MK. Hyponatremic encephalopathy after rollerball endometrial ablation. *Anesth Analg* 1995; 80: 1046-1048.

11. Neal DE. The National Prostatectomy Audit. *Br J Urol* 1997; 79(Suppl 2): S69-S75.

12. Ghanem AN, Ward JP. Osmotic and metabolic sequelae of volumetric overload in relation to the TUR syndrome. *Br J Urol* 1990; 66: 71-78.

13. Sohn MH, Vogt C, Heinen G, et al. Fluid absorption and circulating endotoxins during transurethral resection of the prostate. *Br J Urol* 1993; 72: 605-610.

14. Chilton CP, Morgan RJ, England HR, et al. A critical evaluation of the results of transurethral resection of the prostate. *Br J Urol* 1978; 50: 542-546.

15. Estey EP, Mador DR, McPhee MS. A review of 1486 transurethral resections of the prostate in a teaching hospital. *Can J Surg* 1993; 36: 37-40.

16. Zepnick H, Steinbach F, Schuster F. Value of transurethral resection of the prostate (TURP) for treatment of symptomatic benign prostatic obstruction (BPO): An analysis of efficiency and complications in 1015 cases. *Aktuelle Urol* 2008; 39: 369-372.

17. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: A prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 2008; 180: 246-249.

18. Hahn RG. Irrigating fluids in endoscopic surgery. *Br J Urol* 1997;

79: 669-680.

19. Hurlbert BJ, Wingard DW. Water intoxication after 15 minutes of transurethral resection of the prostate. *Anesthesiology* 1979; 50: 355-356.

20. Swaminathan R, Tormey WP. Fluid absorption during transurethral prostatectomy [letter]. *Br J Urol* 1981; 282: 317.

21. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2009; 56(5): 798-809.

22. Hawary A, Mukhtar K, Sinclair A, Pearce I. Transurethral resection of the prostate syndrome: almost gone but not forgotten. *J Endourol* 2009; 23(12): 2013-2020.

23. Hahn RG. Fluid absorption in endoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96: 8-20.

24. Olsson J, Nilsson A, Hahn RG. Symptoms of the transurethral resection syndrome using glycine as the irrigant. *J Urol* 1995; 154: 123-128.

25. Henderson DJ, Middleton RG. Coma from hyponatraemia following transurethral resection of the prostate. *Urology* 1980; 15: 267-271.

26. Creel DJ, Wang JM, Wong KC. Transient blindness associated with transurethral resection of the prostate. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1537-1539.

27. Hahn RG, Ekengren JC. Patterns of irrigating fluid absorption during transurethral resection of the prostate as indicated by ethanol. *J Urol* 1993; 149: 502-506.

28. Gravenstein D. Transurethral resection of the prostate (TURP) syndrome: a review of the pathophysiology and management. *Anesth Analg* 1997; 84(2): 438-446.

29. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Postoperative hyponatremia-a prospective study. *Arch Intern Med* 1986; 146: 333-336.

30. Donatucci CF, Deshon GE Jr, Wade CE, Hunt M. Furosemide induced disturbances of renal function in patients undergoing TURP. *Urology* 1990; 35: 295-300.

31. Norris HT, Aasheim GM, Sherrard DJ, Tremann JA. Symptomatology, pathophysiology and treatment of the transurethral resection of the prostate syndrome. *Br J Urol* 1978; 45: 420-427.

32. Harrison RH III, Boren JS, Robison JR. Dilutional hyponatremic shock: Another concept of the transurethral prostatic resection reaction. *J Urol* 1956; 75: 95-110.

33. Ceccarelli FE, Mantell LK. Studies on fluid and electrolyte alterations during transurethral prostatectomy. *J Urol* 1961; 85: 75-82.
34. Sohn MH, Vogt C, Heinen G, et al. Fluid absorption and circulating endotoxins during transurethral resection of the prostate. *Br J Urol* 1993; 72: 605-610.
35. Hamilton Stewart PA, Barlow IM. Metabolic effects of prostatectomy. *J R Soc Med* 1989; 82: 725-728.
36. Hatch PD. Surgical and anaesthetic considerations in transurethral resection of the prostate. *Anaesth Intensive Care* 1987; 15: 203-211.
37. Hurlbert BJ, Wingard DW. Water intoxication after 15 minutes of transurethral resection of the prostate. *Anesthesiology* 1979; 50: 355-356.
38. Norlen H, Allgen LG, Vinnars E, Bedrelidou-Classon G. Glycine solution as an irrigating agent during transurethral prostatic resection. *Stand J Urol Nephrol* 1986; 20: 19-26.
39. Desmond J. Serum osmolality and plasma electrolytes in patients who develop dilutional hyponatremia during transurethral resection. *Can J Surg* 1970; 13: 116-121.
40. Kirschenbaum MA. Severe mannitol-induced hyponatremia complicating transurethral prostatic resection. *J Urol* 1979; 121: 687-688.
41. Beal JL, Freysz M, Berthelon G, et al. Consequences of fluid absorption during transurethral resection of the prostate using distilled water or glycine 1,5 per cent. *Can J Anaesth* 1989; 36: 278-82.
42. Norris HT, Aasheim GM, Sherrard DJ, Tremann JA. Symptomatology, pathophysiology and treatment of the transurethral resection of the prostate syndrome. *Br J Urol* 1978; 45: 420-427.
43. Malone PR, Davies JH, Stanfield NJ, et al. Metabolic consequences of forced diuresis following prostatectomy. *Br J Urol* 1986; 58: 406-411.
44. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *Br Med J* 1992; 304: 1218-1222.
45. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314: 1529-1535.
46. Fenstermacher JD, Johnson JA. Filtration and reflection coefficients of the rabbit blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1966; 211: 341-346.
47. Andrew RD. Seizure and acute osmotic change: Clinical and neurophysiological aspects. *J Neurol Sci* 1991; 101: 7-18.
48. Desmond J. Serum osmolality and plasma electrolytes in patients

who develop dilutional hyponatremia during transurethral resection. *Can J Surg* 1970; 13(2): 116-121.

49. Perry TL, Urquhart N, MacLean J, et al. Nonketotic hyperglycemia. Glycine accumulation due to absence of glycerine cleavage in brain. *N Engl J Med* 1975; 292: 1269-1273.

50. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006; 332: 702-705.

51. Hoekstra PT, Kahnoski R, McCamish MA, et al. Transurethral prostatic resection syndrome—a new perspective: Encephalopathy with associated hyperammonemia. *J Urol* 1983; 130: 704-707.

52. Zhang W, Andersson BS, Hahn RG. Effect of irrigating fluids and prostatic tissue extracts on isolated cardiomyocytes. *Urology* 1995; 46: 821-824.

53. Hahn RG, Esse'n P. ECG and cardiac enzymes after glycine absorption in transurethral prostatic resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 550-556.

54. Hahn RG, Nilsson A, Farahmand BY, et al. Operative factors and long-term risk of acute myocardial infarction after transurethral resection of the prostate. *Epidemiology* 1996; 7: 93-95.

55. Hahn RG, Andersson T, Sikk M. Eye symptoms, visual evoked potentials and EEG during intravenous infusion of glycine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 214-219.

56. Hahn RG. The use of ethanol to monitor fluid absorption in transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33: 277-283.

57. Ayus JC, Arieff AI. Glycine-induced hypo-osmolar hyponatremia. *Arch Intern Med* 1997; 157: 223-226.

58. Kish SJ, Dixon LM, Burnham WM, et al. Brain neurotransmitters in glycine encephalopathy. *Ann Neurol* 1988; 24: 458-461.

59. Fitzpatrick JM, Kasidas GP, Rose GA. Hyperoxaluria following glycine irrigation for transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1981; 53: 250-252.

60. Mantha S, Rao SM, Singh AK, et al. Visual evoked potentials and visual acuity after transurethral resection of the prostate. *Anaesthesia* 1991; 46: 491-493.

61. Weinberg MS, Donohoe JF. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: Rapid correction with osmotic agents. *South Med J* 1985; 78: 348-351.

## Ερωτήσεις

**1. Το διάλυμα έκπλυσης γλυκίνης 1,5% που χρησιμοποιείται κυρίως στη διουρηθρική προστατεκτομή:**

- α) Είναι υπότονο;
- β) Είναι ισότονο;
- γ) Είναι υπέρτονο;

**2. Το σύνδρομο μετά διουρηθρική προστατεκτομή συνοδεύεται από:**

- α) Υπονατριαιμία μόνο;
- β) Υπερνατριαιμία μόνο;
- γ) Υπονατριαιμία και υποωσμωτικότητα;
- δ) Υπερωσμωτικότητα;

**3. Τα συμπτώματα του συνδρόμου μετά προστατεκτομή οφείλονται στην:**

- α) Υπονατριαιμία;
- β) Υποωσμωτικότητα;
- γ) Υπεραμμωναιμία;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**4. Η θεραπεία της υπονατριαιμίας με 3% NaCl:**

- α) Χορηγείται προληπτικά;
- β) Με τη διάγνωση της υπονατριαιμίας;
- γ) Μόνο όταν υπάρχει υπόταση;
- δ) Μόνο όταν υπάρχει και υποωσμωτικότητα;

**5. Η συχνότητα του συνδρόμου μετά προστατεκτομή:**

- α) Αυξάνει με την πάροδο του χρόνου;
- β) Μειώνεται με την πάροδο του χρόνου;
- γ) Είναι πολύ σπάνιο πια;

## Απαντήσεις

- 1. α
- 2. γ
- 3. δ
- 4. δ
- 5. γ



## Ισοζύγιο του νατρίου και του ύδατος στην κύηση

**Πλέρος Χρήστος**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικού Τμήματος ΓΝ Λαμίας

### **Κύρια σημεία**

- Η φυσιολογική κύηση συνοδεύεται από κατακράτηση 900-1.000 mEq Na<sup>+</sup>, αύξηση του ΕΞΥ κατά 6-8 kg και αύξηση του όγκου του πλάσματος κατά 30-50%
- Η αύξηση του GFR οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε αύξηση της RPF και έχει ως συνέπεια την αύξηση του διηθούμενου Na<sup>+</sup> κατά 20.000-30.000 mEq/24ωρο
- Η ενεργοποίηση του PAA και τα αυξημένα επίπεδα DOC οδηγούν σε κατακράτηση Na<sup>+</sup>. Αμετάβλητη παραμένει η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια της κύησης
- Ο άξονας PAA αποκρίνεται φυσιολογικά σε κατασταλτικά και διεγερτικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της κύησης
- Πρωταρχικό φαινόμενο μεταξύ των αιμοδυναμικών μεταβολών της κύησης θεωρείται η περιφερική αγγειοδιαστολή με κύριους διαμεσολαβητές το NO και την ρελαξίνη (relaxin)
- Η φυσιολογική κύηση χαρακτηρίζεται από αύξηση της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής ενδοτικότητας, καθώς και από αναστρέψιμο remodeling του μυοκαρδίου
- Η επαναρρύθμιση του «ωσμωστάτη» οδηγεί σε μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά 8-10 mOsm/kg H<sub>2</sub>O και φυσιολογική υπονατριαμία

### **1. Εισαγωγή**

Μεταξύ των πολλών μεταβολών που παρατηρούνται στο γυναικείο οργανισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αξιοσημείωτη είναι η μεταβολή στο ισοζύγιο του Na<sup>+</sup> και του ύδατος. Παρατηρείται σταδιακή κατακράτηση Na<sup>+</sup> και ύδατος με αποτέλεσμα την αύξηση του εξωκυττάριου υγρού (ΕΞΥ) του οργανισμού, η οποία είναι καθοριστικής σημασίας για την ομαλή έκβαση της κύησης, εξυπηρετώντας την επαρκή αιμάτωση του πλακούντα<sup>(1)</sup>. Η αύξηση του ΕΞΥ εντάσσεται στα πλαίσια της συνολικής προσαρμογής του κυκλοφορικού συστήματος και των νεφρών στην κύηση, η οποία μεταξύ άλλων περιλαμβάνει αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος (RPF), αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), πτώση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση της καρδιακής παροχής και διαφορετική ανάντηση σε ποικίλα

ορμονικά ερεθίσματα. Συνολικά κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρείται κατακράτηση 900-1.000 mEq Na<sup>+</sup> και 320 mEq K<sup>+</sup> με ταυτόχρονη πτώση της συγκέντρωσης των προαναφερθέντων ιόντων κατά 4 και 0,25 mEq αντίστοιχα<sup>(2)</sup>, εξαιτίας αύξησης του όγκου του πλάσματος κατά 30-50%<sup>(3)</sup>. Η ενορχήστρωση της παραπάνω διαδικασίας αποτελεί αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας με πολλά αδιευκρίνιστα σημεία. Αρκετά δεδομένα υπάρχουν αναφορικά με τους κύριους μηχανισμούς ρύθμισης του εξωκυττάριου όγκου και τη συμπεριφορά τους κατά τη διάρκεια της κύησης. Πριν όμως γίνει ενδελεχής ανάλυση, κρίνεται σκόπιμη μία σύντομη ανασκόπηση της φυσιολογίας.

## 2. Πλακούντας

Μετά την ωοθυλακιορρηξία το ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο, το οποίο εκκρίνοντας οιστρογόνα και προγεστερόνη αναλαμβάνει να προετοιμάσει το ενδομήτριο για την πιθανή εμφύτευση του εμβρύου. Σε περίπτωση που το ωάριο γονιμοποιηθεί, το ωχρό σωματίο παραμένει βιολογικά ενεργό για περίπου 6-8 εβδομάδες και στη συνέχεια εκφυλίζεται. Εν τω μεταξύ έχει αναπτυχθεί ο πλακούντας, ο οποίος αναλαμβάνει κυρίως αρχο ρόλο στην εξέλιξη της κύησης. Πρόκειται για εξαιρετικά αγγειοβριθές όργανο με σημαντικότερο ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας. Αποτρέπει την απόρριψη του εμβρυϊκού «αλλομοσχεύματος», εφοδιάζει το έμβρυο με απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο, απομακρύνει τα περιττά προϊόντα του μεταβολισμού του και εκκρίνει ορμόνες και πεπτιδία όπως:

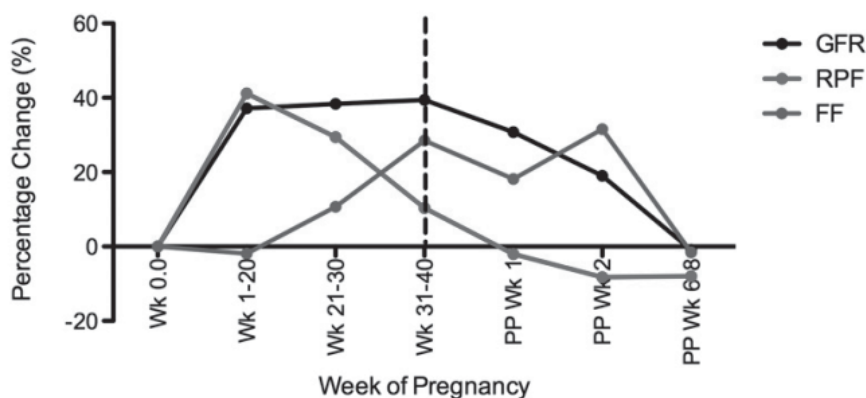
- Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG)
- Ινσουλινοειδείς αυξητικούς παράγοντες (IGF)
- Εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH)
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)
- Placental growth factor (PlGF)
- Προγεστερόνη
- Οιστρογόνα
- Γλυκοκορτικοειδή

Σχηματίζεται και αναπτύσσεται παράλληλα με το έμβρυο από τα κύτταρα του ζυγωτού και αποβάλλεται μετά τον τοκετό, έχοντας επιτελέσει το έργο του<sup>(4)</sup>.

### 3. Νατριουρητικοί μηχανισμοί

#### 3.1. Αύξηση του GFR

Η αύξηση του GFR αποτελεί μία από τις πιο εντυπωσιακές μεταβολές στη φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού κατά τη διάρκεια της κύησης. Όπως είναι γνωστόν ο GFR εκφράζεται από την εξίσωση  $GFR = K_f \times (\Delta P - \pi_{GC})$ , όπου  $K_f$  ο συντελεστής υπερδιήθησης του σπειράματος,  $\Delta P$  η διαφορά υδροστατικής πίεσης μεταξύ του σπειραματικού τριχοειδούς και του χώρου του Bowman και  $\pi_{GC}$  η ογκωτική πίεση του σπειραματικού τριχοειδούς. Εκτός του GFR, αξιόλογες μεταβολές παρατηρούνται στη RPF και στο κλάσμα διήθησης (FF) (**Εικ. 1**). Παρότι σε πειραματικά μοντέλα με αρουραίους η αύξηση του GFR μπορεί να αποδοθεί εξολοκλήρου στην αύξηση της RPF, δεν ισχύει το ίδιο για τον άνθρωπο. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μελέτες στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης και αποδίδουν την αύξηση του GFR σε συνδυασμό αυξημένης RPF, μειωμένης  $\pi_{GC}$  (-4,6 mmHg) και αυξημένου  $K_f$ . Η αύξηση του GFR έχει ως συνέπεια την αύξηση του διηθούμενου  $Na^+$  κατά 20.000-30.000 mEq/24ωρο<sup>(2)</sup>.



**Εικόνα 1:** Ποσοστιαία μεταβολή των GFR, RPF και FF από τη στιγμή της σύλληψης έως και 8 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Προς το τέλος του 2<sup>ου</sup> τριμήνου παρατηρείται σταδιακή μείωση της RPF με αύξηση του FF και διατήρηση σταθερά υψηλού GFR μέχρι τον τοκετό (Από: Odutayo A, Hladunewich M. *Obstetric Nephrology: Renal Hemodynamic and Metabolic Physiology in Normal Pregnancy*. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7[12]: 2073-80)

### **3.2. Προγεστερόνη**

Μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου, η έκκριση hCG από τα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης συντηρεί την παραγωγή προγεστερόνης από το ωχρο σωματίο μέχρι τη δημιουργία του πλακούντα. Η συμμετοχή της προγεστερόνης στην ομοίωση του  $\text{Na}^+$  προτάθηκε αρχικά το 1958 από τους Landau και Lugibihl<sup>(5)</sup> και μελετήθηκε εκτενώς μετά την παρατήρηση της βελτίωσης της υπέρτασης και της υποκαλιαιμίας σε γυναίκες με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό αφού έμειναν έγκυες<sup>(6)</sup>. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, η προγεστερόνη συνδέεται με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών με μικρότερη όμως συγγένεια σε σχέση με την αλδοστερόνη. Αναστέλλει επίσης τη δραστηριότητα της  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPάσης κατά μήκος των νεφρικών σωληναρίων. Αν και η νατριουρητική δράση της προγεστερόνης θεωρείται πλέον αδιαμφισβήτητη, διχογνωμία υπάρχει σχετικά με την παρουσία της αλδοστερόνης ως προϋπόθεση εκδήλωσης αυτής<sup>(7)</sup>. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα ανέδειξαν τον καλιοσυντηρητικό ρόλο της προγεστερόνης διαμέσου διέγερσης της  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPάσης στο αθροιστικό σωληνάριο και πιθανά και στο έντερο<sup>(8)</sup>.

### **3.3. Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP)**

Τα επίπεδα του ANP αυξάνονται εμφανώς από τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης<sup>(9)</sup>. Παλιότερες θεωρίες για πιθανή αντίσταση στη δράση του ANP ως εξήγηση για την αύξηση του ΕΞΥ στην κύηση αποδείχτηκε ότι δεν ευσταθούν. Η χορήγηση ANP στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης αυξάνει την κλασματική απέκκριση  $\text{Na}^+$ , ενώ τα επίπεδά του στο αίμα αποκρίνονται φυσιολογικά στις μεταβολές στάσης του σώματος<sup>(10)</sup>.

## **4. Αντινατριουρητικοί μηχανισμοί**

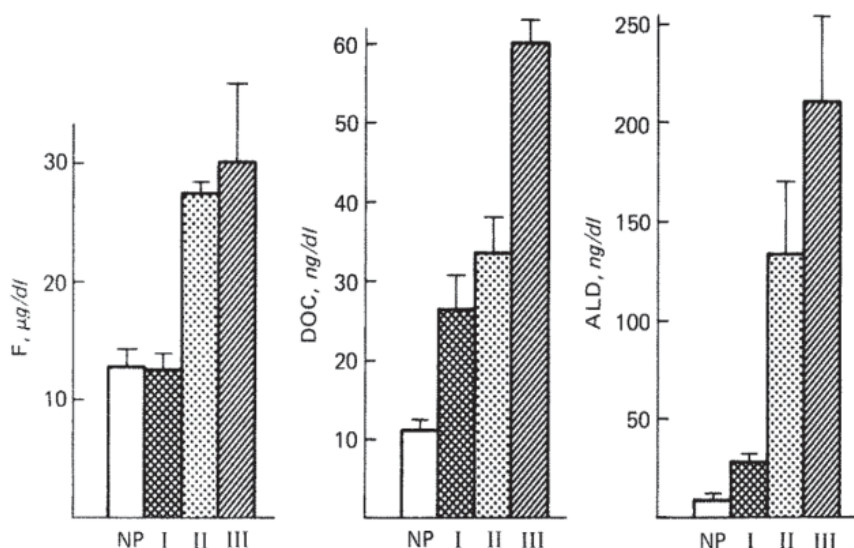
### **4.1. Δεοξυκορτικοστερόνη (DOC)**

Η DOC αποτελεί ενδιάμεσο μεταβολίτη στο βιοσυνθετικό μονοπάτι της αλδοστερόνης στο φλοιό των επινεφριδίων. Συνδέεται με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών με μικρότερη συγγένεια σε σχέση με την αλδοστερόνη, προάγοντας την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  στο άπω σωληνάριο του νε-

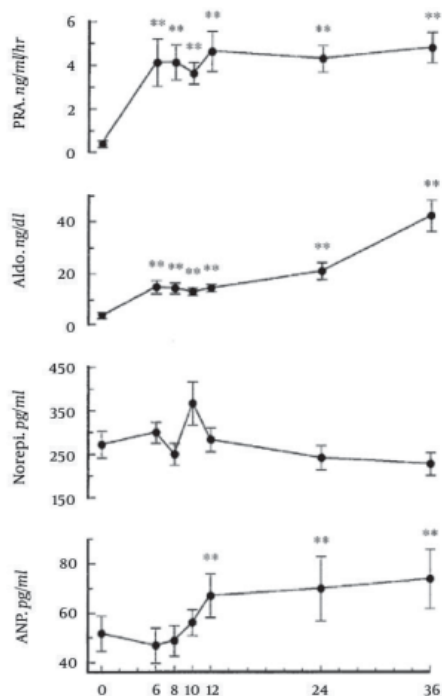
φρώνα. Τα αυξημένα επίπεδα DOC (**Εικ. 2**) οφείλονται σε εξωεπινεφριδιακή υδροξυλίωση της προγεστερόνης και ευθύνονται για ένα μεγάλο μέρος της αυξημένης αλατοκορτικοειδούς δραστηριότητας της κύησης<sup>(11)</sup>. Η φυσιολογική μείωση των επιπέδων DOC μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης δεν παρατηρείται σε καμία φάση της φυσιολογικής κύησης<sup>(12)</sup>.

#### **4.2. Άξονας ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (PAA)**

Παρά τις διαφορές των περισσότερων μελετών ως προς τη μεθοδολογία, όλες καταλήγουν στο ίδιο συμπέρασμα σχετικά με την αύξηση των επιπέδων της ρενίνης και της αλδοστερόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Φαίνεται μάλιστα ότι το μέγεθος της αύξησης της αλδοστερόνης σχετίζεται θετικά με καλύτερη έκβαση της κύησης και αυξημένο βάρος γέννησης των νεογνών<sup>(13)</sup>. Η αύξηση της αλδοστερόνης παρουσιάζεται δυσανάλογη σε σχέση με αυτή της ρενίνης<sup>(9)</sup> (**Εικ. 3**), κάτι που δεν εξηγείται ικανοποιητικά με τα υπάρχοντα δεδομένα<sup>(14)</sup>. Η αλδοστερόνη συντίθεται από DOC με τη δράση του ενζύμου CYP11B2 (συνθάση της αλδοστερόνης), οι πολυμορφισμοί του οποίου πιθανά να σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας<sup>(13)</sup>. Ίσως η δραστικότητα του ενζύμου αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης, χωρίς βέβαια να μπορεί να αποκλειστεί κάποιος άλλος μηχανισμός εξωεπινεφριδιακής παραγωγής αλδοστερόνης. Η απάντηση του άξονα PAA σε κατασταλτικά και διεγερτικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της κύησης είναι η αναμενόμενη, διατηρώντας όμως την προαναφερθείσα δυσαναλογία των επιπέδων ρενίνης - αλδοστερόνης<sup>(14)</sup>. Αυξημένη είναι επίσης η έκφραση των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II και των υπόλοιπων στοιχείων του άξονα PAA στις ωοθήκες, τον πλακούντα και το έμβρυο, γεγονός που καταδεικνύει τον ευρύτερο ρόλο του στην ομαλή έκβαση της κύησης και γεννά ερωτήματα σχετικά με τη δράση του τοπικού συστήματος PAA των διαφόρων ιστών<sup>(15,16)</sup>. Είναι εξάλλου γνωστό ότι η χρήση αναστολέων του άξονα στην κύηση σχετίζεται με διαταραχές στην ανάπτυξη του εμβρύου.



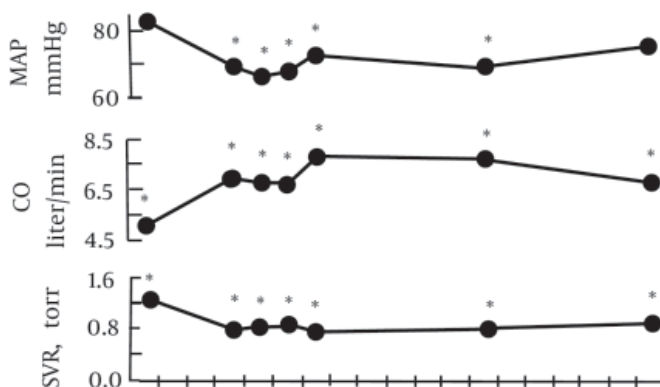
**Εικόνα 2:** Μέση συγκέντρωση στο πλάσμα κορτιζόλης (F), δεοξυκορτικοστερόνης (DOC) και αλδοστερόνης (ALD) στα 3 τρίμηνα της κύησης και ένα τρίμηνο μετά τον τοκετό (NP) (Από: Nolten WE, Ehrlich EN. Sodium and mineralocorticoids in normal pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18(2): 162-72)



**Εικόνα 3:** Διακυμάνσεις δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος (PRA), αλδοστερόνης (Aldo), νορεπινεφρίνης (Norepi) και κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελετήθηκαν 10 γυναίκες στη μέση της ωοθυλακικής φάσης του έμμηνου κύκλου και στις εβδομάδες 6,8,10,12,24 και 36 της κύησης. \*\*  $p < 0.001$  (Από: Chapman AB et.al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54(6): 2056-2063)

## 5. Ομοίωση του όγκου

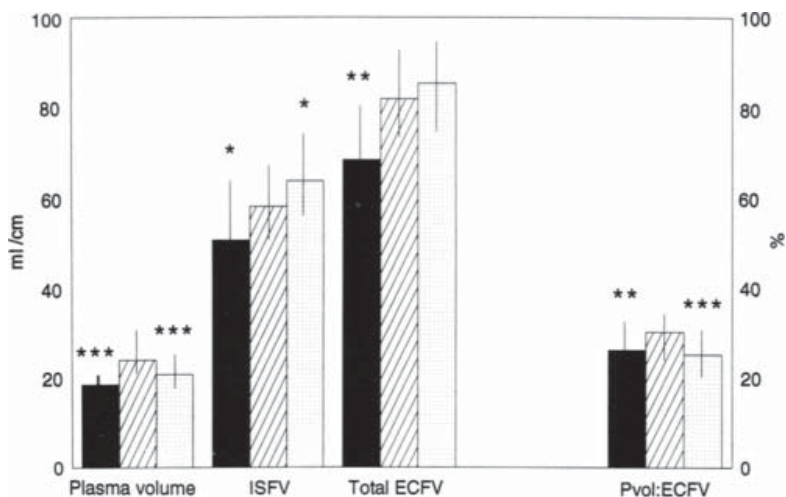
Με δεδομένη την πτώση της αρτηριακής πίεσης και την αύξηση της καρδιακής παροχής προκύπτει αβίαστα το συμπέρασμα της μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων στην κύηση (**Εικ. 4**)<sup>(3)</sup>. Εκσημασμένη αγγειοδιαστολή παρατηρείται ήδη από τα πολύ πρώιμα στάδια της κύησης και πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι πρόκειται για το πρωτογενές φαινόμενο μεταξύ των αιμοδυναμικών μεταβολών που συντελούνται<sup>(17)</sup>. Η φυσιολογική απάντηση στην περιφερική αγγειοδιαστολή θα ήταν κατακράτηση  $\text{Na}^+$  με ταυτόχρονη μείωση της RPF και σταθερό ή αμετάβλητο GFR. Αντίθετα στην κύηση παρατηρείται μία εντυπωσιακή αύξηση της RPF και του GFR, η οποία συνοδεύει την ενεργοποίηση των αντινατριουρητικών μηχανισμών. Έτσι στην πορεία υπάρχει μία σταδιακή αύξηση του ΕΞΥ κατά 6-8 kg με προέχουσα ενδαγγειακή κατανομή (**Εικ. 5**)<sup>(1)</sup>.



**Εικόνα 4:** Διακυμάνσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP), της καρδιακής παροχής (CO) και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων (SVR) κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελετήθηκαν 10 γυναίκες στη μέση της ωοθυλακικής φάσης του έμμηνου κύκλου και στις εβδομάδες 6, 8, 10, 12, 24 και 36 της κύησης (Από: Charman AB et.al. *Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. Kidney Int 1998; 54[6]: 2056-2063*)

Ως σημαντικότεροι διαμεσολαβητές της αγγειοδιαστολής της κύησης θεωρούνται το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η ορμόνη ρελαξίνη<sup>(2)</sup>. Η κύηση σε ποντικούς συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα NO στο αίμα<sup>(18)</sup>, ενώ υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης τοπικής ιστικής δράσης NO στην ανθρώπινη κύηση<sup>(9)</sup>. Επιπλέον, η χορήγηση αναστολέων του NO σε ποντι-

κούς αναστρέφει τις αιμοδυναμικές μεταβολές της κύησης<sup>(19,20)</sup>. Προς την κατεύθυνση αυτή βρίσκονται και τα ευρήματα μιας μελέτης στην οποία διερευνήθηκε η επίδραση της χορήγησης αναστολέα του NO στην αιματική ροή της άκρας χειρός, μεταξύ εγκύων γυναικών και ομάδας ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, ενώ πριν τη χορήγηση του αναστολέα η αιματική ροή της άκρας χειρός των εγκύων βρέθηκε 2-6 φορές αυξημένη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, μετά τη χορήγηση υπήρξε σαφώς μεγαλύτερη μείωση αιματικής ροής στην ομάδα των εγκύων<sup>(21)</sup>.



**Εικόνα 5:** Όγκος πλάσματος (*Plasma volume*), όγκος διάμεσου υγρού (*ISFV*) και όγκος ολικού εξωκυττάριου υγρού (*Total ECFV*) σε μη έγκυες (συμπαγείς στήλες) και φυσιολογικές έγκυες γυναίκες στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης (ραβδωτές στήλες) και σε γυναίκες με προεκλαμψία (σικτές στήλες). \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  σε σχέση με φυσιολογική κύηση (Από: Brown MA, Gallery ED. *Volume homeostasis in normal pregnancy and pre-eclampsia: physiology and clinical implications*. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994; 8[2]: 287-310)

Η ρελαξίνη ανακαλύφθηκε το 1926 από τον Frederick Hisaw. Παράγεται κυρίως στις ωοθήκες, τον πλακούντα και τον προστάτη. Εκτός του προτεινόμενου σημαντικού ρόλου στις αιμοδυναμικές μεταβολές της κύησης, η ρελαξίνη θεωρείται ένας από τους ενδογενείς ρυθμιστές της διαδικασίας της ίνωσης στον ανθρώπινο οργανισμό<sup>(22)</sup>, διαμέσου ενεργοποίησης των  $AT_2$  υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II<sup>(23)</sup>. Η χορήγηση ρελαξίνης αυξάνει την παραγωγή NO και ελαττώνει την μυογενή αντανακλαστική αγγειοσύ-



σπαση των νεφρικών αγγείων, οδηγώντας σε αγγειοδιαστολή. Η νεφρική αγγειοδιαστολή και υπερδιήθηση μετά από χορήγηση αναστρέφεται από αναστολείς του NO<sup>(24)</sup>. In vivo χορήγηση ρελαξίνης σε μη έγκυους ποντικούς οδηγεί σε αιμοδυναμικές μεταβολές που προσομοιάζουν με αυτές της κύησης, με μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και αύξηση της RPF και του GFR<sup>(2)</sup>. Σύμφωνα με νεότερα πειραματικά δεδομένα η αγγειοδιαστολή μετά από χορήγηση ρελαξίνης σχετίζεται με ενεργοποίηση των β-υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ET<sub>B</sub>)<sup>(24)</sup>. Τα παραπάνω δεδομένα προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα και παρουσιάζουν τη ρελαξίνη ως κεντρικό ρυθμιστή των αιμοδυναμικών μεταβολών της κύησης. Οι προσπάθειες επαλήθευσής τους στον άνθρωπο δεν έχουν δώσει έως σήμερα ξεκάθαρα αποτελέσματα.

Η αγγειοδιαστολή ως πρωταρχικό φαινόμενο της κύησης συνοδεύεται από αύξηση της καρδιακής παροχής και ενεργοποίηση των ανταντριουρητικών μηχανισμών. Ενεργοποιείται ο άξονας PAA διατηρώντας ωστόσο φυσιολογική απάντηση σε διεγερτικά και κατασταλτικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα αυξημένα επίπεδα DOC οδηγούν σε κατακράτηση Na<sup>+</sup> χωρίς να καταστέλλονται από τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης. Με βάση τα προηγούμενα, ίσως ο άξονας PAA επιφορτίζεται περισσότερο με την ομοιόσταση του Na<sup>+</sup>, ενώ η DOC αναλαμβάνει την αύξηση του EΞΥ<sup>(2)</sup>. Εντυπωσιακό εύρημα αποτελούν τα αμετάβλητα επίπεδα των κατεχολαμινών στην κύηση<sup>(9)</sup>, σε σχέση με την μη έγκυο κατάσταση, υποβαθμίζοντας τη συμμετοχή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην κατακράτηση Na<sup>+</sup>. Ως πιθανότερο φαντάζει το σενάριο της αργά και σταδιακά επιτελούμενης αγγειοδιαστολής με συνοδό κατακράτηση Na<sup>+</sup>, ώστε σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή ο αυξημένος ενδαγγειακός όγκος να εκλαμβάνεται ως φυσιολογικός<sup>(17)</sup>. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η κατακράτηση 900-1.000 mEq Na<sup>+</sup> (3-4 mEq/24ωρο) και η αύξηση του EΞΥ κατά 6-8 kg. Σημαντικό στην όλη διαδικασία είναι το φαινόμενο της αντίστασης στην αγγειοσυσπαστική δράση της αγγειοτενσίνης-II και της νορεπινεφρίνης<sup>(21,25,26)</sup>, με πιθανό διαμεσολαβητή και πάλι τη ρελαξίνη<sup>(24)</sup>.

Μία ενδιαφέρουσα μελέτη των Poppas και συν. εστίασε στη συνολική συμπεριφορά του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τη διάρκεια της κύησης και ειδικότερα στη συντονισμένη δράση καρδιάς και αγγείων. Οι ερευνητές διαπίστωσαν αύξηση της μάζας της αριστεράς κοιλίας σε σχέση με μετρήσεις 6 μήνες μετά τον τοκετό. Το εύρημα σχολιάστηκε ως αναστρέ-

ψιμη «ανακατασκευή» (remodeling) του μυοκαρδίου κατά την κύηση. Η αρτηριακή ενδοτικότητα βρέθηκε αυξημένη και αποδόθηκε σε ελαττωμένο μυικό τόνο των λείων μυικών ινών των αρτηριών. Διαπιστώθηκε αύξηση του καρδιακού ρυθμού στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο, ενώ η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου παρέμεινε αμετάβλητη καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Συνοψίζοντας σχολίασαν ότι η αγγειοδιαστολή της κύησης είναι ανεπαρκής για να εξηγήσει από μόνη της τις συντονισμένες δομικές και λειτουργικές αλλαγές του καρδιαγγειακού συστήματος<sup>(27)</sup>.

## 6. Ομοίωση του ύδατος

Σύντομα μετά τη σύλληψη παρατηρείται σταδιακή μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά 8-10 mOsm/kg H<sub>2</sub>O έως τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα και σταθεροποίηση σ' αυτό το επίπεδο μέχρι και το τέλος της κύησης. Σε επίπεδο εργαστηριακών μετρήσεων αυτό αντικατοπτρίζεται από μία μείωση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> του πλάσματος κατά 3-4 mEq/L<sup>(28)</sup>. Κατά τον Shrier αυτό οφείλεται σε μη ωσμωτική έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (AVP) και ενεργοποίηση του αισθήματος της δίψας, εξαιτίας της αγγειοδιαστολής και της συνεπαγόμενης μείωσης του δραστικού ενδαγγειακού όγκου<sup>(29,30)</sup>. Ωστόσο δεν παρατηρείται καμία μεταβολή των επιπέδων AVP στην κύηση συγκριτικά με την μη έγκυο πρότερη κατάσταση. Τόσο η AVP όσο και το αίσθημα της δίψας συμπεριφέρονται φυσιολογικά γύρω από ένα νέο ωσμωτικό ουδό. Το υπογκαιμικό ερέθισμα έκκρισης AVP παραμένει αναλλοίωτο και απαιτείται μείωση του όγκου του πλάσματος κατά 7% για να εκλυθεί. Τα πειραματικά δεδομένα λοιπόν υποδεικνύουν μία επαναρρύθμιση του «ωσμωστάτη» ως πιθανότερη ερμηνεία της φυσιολογικής υπονατριαιμίας της κύησης. Ως πιθανότεροι διαμεσολαβητές της παραπάνω διαδικασίας προτείνονται η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) και η ρελαξίνη. Η χορήγηση hCG σε γυναίκες κατά την ωχρινική φάση του έμμηνου κύκλου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ωσμωτικού ουδού της δίψας και της έκκρισης AVP, σε επίπεδα παρόμοια με αυτά της φυσιολογικής κύησης. Το ίδιο πείραμα σε άνδρες δεν είχε το ίδιο αποτέλεσμα, γεγονός που υποδεικνύει πιθανή δράση της hCG διαμέσου της ωθήκης<sup>(28)</sup>. Χρόνια χορήγηση ρελαξίνης σε θηλυκούς και αρσενικούς ποντικούς είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος<sup>(24)</sup>.

Συμπερασματικά μπορεί να υποστηριχτεί ότι οι αιμοδυναμικές μεταβο-

λές της κύησης είναι αρκετά πολύπλοκες και οι μηχανισμοί τους παραμένουν εν πολλοίς αδιευκρίνιστοι. Η διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας για την πλήρη κατανόησή τους ίσως προσφέρει νέες δυνατότητες θεραπευτικής προσέγγισης ειδικών παθολογικών καταστάσεων της κύησης.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Brown MA, Gallery ED. Volume homeostasis in normal pregnancy and pre-eclampsia: physiology and clinical implications. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994; 8(2): 287-310.
2. Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric Nephrology: Renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(12): 2073-2080.
3. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1): 14-22.
4. Roberts V, Myatt L. Placental development and physiology. In: UpToDate last updated Dec 2013; 18.
5. Landau RL, Lugibihl K. Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 1237-1245.
6. Biglieri EG, Slaton PE. Pregnancy and primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1628-1632.
7. Mujais SK, Nora NA, Chen Y. Regulation of the renal Na:K pump: role of progesterone. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3(8): 1488-1495.
8. Elabida B, Edwards A, Salhi A, et al. Chronic potassium depletion increases adrenal progesterone production that is necessary for efficient renal retention of potassium. *Kidney Int* 2011; 80(3): 256-262.
9. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54(6): 2056-2063.
10. Irons DW, Baylis PH, Davison JM. Effect of atrial natriuretic peptide on renal hemodynamics and sodium excretion during human pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 271(1 Pt 2): F239-F242.
11. Nolten WE, Ehrlich EN. Sodium and mineralocorticoids in normal pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18(2): 162-172.
12. Nolten WE, Lindheimer MD, Oparil S, Ehrlich EN. Desoxycorticos-

terone in normal pregnancy. I. Sequential studies of the secretory patterns of desoxycorticosterone, aldosterone, and cortisol. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132(4): 414-420.

13. Escher G, Cristiano M, Causevic M, et al. High aldosterone-to-renin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(6): 1870-1875.

14. Bentley-Lewis R, Graves SW, Seely EW. The renin-aldosterone response to stimulation and suppression during normal pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24(1): 1-16.

15. Hassan E, Creatsas G, Mastorakos G, Michalas S. Clinical implications of the ovarian/endometrial renin-angiotensin-aldosterone system. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 107-18.

16. Irani RA, Xia Y. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31(1): 47-58.

17. Lindheimer MD, August P. Aldosterone, maternal volume status and healthy pregnancies: a cycle of differing views. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(6): 1712-1714.

18. Conrad KP, Joffe GM, Kruszyna H, et al. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *FASEB J* 1993; 7(6): 566-571.

19. Cadnapaphornchai MA, Ohara M, Morris KG Jr, et al. Chronic NOS inhibition reverses systemic vasodilation and glomerular hyperfiltration in pregnancy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(4): F592-F598.

20. Danielson LA, Conrad KP. Acute blockade of nitric oxide synthase inhibits renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *J Clin Invest* 1995; 96(1): 482-490.

21. Williams DJ, Vallance PJ, Neild GH, Spencer JA, Imms FJ. Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy. *Am J Physiol* 1997; 272(2 Pt 2): H748-H752.

22. Samuel CS, Hewitson TD. Relaxin in cardiovascular and renal disease. *Kidney Int* 2006; 69(9): 1498-1502.

23. Chow BS, Kocan M, Bosnyak S, et al. Relaxin requires the angiotensin II type 2 receptor to abrogate renal interstitial fibrosis. *Kidney Int* 2014; 86(1): 75-85. doi: 10.1038/ki.2013.518. Epub 2014 Jan 15.

24. McGuane JT, Debrah JE, Debrah DO, et al. Role of relaxin in maternal systemic and renal vascular adaptations during gestation. *Ann N Y*

Acad Sci 2009; 1160: 304-312.

25. Paller MS. Decreased pressor responsiveness in pregnancy: studies in experimental animals. Am J Kidney Dis 1987; 9(4): 308-311.

26. Paller MS, Gregorini G, Ferris TF. Pressor responsiveness in pseudopregnant and pregnant rats: role of maternal factors. Am J Physiol 1989; 257(4 Pt 2): R866-R871.

27. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. Circulation 1997; 95(10): 2407-2415.

28. Lindheimer MD, Barron WM. Water metabolism and vasopressin secretion during pregnancy. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1994; 8(2): 311-331.

29. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). N Engl J Med 1988; 319(17): 1127-1134.

30. Schrier RW. Systemic arterial vasodilation, vasopressin, and vasopressinase in pregnancy. J Am Soc Nephrol 2010; 21(4): 570-572.

## Ερωτήσεις

### 1. Η αύξηση του GFR στην κύηση οφείλεται σε:

- α) Αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος;
- β) Μείωση της ογκωτικής πίεσης στα τριχοειδή του σπείράματος;
- γ) Αύξηση του συντελεστή υπερδιήθησης του σπείράματος;
- δ) Σε όλα τα παραπάνω;

### 2. Ποια από τις παρακάτω ουσίες είναι απολύτως απαραίτητη για την αγγειοδιαστολή που χαρακτηρίζει την κύηση;

- α) Η προστακυκλίνη;
- β) Το μονοξειδίο του αζώτου;
- γ) Η ρελαξίνη;
- δ) Η ρενίνη;
- ε) Το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο;

**3. Ποια από τις παρακάτω ορμόνες σχετίζεται με το βάρος γέννησης των νεογνών;**

- α) Η ρελαξίνη;
- β) Η νορεπινεφρίνη;
- γ) Η αλδοστερόνη;
- δ) Η αντιδιουρητική ορμόνη;
- ε) Καμία;

**4. Ποιο από τα παρακάτω δεν μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της κύησης;**

- α) Ο μυικός τόνος των λείων μυικών ινών των αγγείων;
- β) Η μάζα της αριστερής κοιλίας;
- γ) Η καρδιακή συχνότητα;
- δ) Η μέση αρτηριακή πίεση;
- ε) Η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου;

**5. Η αλλαγή στάσης από την ύπτια στην όρθια θέση σε μία έγκυο στη 16<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης συνοδεύεται από:**

- α) Αύξηση της αλδοστερόνης και αμετάβλητη ρενίνη;
- β) Αύξηση της αλδοστερόνης και της ρενίνης;
- γ) Αύξηση του μονοξειδίου του αζώτου;
- δ) Αύξηση της κορτιζόλης;
- ε) Κανένα από τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. β
- 3. γ
- 4. ε
- 5. β

## Διαταραχές στο ισοζυγίου του νατρίου στους αλκοολικούς

**Θεοδωρίδης Μάριος**

Νεφρολόγος Επιμελητής Α', Νεφρολογική Κλινική, Παν. Γενικό Ν. Έβρου

### Κύρια σημεία

- Ο αλκοολισμός σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα
- Αρκετές μεταβολικές διαταραχές των κυττάρων σχετίζονται με την υποθρεψία, η οποία συνοδεύει τη χρόνια λήψη αλκοόλ
- Η χορήγηση αλκοόλ προκαλεί πληθώρα ηλεκτρολυτικών και οξεοβασικών διαταραχών που οφείλονται σε δυσλειτουργία των σωληναριακών κυττάρων και υπερτριγλυκεριδαιμία, η οποία προκαλεί αύξηση της μη υδρικής φάσης του πλάσματος
- Η υπονατρίαμία στους αλκοολικούς ασθενείς είναι κυρίως αποτέλεσμα του μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντα όγκου αίματος, μεταβολή η οποία προκαλεί αυξημένη έκκριση ADH και εξ αυτού μείωση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  στον ορό
- Σημαντική αιτία υπονατρίαμίας στους αλκοολικούς ασθενείς είναι αυτή η οποία σχετίζεται με υπογκαιμία εξαιτίας απωλειών από το γαστρεντερικό. Η μείωση του δραστικού κυκλοφορούντα όγκου αίματος μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπονατρίαμίας διαμέσου της επίδρασής της στη νεφρική αποβολή του  $\text{H}_2\text{O}$  και στη διέγερση του αισθήματος της δίψας. Η υπογκαιμία είναι ένα ισχυρό ερέθισμα παραγωγής ADH γεγονός που οδηγεί στη κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$
- Η υπονατρίαμία στο σύνδρομο της «πτομανίας» οφείλεται στη μεγάλη κατανάλωση μπύρας, η οποία δεν περιέχει διαλυτές ουσίες, το οποίο σε συνδυασμό με την ανεπαρκή πρόσληψη τροφής έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αποβάλει ελεύθερο  $\text{H}_2\text{O}$

### 1. Εισαγωγή

Ο αλκοολισμός και η καταχρηστική λήψη αλκοόλ αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου, ο οποίος μπορεί να προληφθεί στις ΗΠΑ. Το χρηματικό κόστος για το σύστημα υγείας των ΗΠΑ το 2005 για τη νοσηλεία των αλκοολικών ασθενών ανήλθε στα 220 εκατομμύρια δολάρια (αντίστοιχα για τον καρκίνο ήταν 196 εκατομμύρια δολάρια και για την παχυσαρκία 133 εκατομμύρια). Περίπου 14 εκατομμύρια άνθρωποι εμφανίζουν εξάρτηση από το αλκοόλ στις ΗΠΑ (1:13).

Η λήψη αλκοόλ (αιθυλική αλκοόλη ή αιθανόλη) επηρεάζει όλα τα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού. Το αλκοόλ απορροφάται ταχύτατα και ακέραιο σε μικρές ποσότητες από το στόμα, τον οισοφάγο και το στομάχι και σε μεγάλες ποσότητες από το λεπτό έντερο, είτε ως ακέραιο μόριο, είτε ως μεταβολίτες του. Η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα επιτυγχάνεται μία ώρα μετά τη λήψη του. Η αιθανόλη διαχέεται ελεύθερα διαμέσου της μεμβράνης των τριχοειδών, επηρεάζοντας τόσο οξέως, όσο και χρονίως την κυτταρική λειτουργία μεγάλου αριθμού κυττάρων και οργάνων. Αρκετές μεταβολικές διαταραχές των κυττάρων σχετίζονται με την υποθρεψία, η οποία συνοδεύει τη χρόνια λήψη αλκοόλ<sup>(1)</sup>.

Η αιθανόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ διαμέσου της αλκοολικής δεϋδρογονάσης, με τη βοήθεια του NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) σχηματίζεται ακεταλδεΐδη, η οποία στη συνέχεια μεταβολίζεται σε οξικό άλας. Η αιθανόλη αποβάλλεται αμετάβλητη από τους νεφρούς σε ποσοστό περίπου 10%.

## 2. Αιθανόλη και νεφρική βλάβη

Αρκετές πειραματικές μελέτες αναφέρουν ότι η χορήγηση αλκοόλ σε εμβρυικό στάδιο διαταράσσει τη φυσιολογική νεφρική οργανογένεση, εξαιτίας των τοξικών επιδράσεων, τόσο από την αιθανόλη, όσο και από την ακεταλδεΐδη<sup>(2,3)</sup>. Οι ιστολογικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν στις παραπάνω μελέτες ήταν η παρουσία διάμεσου οιδήματος, η διάταση των σωληναρίων και η επιπέδωση των σωληναριακών κυττάρων. Τα προαναφερθέντα μπορούν να εξηγηθούν από την επίδραση της αιθανόλης στην κυτταρική μεμβράνη, η οποία μπορεί να προκαλέσει υπεροξειδωση των λιπιδίων, μειωμένη σύνθεση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, καθώς επίσης και διαταραχή στα φωσfolιπίδια της μεμβράνης.

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η πληθώρα των ηλεκτρολυτικών και οξεοβασικών διαταραχών οφείλονται σε δυσλειτουργία των σωληναρίων κυττάρων<sup>(4,5)</sup>. Η αιθανόλη παρεμβαίνει στη λειτουργία της Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάσης και η ακεταλδεΐδη στη δραστηριότητα πληθώρας ενδοκυττάρων ενζύμων, προάγοντας τη λειτουργική ανεπάρκεια των σωληναριακών κυττάρων. Οι προαναφερθείσες μεταβολές μπορούν να προκαλέσουν: α) διαταραχή στον ουδό επαναρρόφησης της γλυκόζης και στον ουδό έκκρισης φωσφορικών, β) αύξηση της κλασματικής απέκκριση της β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης, του



Ca<sup>2+</sup> και του Mg<sup>2+</sup>, γ) αμινοξυουρία, δ) διαταραχή της συμπυκνωτικής και της οξινοποιητικής ικανότητας των νεφρών και ε) αυξημένη αποβολή στα ούρα της NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase) (λυσοσωμικού ενζύμου των εγγύς εσπειραμένων σωληναριακών κυττάρων) και της αλανινο-αμινοπεπτιδάσης (ένζυμο της ψηκτροειδούς παρυφής των σωληναριακών κυττάρων)<sup>(6,7)</sup>. Οι διαταραχές αυτές δυνητικά είναι αναστρέψιμες. Η αιθανόλη μπορεί να προκαλέσει διαταραχές σε ποικίλα τμήματα των σωληναρίων. Η συνηθέστερη είναι η αδυναμία οξινοποίησης των ούρων, εξαιτίας διαταραχής στο μηχανισμό της τιτλοποίησης οξύτητας (TO) και στο σχηματισμό αμμωνίου. Οι παραπάνω διαταραχές μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολική οξέωση<sup>(1,8,9)</sup>. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές στους αλκοολικούς ασθενείς μπορεί εν μέρει να εξηγηθούν από τις διάχυτες σωληναριακές βλάβες και τη διαταραγμένη ικανότητα να μειωθούν οι νεφρικές τους απώλειες<sup>(9)</sup>. Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) από μεγάλη κατάχρηση αλκοόλ σε μικρό χρονικό διάστημα (binge drinking) πιθανότατα οφείλεται σε άλλους μηχανισμούς, συγκρινόμενη με την οξεία σωληναριακή βλάβη όπως η υπογκαιμία εξαιτίας αυξημένης διούρησης, είτε με την αντίσταση στη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) στα αθροιστικά σωληνάκια, είτε από μειωμένη τονικότητα στο μυελό. Οι περισσότερες περιπτώσεις ONB (ολιγουρική ή μη ολιγουρική) οφείλονται στην τοξική δράση της αιθανόλης στους μύες, με αποτέλεσμα την πρόκληση διαταραχών στα επίπεδα του K<sup>+</sup> και του PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> (έλλειμμα), με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην παροχή ενέργειας στους ιστούς. Επιπλέον συμμετοχή στην ONB έχει η τοξική επίδραση της μυοσφαιρίνης στα σωληνάκια<sup>(10)</sup>. Οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη μπορεί να προκληθεί και από τη χρήση νοθευμένου αλκοόλ, εξαιτίας του εμπεριεχομένου μολύβδου και της γλυκόλης. Η ONB χαρακτηρίζεται από σωληναριακή βλάβη του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου τύπου συνδρόμου Fanconi. Η χρόνια νεφρική βλάβη χαρακτηρίζεται ιστολογικά από ανάπτυξη ίνωσης στο διαμεσοσωληναριακό χώρο και από ατροφία των σωληναρίων με κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις τη λευκωματουρία, την υπερουριχαιμία και την υπέρταση. Επίσης η χρήση αλκοόλ οδηγεί στην ανάπτυξη κίρρωσης ήπατος και ηπατονεφρικού συνδρόμου, το οποίο δυνητικά μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση νεφρικής βλάβης διαμέσου υποάρδευσης του νεφρού, εξαιτίας λίμνασης του αίματος στη σπλαχνική κυκλοφορία<sup>(11,12)</sup>.

### **3. Αιθανόλη και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας**

Οι συχνότερες οξεοβασικές διαταραχές που παρατηρούνται σε αλκοολικούς ασθενείς είναι η αλκοολική κετοξέωση (ΑΚΑ), ο συνδυασμός ΑΚΑ και μεταβολικής αλκάλωσης, ΑΚΑ και αναπνευστική αλκάλωση ή ακόμη και ο τριπλός συνδυασμός ΑΚΑ, αναπνευστικής αλκάλωσης και μεταβολικής αλκάλωσης<sup>(13,14)</sup>.

#### **3.1. Αλκοολική κετοξέωση (ΑΚΑ)**

Η ΑΚΑ συμβαίνει σε συνθήκες μειωμένης πρόσληψης υδατανθράκων (νηστεία), σε συνδυασμό με την αναστολή της γλυκονεογένεσης από την αιθανόλη. Αυτό οδηγεί σε λιπόλυση εξαιτίας των χαμηλών επιπέδων της ινσουλίνης, σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) και έκκριση της γλυκαγόνης, η οποία προάγει τη β-οξειδωση των λιπών και το σχηματισμό κετονικών σωμάτων. Η απελευθέρωση κατεχολαμινών στους αλκοολικούς ασθενείς εξαιτίας μειωμένου ενδαγγειακού όγκου, είτε λόγω στρες στο σύνδρομο στέρησης, συνδράμει στην εμφάνιση ΑΚΑ, εξαιτίας της αναστολής στην έκκριση ινσουλίνης και στην αύξηση στην έκκριση γλυκαγόνης. Ο ηπατικός μεταβολισμός της αιθανόλης σε ακεταλδεϋδη και ακολούθως σε ακετοξικό οξύ συμβάλλει στην εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης. Οι ασθενείς με ΑΚΑ συνήθως συνδυάζουν μεγάλη πρόσληψη αλκοόλ σε σύντομο χρονικό διάστημα και μειωμένη πρόσληψη τροφής για τουλάχιστον 24-72 ώρες. Η συνηθέστερη κλινική τους εικόνα είναι η παρουσία κοιλιακού άλγους, ναυτίας και κλινικών σημείων αφυδάτωσης (υπόταση, ταχυκαρδία).

#### **3.2. Γαλακτική οξέωση**

Στους αλκοολικούς ασθενείς η εμφάνιση σοβαρής υπότασης ή κωματώδους κατάστασης οδηγεί στην υποάρδευση των ιστών, με αποτέλεσμα τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης και την παραγωγή γαλακτικού οξέος. Η γαλακτική οξέωση παρατηρείται στο 50% των ασθενών με ΑΚΑ<sup>(14)</sup>. Η διάγνωση στηρίζεται στην παρουσία μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων, με συνοδό αύξηση των επιπέδων των γαλακτικών στο αίμα. Η αντιμετώπιση στηρίζεται στην αποκατάσταση του ρυθμού επαναιμάτωσης των ιστών.

### 3.3. Μεταβολική αλκάλωση

Η εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης οφείλεται, είτε στην απώλεια οξέων, είτε στην περίσσεια βάσεων. Η συχνότερη αιτία μεταβολικής αλκάλωσης στους αλκοολικούς ασθενείς είναι η παρουσία εμέτων, η οποία οδηγεί στην απώλεια ιόντων  $H^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  και  $Cl^-$ . Όσο διατηρείται φυσιολογικός ο ρυθμός άρδευσης και διήθησης του νεφρού, η μεταβολική αλκάλωση δεν συμβαίνει, εξαιτίας της συμμετοχής του νεφρού στην αποβολή των  $HCO_3^-$ . Παρόλα αυτά σε περιπτώσεις ιστικής υποάρδευσης κινητοποιούνται μηχανισμοί κατακράτησης  $Na^+$ , συμπεριλαμβανομένου και του  $NaHCO_3$ , με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μεταβολικής αλκάλωσης, ακόμη και μετά τη διακοπή των εμέτων.

### 3.4. Αναπνευστική αλκάλωση

Η οξεία αναπνευστική αλκάλωση είναι μία αρκετά συχνή οξεοβασική διαταραχή στους αλκοολικούς ασθενείς στο στάδιο της απεξάρτησης<sup>(15)</sup>. Η απεξάρτηση από το αλκοόλ συνήθως συνοδεύεται από υπερμεταβολικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από ταχυκαρδία, υπεραντιδραστικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος και ταχύπνοια. Οι πιθανότερες αιτίες των προαναφερθέντων είναι το άγχος, η στέρηση του αλκοόλ και τα αυξημένα επίπεδα των κατεχολαμινών<sup>(15)</sup>. Η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση διαπιστώνεται συχνά (25-50%) στους αλκοολικούς ασθενείς με συνυπάρχουσα κίρρωση<sup>(16)</sup>. Η αυξημένη διεγερσιμότητα του αναπνευστικού συστήματος στους ασθενείς αυτούς δυνητικά προέρχεται από τη συσσώρευση ενδογενών τοξινών και μεταβολιτών (λ.χ. προγεστερόνη, οιστραδιόλη) εξαιτίας του μειωμένου καταβολισμού τους από το κίρρωτικό ήπαρ.

## 4. Αιθανόλη και διαταραχές των ηλεκτρολυτών

### 4.1. Υποφωσφαταιμία

Η υποφωσφαταιμία στους αλκοολικούς ασθενείς οφείλεται στο μακροχρόνιο αρνητικό ισοζύγιο του ιόντος, σε συνδυασμό με τα επεισόδια οξείας μετακίνησης του  $PO_4^{3-}$  ενδοκυττάρια. Η χρόνια έλλειψη του  $PO_4^{3-}$  οφείλεται στη μειωμένη διαιτητική του πρόσληψη, στα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης

D<sub>3</sub>, σε χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα και σε αυξημένες νεφρικές απώλειες εξαιτίας σωληναριακών βλαβών. Η χορήγηση διαλυμάτων δεξτρόζης προάγει την έκκριση ινσουλίνης, η οποία μειώνει περαιτέρω τα επίπεδά του στο πλάσμα, εξαιτίας ενδοκυττάριας μετακίνησης. Η προαναφερθείσα διαταραχή μπορεί να επιδεινωθεί από την ύπαρξη αναπνευστικής αλκάλωσης στην προσπάθεια απεξάρτησης από το αλκοόλ. Η επανασίτιση των ασθενών μπορεί να επιδεινώσει την υποφωσφαταιμία, εξαιτίας της σύνθεσης των πρωτεϊνών και εξαιτίας της ενδοκυττάριας μεταφοράς της γλυκόζης, ο μεταβολισμός της οποίας απαιτεί τη χρήση PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>.

#### **4.2. Υπομαγνησισαιμία**

Η υπομαγνησισαιμία οφείλεται σε αυξημένη απώλεια του ιόντος στα ούρα, εξαιτίας σωληναριακής βλάβης, η οποία όμως είναι δυνητικά αναστρέψιμη μετά από 4 εβδομάδες αποχής από τη λήψη αλκοόλ<sup>(17)</sup>. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην υπομαγνησισαιμία είναι η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη, η οξεία παγκρεατίτιδα και η ύπαρξη διαρροϊκού συνδρόμου.

#### **4.3. Υπασβεσταιμία**

Η υπασβεσταιμία στους αλκοολικούς ασθενείς προκαλείται κυρίως από τους εξής λόγους: α) από το έλλειμμα Mg<sup>2+</sup>, το οποίο προάγει την αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης (PTH), όπως επίσης ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην έκκριση της, β) εξαιτίας μειωμένης πρόσληψης ή κακής απορρόφησης του ιόντος, καθώς επίσης και της βιταμίνης D<sub>3</sub><sup>(18)</sup> και γ) εξαιτίας παροδικού υποπαραθυρεοειδισμού από την πρόσληψη αιθανόλης<sup>(19)</sup>.

#### **4.4. Υποκαλιαιμία**

Η υποκαλιαιμία οφείλεται σε μείωση των ολικών επιπέδων του ιόντος στον οργανισμό των ασθενών, ως αποτέλεσμα της μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης και των αυξημένων νεφρικών ή γαστρεντερικών απωλειών (έμετοι, διάρροιες). Επίσης υποκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί από ενδοκυττάρια μετακίνηση του ιόντος εξαιτίας: α) της αναπνευστικής αλκάλωσης στο σύνδρομο στέρησης ή στην κίρρωση ήπατος, β) της β-αδρενεργικής

διέγερσης από τα αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης στο σύνδρομο στέρησης και γ) από την έκκριση ινσουλίνης που παρατηρείται στο σύνδρομο επανα-σίτισης των αλκοολικών ασθενών.

#### 4.5. Υπονατριαιμία

**Παθοφυσιολογία** Η υπονατριαιμία στους αλκοολικούς ασθενείς είναι κυρίως αποτέλεσμα του μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντα όγκου αίματος (ΔΚΟΑ), μεταβολή η οποία προκαλεί αυξημένη έκκριση ADH και εξ αυτού μείωση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  στον ορό. Ο μειωμένος ΔΚΟΑ στους αλκοολικούς συνήθως διαπιστώνεται στην προχωρημένη ηπατική νόσο, καθώς επίσης και στην υπογκαιμία, η οποία προκαλείται από την κακή χρήση των διουρητικών ή από τις αυξημένες απώλειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ). Ένας άλλος μηχανισμός πρόκλησης υπονατριαιμίας είναι διαμέσου της δηλητηρίασης εξ ύδατος, η οποία παρατηρείται στο «σύνδρομο της ποτομανίας» (beer drinker's syndrome).

**Συχνότητα εμφάνισης** Η συχνότητα εμφάνισης της υπονατριαιμίας αναφέρεται ότι ανέρχεται περίπου στο 15% των αλκοολικών ασθενών<sup>(6)</sup>. Επίσης αρκετά συχνή είναι και η εμφάνιση ψευδοϋπονατριαιμίας από την προκαλούμενη υπερτριγλυκεριδαιμία, η οποία συνοδεύει τους αλκοολικούς ασθενείς. Η υπονατριαιμία η οποία προκαλείται από την αλκοολική κίρρωση του ήπατος συνήθως είναι ασυμπτωματική με βραδεία εμφάνιση, η οποία παρόλα αυτά μπορεί να επιδεινώσει την αλκοολική εγκεφαλοπάθεια σε πολύ χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$ .

#### 5. Αιθανόλη και αυξημένη αποβολή $\text{H}_2\text{O}$

Η αιθανόλη προκαλεί εκσημασμένη διούρηση, η οποία σχετίζεται με μειωμένη απελευθέρωση της ADH. Η καταστολή της ADH παρατηρείται μόνο κατά τη φάση ανόδου των επιπέδων της αιθανόλης στο αίμα<sup>(20)</sup>. Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη διούρηση και επίταση του αισθήματος της δίψας και η αντιμετώπισή του συνίσταται στη χορήγηση  $\text{H}_2\text{O}$ .

#### 6. Αιθανόλη και υπονατριαιμία από οξεία δηλητηρίαση εξ $\text{H}_2\text{O}$

Η λήψη μεγάλων ποσοτήτων μπίρας (>5-10 L/24ωρο) από αλκοολι-

κούς ασθενείς, των οποίων η δίαιτα δεν συμπεριλαμβάνει αρκετές διαλυτές ουσίες (λ.χ.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , πρωτεΐνες) προς αποβολή δια των ούρων, μπορεί να οδηγήσει σε κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$  και σε ανάπτυξη υπονατριαιμίας από δηλητηρίαση εξ  $\text{H}_2\text{O}$ . Η μέγιστη αραιωτική ικανότητα των νεφρών είναι περίπου 50 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , δηλαδή ο αλκοολικός ασθενής χρειάζεται 500 mOsm διαλυτών ουσιών για να αποβάλει 10 L πρόσθετης ποσότητας  $\text{H}_2\text{O}$ . Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μπύρας, η οποία περιέχει ελάχιστες ποσότητες διαλυτών ουσιών, σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών (που σημαίνει μειωμένη σύνθεση ουρίας) οδηγεί στην αδυναμία του οργανισμού να αποβάλει την περίσσια  $\text{H}_2\text{O}$ , γεγονός που οδηγεί στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας. Επιπρόσθετα παρόλη την ικανότητα των νεφρών να μειώσουν την ημερήσια απώλεια  $\text{Na}^+$  στα 5 mEq το 24ωρο, η χρόνια στέρηση  $\text{Na}^+$  οδηγεί τελικά σε αρνητικό ισοζύγιο  $\text{Na}^+$ , το οποίο επιδεινώνει την υπάρχουσα υπονατριαιμία.

Το σύνδρομο της «πτομανίας» χαρακτηρίζει τους ασθενείς, οι οποίοι προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες μπύρας, σε συνδυασμό με ελάχιστες ποσότητες τροφής<sup>(21)</sup>. Η συχνότητα εμφάνισής του είναι άγνωστη, επειδή στη βιβλιογραφία αναφέρονται ως μεμονωμένα περιστατικά. Τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας εξαρτώνται από την ταχύτητα μείωσης των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα. Η μείωση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  κατά 10 mEq/L μέσα σε λίγες ώρες μπορεί να προκαλέσει έκδηλη νευρολογική συμπτωματολογία, σε αντίθεση με τη χρόνια εγκατάστασή της, η οποία μπορεί να μην αναδείξει καμία συμπτωματολογία, ακόμη και σε επίπεδα  $\text{Na}^+$  γύρω στα 110 mEq/L<sup>(22)</sup>. Η στέρηση  $\text{H}_2\text{O}$  αποτελεί θεραπεία επιλογής σε μη επιπλεγμένα περιστατικά. Σε βαριά υπονατριαιμία με νευρολογικές εκδηλώσεις είναι δικαιολογημένη η χρήση υπέρτονου ορού  $\text{NaCl}$  (3%) με μέγιστο ρυθμό διόρθωσης περί το 1 mEq/L/ώρα, τουλάχιστον τις πρώτες 1-2 ώρες (μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματα) και όχι πάνω από 8-10 mEq/L συνολική διόρθωση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  στο 24ωρο<sup>(23,24)</sup>.

## 7. Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση

### 7.1. Κατακράτηση $\text{Na}^+$ και δημιουργία οιδήματος

**Παθοφυσιολογία** Αυξημένη κατακράτηση  $\text{Na}^+$  παρατηρείται πολύ νωρίς

στην ανάπτυξη αλκοολικής κίρρωσης, ακόμη και πριν την εμφάνιση ασκίτη ή διαταραχής του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR)<sup>(25,26)</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός κατακράτησης  $\text{Na}^+$  δεν είναι γνωστός, παρόλα αυτά πιθανολογείται η αυξημένη επαναρρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>(27)</sup>. Επίσης έχει ενοχοποιηθεί ένας ηπατονεφρικός αντανακλαστικός μηχανισμός, διαμέσου του οποίου προκαλείται άμεσο ερέθισμα επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$ <sup>(28)</sup>. Η αρχική κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και κατά συνέπεια  $\text{H}_2\text{O}$  αποτελεί και ένα μέρος του μηχανισμού υπερπλήρωσης, ο οποίος ευθύνεται για το σχηματισμό του ασκίτη στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος<sup>(29)</sup>. Ο δεύτερος μηχανισμός κατακράτησης  $\text{Na}^+$  είναι αυτός της ιστικής υποάρδευσης (μειωμένος δραστικός όγκος αίματος), ο οποίος ευθύνεται περισσότερο στα προχωρημένα στάδια της ηπατικής κίρρωσης<sup>(30)</sup>. Η μείωση του ΔΚΟΑ επιτελείται διάμεσου δύο μηχανισμών: α) εξαιτίας σπλαχνικής αγγειοδιαστολής<sup>(31)</sup> από την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και νιτρικού οξειδίου<sup>(32)</sup> και β) εξαιτίας λίμνασης υγρών στον τρίτο χώρο λ.χ. ασκίτη. Όσο εξελίσσεται η ηπατική νόσος παρατηρείται εξίδρωση λέμφου από την επιφάνεια του ήπατος, καθώς επίσης και διαπίδυση υγρού από τα μεσεντέρια τριχοειδή και από το διάμεσο ιστό. Η απώλεια αυτή των υγρών από τον ενδοαγγειακό χώρο διεγείρει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) όπως και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ)<sup>(33,34)</sup>. Οι ασθενείς σ' αυτό το στάδιο εμφανίζονται με μειωμένες αγγειακές αντιστάσεις, υπόταση και αντισταθμιστική αύξηση της καρδιακής παροχής<sup>(35)</sup>. Η κατακράτηση  $\text{Na}^+$  σ' αυτό το στάδιο αποτελεί ένα φυσιολογικό αντιρροπτικό μηχανισμό του νεφρού εξαιτίας υποάρδευσης.

**Κλινική εικόνα** Το κύριο σύμπτωμα είναι η εμφάνιση οιδήματος, αρχίζοντας από τα κάτω άκρα και καταλήγοντας στη γενικευμένη του μορφή. Ο ασκίτης είναι εμφανής στα τελικά στάδια της κίρρωσης και είναι κλινικά εμφανής όταν η ποσότητα ξεπεράσει το 1 L. Οι ασθενείς εμφανίζονται και με άλλα κλινικά σημεία ηπατικής κίρρωσης λ.χ. αστεροειδείς κηλίδες, ηπατικές παλάμες, ίκτερο, γυναικομαστία κ.ά.

**Θεραπεία** Η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται σε τρεις κυρίως τρόπους, τη στέρηση αλάτος, τη χρήση διουρητικών και την παροχέτευση του ασκίτη. Αν η στέρηση αλάτος είναι ανεπιτυχής στην αντιμετώπιση του οιδήματος, τότε επιβάλλεται η προσθήκη διουρητικής αγωγής, η οποία σε συνδυασμό με τις διαιτητικές οδηγίες είναι επιτυχής στο 90% των περιπτώσεων.

α) *Στέρση αλάτος* Οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζονται με ήπια οίδημα συνήθως έχουν ημερήσια αποβολή  $\text{Na}^+$  γύρω στα 40 mEq/24ωρο. Εξ αυτού, περιορίζοντας την πρόσληψη  $\text{Na}^+$  σε επίπεδα κάτω από τα προαναφερθέντα, μπορεί να μειωθεί το ολικό  $\text{Na}^+$  του οργανισμού και να περιοριστεί το οίδημα. Αυτό αντιστοιχεί περίπου σε δίαιτα η οποία περιέχει 2 g  $\text{NaCl}$ <sup>(36)</sup>. Νατριούρηση επίσης μπορεί να επιτευχθεί με την κατάκλιση του ασθενή, η οποία μετακινεί το οίδημα ενδαγγειακά, έτσι ώστε να αυξάνεται ο ΔΚΟΑ

β) *Διουρητική αγωγή* Η αρχική θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης (σπειρονολακτόνη)<sup>(37)</sup>. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη σπειρονολακτόνη, η προσθήκη φουροσεμίδης αποτελεί αποτελεσματικό συνδυασμό. Προτείνονται 100 mg άπαξ ημερησίως σπειρονολακτόνης και 40 mg δύο φορές το 24ωρο φουροσεμίδης. Ο ασκίτης και το οίδημα εδράζουν σε διαφορετικά διαμερίσματα και ο ρυθμός κινητοποίησης του  $\text{H}_2\text{O}$  είναι διαφορετικός. Ο μέγιστος ρυθμός αφυδάτωσης στους ασθενείς δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 500-700 ml/24ωρο, αφού υψηλότερος ρυθμός μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του ενδαγγειακού όγκου και ανάπτυξη προνεφρικής αζωθαιμίας<sup>(38)</sup>. Αν χρειαστεί ταχεία μείωση της ασκίτικης συλλογής, πρέπει να γίνεται με παρακέντηση και όχι με εκβιασμό της διούρησης. Στους ασθενείς με παρουσία μόνο περιφερικού οιδήματος, ο μεγαλύτερος ρυθμός διούρησης είναι ασφαλής. Απαραίτητο είναι το monitoring των επιπέδων του  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , της αρτηριακής πίεσης, της ουρίας και της κρεατινίνης.

γ) *Παρακέντηση* Σε ασθενείς με ασκίτη υπό τάση η αφαίρεση επαρκούς ποσότητας υγρού είναι ασφαλής ως μέθοδος μείωσης της ενδοπεριτοναϊκής πίεσης<sup>(39-41)</sup>. Οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αντίσταση στη δράση των διουρητικών μπορούν να αντιμετωπιστούν με συχνές παρακεντήσεις<sup>(42)</sup>. Η επιλογή του καταλληλότερου υγρού αναπλήρωσης αποτελεί ακόμη θέμα συζήτησης, παρόλα αυτά οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν για κάθε L αφαίρεσης ασκίτη 10 g αλβουμίνης εμφανίζουν καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα και μικρότερη διέγερση του συστήματος ΡΑΑ<sup>(39-41)</sup>.

## 7.2. Προνεφρική αζωθαιμία σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση

Όσο εξελίσσεται η ηπατική νόσος, τόσο διεγείρονται οι μηχανισμοί διατήρησης επαρκούς αιμάτωσης των ιστών (λ.χ. σύστημα ΡΑΑ, ΣΝΣ), γε-



γονός που οδηγεί σε κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και σε επιδείνωση των οιδημάτων και του ασκίτη. Η επίμονη χρήση των διουρητικών μειώνει περαιτέρω τον ενδοαγγειακό όγκο και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Παρόλη τη μείωση του GFR δεν παρατηρείται άνοδος στις τιμές της ουρίας και της κρεατινίνης, εξαιτίας της ηπατικής ανεπάρκειας, της μειωμένης πρόσληψης τροφής, καθώς επίσης και λόγω μειωμένης μυϊκής μάζας<sup>(43)</sup>. Οι αλκοολικοί ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια εμφανίζουν διεγερμένο, τόσο το σύστημα PAA, όσο και το ΣΝΣ και στα τελικά στάδια της κίρρωσης έχουν και αυξημένη έκκριση της ADH, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην αποβολή  $\text{H}_2\text{O}$  και στην ανάπτυξη υπονατριάμιας<sup>(44)</sup>. Σ' αυτό το στάδιο η πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών έχει είδη μειωθεί δραματικά, με πιθανότερο εναπομείναντα χρόνο ζωής τους 6 μήνες. Η προνεφρική αζωθαιμία στους αλκοολικούς ασθενείς με ηπατική κίρρωση είναι αποτέλεσμα της κατάχρησης των διουρητικών ή της μεγάλης απώλειας υγρών από το γαστρεντερικό ή ακόμη και από τη χρήση NSAIDs (non-steroid anti-inflammatory drugs), τα οποία μειώνουν τη νεφρική διήθηση διαμέσου αναστολής των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών<sup>(45,46)</sup>. Τα συνηθέστερα ευρήματα είναι η ολιγουρία, η χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στα ούρα ( $<10 \text{ mEq/L}$ ) και η άνοδος της ουρίας και της κρεατινίνης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη διακοπή των NSAIDs, τη μείωση της δόσης των διουρητικών και την ενυδάτωση.

### **7.3. Ηπατονεφρικό σύνδρομο**

Το ηπατονεφρικό σύνδρομο (ΗΝΣ) χαρακτηρίζει το τελικό στάδιο της οξείας νεφρικής βλάβης από την ηπατική ανεπάρκεια. Συνήθως διαπιστώνεται στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος, αλλά και σε άλλες νόσους, όπως η οξεία ηπατίτιδα. Η διάγνωση του ΗΝΣ τίθεται εξ αποκλεισμού, όταν άλλες συνθήκες νεφρικής βλάβης (λ.χ. προνεφρική αζωθαιμία) σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος έχουν αποκλειστεί. Ο κυριότερος μηχανισμός πρόκλησης του συνδρόμου είναι ακόμη άγνωστος, έχει όμως ενοχοποιηθεί η σημαντική ισχαιμία του φλοιού εξαιτίας λίμνασης του αίματος στη σπλαχνική κυκλοφορία<sup>(45)</sup>. Ερευνητές αναφέρουν ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του συνδρόμου το μικρό μέγεθος του ήπατος, τη διέγερση του συστήματος PAA και τα αυξημένα επίπεδα της ADH<sup>(47)</sup>. Πιθανοί μεσολαβητές πρόκλησης του συνδρόμου είναι οι ενδοτοξίνες (νεφρική αγγειοσυσπασση), η ενδοθηλίνη και οι αγγειοσυσπαστικές θρομβοξάνες<sup>(48)</sup>. Η κλινική ει-

κόνα και η διάγνωση προσομοιάζει με την προνεφρική αζωθαιμία, γι' αυτό και προτάθηκαν τα εξής κριτήρια<sup>(49)</sup>: α) κρεατινίνη πλάσματος >1,5 mg/dl, αυξανόμενη μέσα σε ημέρες ή εβδομάδες σε ασθενείς με σοβαρή οξεία ή χρόνια ηπατική βλάβη, με συνοδό πυλαία υπέρταση, β) απουσία άλλης αιτίας νεφρικής βλάβης, γ) αποβολή Na<sup>+</sup> στα ούρα <10 mEq/L και δ) απουσία βελτίωσης νεφρικής λειτουργίας μετά από ενυδάτωση ή απόσυρση από φάρμακα όπως διουρητικά και NSAIDs. Προτείνεται η μείωση/διακοπή της χορήγησης διουρητικών και η ενυδάτωση. Το ΗΝΣ δεν είναι αναστρέψιμο επί μη βελτιώσεως της ηπατικής λειτουργίας. Θετικά αποτελέσματα έδωσε η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου με τη χρήση αλβουμίνης, σε συνδυασμό με χορήγηση αναλόγων της ADH (ορνιπρεσσίνη)<sup>(50)</sup>. Επί αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να εφαρμοστεί θεραπεία υποκατάστασης με αιμοδιήθηση, της οποίας όμως η επιτυχία εξαρτάται από τη βιωσιμότητα του ήπατος.

#### **7.4. Οξεία σωληναριακή νέκρωση σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση**

Η οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ) σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση μπορεί να εμφανιστεί μετά από έκθεση σε σκιαγραφικούς παράγοντες, σε χορήγηση αμινογλυκοσιδών, σε μαζική αιμορραγία ή σε σήψη. Η διάγνωση μπορεί πιθανά να διαφοροδιαγνωσθεί με δυσκολία, επειδή τα διαγνωστικά κριτήρια για την ΟΣΝ (λ.χ. καφεοειδείς κύλινδροι, κλασματική απέκκριση Na<sup>+</sup>>2%) εφαρμόζονται με δυσχέρεια στην ηπατική κίρρωση<sup>(51)</sup>. Επιπλέον η άνοδος της κρεατινίνης και η ολιγουρία μπορούν να συνοδεύουν, τόσο την ΟΣΝ, όσο και το ΗΝΣ.

### **8. Συμπέρασμα**

Η υπονατρίαμια είναι από τις συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές που παρατηρούνται στους αλκοολικούς ασθενείς<sup>(6)</sup> χωρίς παρόλα αυτά να είναι γνωστοί οι πιθανότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Οι Λιάμης και συν.<sup>(52)</sup> μελετώντας τις πιθανότερες αιτίες υπονατρίαμιας στους αλκοολικούς ασθενείς διαπίστωσαν τα εξής: α) η υπονατρίαμια (Na<sup>+</sup><134 mEq/L) ανιχνεύτηκε σε ποσοστό 17,5% (22/127) στους αλκοολικούς ασθενείς που μελετήθηκαν και χρειάστηκαν νοσηλεία, β) η συχνότερη μορφή υπονατρι-

αιμίας ήταν η υπογκαιμική (12 ασθενείς), γ) ψευδοϋπوناتραιμία εξαιτίας βαριάς υπερτριγλυκεριδαϊμίας διαπιστώθηκε σε 6 ασθενείς, δ) υπονατραιμία από το σύνδρομο της «πτομανίας» διαπιστώθηκε σε δύο ασθενείς και ε) οι δύο τελευταίοι ασθενείς έπασχαν από σύνδρομο κεντρικής αιτιολογίας απώλειας  $\text{Na}^+$  (πρώτη αναφορά).

Η ψευδοϋπوناتραιμία στους αλκοολικούς ασθενείς οφείλεται στη συνδό υπερτριγλυκεριδαϊμία, η οποία προκαλεί αύξηση της μη υδρικής φάσης του πλάσματος, γεγονός που οδηγεί σε μείωση του λόγου του  $\text{Na}^+$  ως προς τον ολικό όγκο, παρόλη την πραγματικά φυσιολογική συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  και τη φυσιολογική ωσμωτικότητα του πλάσματος.

Η συχνότερη αιτία υπονατραιμίας στους αλκοολικούς ασθενείς είναι αυτή η οποία σχετίζεται με υπογκαιμία, εξαιτίας απωλειών από το γαστρεντερικό. Η μείωση του ΔΚΟΑ μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπονατραιμίας, διαμέσου της επιδράσής της στη νεφρική αποβολή του  $\text{H}_2\text{O}$  και στη διέγερση του αισθήματος της δίψας. Η υπογκαιμία είναι ένα ισχυρό ερέθισμα παραγωγής ADH, γεγονός που οδηγεί στην κατακράτηση  $\text{H}_2\text{O}$ . Επιπλέον η υπογκαιμία οδηγεί στη διέγερση του αισθήματος της δίψας, με αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη νερού. Η διάγνωση της υπογκαιμικής υπονατραιμίας γίνεται συνδυάζοντας το ιστορικό και τη κλινική εξέταση, καθώς επίσης και βιομετρικούς παράγοντες, όπως ο λόγος ουρίας προς κρεατινίνη, η κλασματική απέκκριση  $\text{Na}^+$  κ.ά. Η χρόνια λήψη αλκοόλ οδηγεί στην κίρρωση του ήπατος, με αποτέλεσμα τη λίμναση του αίματος στη σπλαχνική κυκλοφορία και τη μείωση του ΔΚΟΑ, γεγονός που προάγει την έκκριση ADH και προκαλεί υπονατραιμία.

Η υπονατραιμία στο σύνδρομο της «πτομανίας» οφείλεται στη μεγάλη κατανάλωση μπύρας, η οποία δεν περιέχει διαλυτές ουσίες, που σε συνδυασμό με την ανεπαρκή πρόσληψη τροφής, έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αποβάλει ικανή ποσότητα  $\text{H}_2\text{O}$ , γεγονός που οδηγεί σε ανάπτυξη υπονατραιμίας<sup>(21)</sup>.

Τέλος υπονατραιμία σε αλκοολικούς ασθενείς μπορεί να οφείλεται σε ποικίλες άλλες παθολογικές αιτιολογίες, όπως το σύνδρομο SIADH ή σε διαταραχή του ωσμωστάτη. Η κακή θρέψη των αλκοολικών ασθενών διαταράσσει τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα του οργανισμού για ωσμωρρύθμιση, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση υπονατραιμίας.

## 9. Βιβλιογραφία

1. Ragland G. Electrolyte abnormalities in alcoholic patient. *Emerg Med Clin North Am* 1990; 8: 761-773.
2. Heidland A, Hörl WH, Schaefer RM, Teschner M, Weipert J, Heidbreder E. Role of alcohol in clinical nephrology. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 948-958.
3. Cecchin E, De Marchi S. Alcohol misuse and renal damage. *Addict Biol* 1996; 1: 7-17.
4. Liamis GL, Milionis HJ, Rizos EC, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Mechanism of hyponatraemia in alcoholic patient. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 612-616.
5. Elisaf MS, Siamopoulos KC. Mechanism of hypophosphatemia in alcoholic patient. *Int J Clin Pract* 1997; 51: 501-503.
6. Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsiianos EV, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 274-281.
7. Dominiczak AF, Semple PF, Fraser R, Lever AF, Wallace AM. Hypokalaemia in alcoholics. *Scott Med J* 1989; 34: 489-494.
8. Jaime U, Man S, Hugh J. Acidosis in an alcoholic man. *Resid Staff Physician* 1987; 81-83.
9. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991; 91: 119-128.
10. Heidland A, Horl WH, Schaefer RM, Teschner M, Weipert J, Heidbreder E. Role of alcohol in clinical nephrology. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 948-958.
11. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122: 1658-1676.
12. Wong F, Blendio L. New challenges of hepatorenal syndrome: Prevention and treatment. *Hepatology* 2001; 34: 1242-1251.
13. De MS, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse - effects of abstinence. *N Engl J Med* 1993; 329: 1927-1934.
14. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991; 91: 119-128.
15. Roelofs SM. Hyperventilation, anxiety, craving for alcohol: a subacute alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol* 1985; 2: 501-505.
16. Prytz H, Thomsen AC. Acid-base status in liver cirrhosis. *Distur-*

bances in stable, terminal and portal-caval shunted patients. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11: 249-256.

17. De MS, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse - effects of abstinence. *N Engl J Med* 1993; 329: 1927-1934.

18. Pitts TO, Van TD. Disorders of divalent ions and vitamin D metabolism in chronic alcoholism. *Recent Dev Alcohol* 1986; 4: 357-377.

19. Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, et al. Transient hypoparathyroidism during acute alcohol intoxication. *N Engl J Med* 1991; 324: 721-727.

20. Helderma JH, Vestal RE, Rowe JW, Tobin JD, Andres R, Robertson GL. The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man: the impact of aging. *J Gerontol* 1978; 33: 39-47.

21. Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific "hypo-osmolality syndrome." *Lancet* 1975; 137(39): 2263-2266.

22. Demanet JC, Bonnyns M, Bleiberg H, Stevens-Rocmans C. Coma due to water intoxication in beer drinkers. *Lancet* 1971; 2: 1115-117.

23. Cluitmans FH, Meinders AE. Management of severe hyponatremia: rapid or slow correction? [see comments]. *Am J Med* 1990; 88: 161-166.

24. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522-1530.

25. Chaimovitz C, Szyzman P, Alroy G, Better OS. Mechanism of increased renal tubular sodium reabsorption in cirrhosis. *Am J Med* 1972; 52: 198-202.

26. Klingler ELJ, Vaamonde CA, Vaamonde LS, et al. Renal function changes in cirrhosis of the liver. A prospective study. *Arch Intern Med* 1970; 125: 1010-1015.

27. Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F. Renal response to a saline load in well-compensated alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 873-881.

28. Lang F, Tschernko E, Schulze E, et al. Hepatorenal reflex regulating kidney function [see comments]. *Hepatology* 1991; 14: 590-594.

29. Lieberman FL. Overflow theory of ascites formation [letter]. *Gastroenterology* 1989; 96: 274.

30. Schrie RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of

renal sodium and water retention in cirrhosis [see comments]. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.

31. Gines P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, Rodes J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 175-189.

32. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-778.

33. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, Christensen NJ, Ring-Larsen H, Sorensen TI. Estimated central blood volume in cirrhosis: relationship to sympathetic nervous activity, beta-adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 1992; 16: 1163-1170.

34. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981; 94: 198-201.

35. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences [editorial; comment]. *Hepatology* 1994; 20: 1359.

36. Runyon BA. Care of patients with ascites [see comments]. *N Engl J Med* 199; 330: 337.

37. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-angiotensin system. *Gastroenterology* 1983; 84: 961-968.

38. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986; 90: 1827-1833.

39. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-1010.

40. Gines P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense/ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93: 234-241.

41. Gines P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493-1502.

42. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264-272.

43. Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med* 1987; 82: 945-952.
44. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981; 94: 198-201.
45. Epstein M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy [editorial]. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1735-1753.
46. Laffi G, Daskalopoulos G, Kronborg I, Hsueh W, Gentilini P, Zipser RD. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with cirrhosis and ascites. An explanation for the renal-sparing effect of sulindac. *Gastroenterology* 1986; 90: 182-187.
47. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al, Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites [see comments]. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.
48. Sacerdoti D, Balazy M, Angeli P, Gatta A, McGiff JC. Eicosanoid excretion in hepatic cirrhosis. Predominance of 20-HETE. *J Clin Invest* 1997; 100: 1264-1270.
49. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
50. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27: 35-41.
51. Diamond JR, Yoburn DC. Nonoliguric acute renal failure associated with a low fractional excretion of sodium. *Ann Intern Med* 1982; 96: 597-600.
52. Liamis GL1, Milionis HJ, Rizos EC, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol Alcohol* 2000; 35(6): 612-616.

## Ερωτήσεις

### 1. Η υπονατρίαemia στους αλκοολικούς ασθενείς πιο συχνά οφείλεται:

- α) Στο μειωμένο δραστικό κυκλοφορούντα όγκο αίματος;
- β) Στην υποθρεψία;
- γ) Στην απώλεια  $\text{Na}^+$  από τους νεφρούς;
- δ) Στη δυσλιπιδαιμία (ψευδής);

**2. Ποιο από τα παρακάτω είναι ψευδές. Ο μειωμένος ΔΚΟΑ στους αλκοολικούς ασθενείς είναι αποτέλεσμα:**

- α) Απώλειας υγρών από το γαστρεντερικό σύστημα;
- β) Διαταραχής της αραιωτικής ικανότητας του οργανισμού από τη λήψη μπύρας;
- γ) Της ανάπτυξης κίρρωσης στο ήπαρ;
- δ) Της χρήσης διουρητικών στους αλκοολικούς ασθενείς με ασκίτη;

**3. Η υπονατρίαμια από διαταραχές των λιπιδίων στους αλκοολικούς οφείλεται:**

- α) Σε αυξημένη αποβολή του  $\text{Na}^+$  δια των νεφρών εξαιτίας ισχαιμικής βλάβης;
- β) Στην απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών από το γαστρεντερικό σύστημα;
- γ) Στην υπερέκκριση ADH;
- δ) Στην αύξηση των μη υδρικών στοιχείων του πλάσματος;

**4. Στο σύνδρομο της «πτομανίας» η υπονατρίαμια οφείλεται;**

- α) Στην αυξημένη απώλεια  $\text{Na}^+$  διαμέσου των νεφρών;
- β) Στην αυξημένη απώλεια  $\text{Na}^+$  από το ΓΕΣ;
- γ) Στη μειωμένη αραιωτική ικανότητα του οργανισμού;
- δ) Στα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων;

**5. Φάρμακο εκλογής στην αντιμετώπιση του ασκίτη και των οιδημάτων στην αλκοολική κίρρωση είναι:**

- α) α-MEA;
- β) Αναστολείς διαύλων ασβεστίου;
- γ) Η φουροσεμίδη;
- δ) Ο συνδυασμός σπειρονολακτόνης/φουροσεμίδης;

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. β
- 3. δ
- 4. γ
- 5. δ



## Ισοζύγιο του νατρίου και του ύδατος σε χειρουργικούς ασθενείς

**Ντουούση Ευαγγελία**

Λέκτορας Νεφρολογίας Παν/μίου Ιωαννίνων

### **Κύρια σημεία**

- Η αποφυγή της περιεγχειρητικής υπογκαιμίας σχετίζεται με καλύτερη έκβαση στους χειρουργικούς ασθενείς

- Η ενδοφλέβια έγχυση υγρών μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  και  $\text{H}_2\text{O}$  και αποτελεί παράγοντα κινδύνου μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας

- Το  $\text{Na}^+$  αποτελεί ένα δραστικό ωσμώλιο μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου, ενώ αντίθετα δεν είναι δραστικό μεταξύ πλάσματος και διάμεσου χώρου, εξαιτίας της μεγάλης διαπερατότητας των τριχοειδικών μεμβρανών

- Η ρύθμιση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού επιτυγχάνεται διαμέσου του ισοζυγίου  $\text{H}_2\text{O}-\text{Na}^+$  κυρίως διαμέσου του αισθήματος της δίψας και της έκκρισης της ADH

- Σε φυσιολογικές συνθήκες φτάνουν καθημερινά στο αρχικό τμήμα του λεπτού εντέρου 7-10 L υγρών, από τα οποία επαναροφώνται τα 7,5-9,5 L, κυρίως στο λεπτό έντερο και στο κόλο

- Ο ρυθμός αναπλήρωσης των υγρών σε ενήλικες ασθενείς μπορεί να υπολογιστεί σε ημερήσια βάση με τον κανόνα των «100-50-20» ή σε ωριαία βάση με τον κανόνα των «4-2-1»

- Σε πλήρη απόφραξη του πυλωρού, η αναπλήρωση των υγρών θα πρέπει να γίνεται με βάση την οξύτητα του περιεχομένου του στομάχου

- Σε απόφραξη του εντέρου ως υγρό αντικατάστασης μπορεί να δοθεί Ringer's Lactate ή Hatrmann's

- Οι άδηλες απώλειες από το χειρουργικό πεδίο μπορούν να φτάσουν και το 1 L/ώρα και η αντικατάσταση γίνεται συνήθως με ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα με ρυθμό χορήγησης 0,5-1 L/ώρα

- Μετά από επεμβάσεις με ελάχιστη απώλεια αίματος, είναι επαρκής η απλή αναπλήρωση των ημερήσιων υποχρεωτικών απωλειών (για έναν ασθενή 70 kg είναι περίπου 100 ml/ώρα διαλύματος γλυκόζης 5% ή ημισότονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  [0,45%] με την προσθήκη 20 mEq/L KCl)

- Η χορήγηση ισότονων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων είναι σημαντική εξαιτίας της συνυπάρχουσας απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

- Οι χειρουργημένοι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές του δραστικού ενδαγγειακού όγκου (υπογκαιμία, υπερογκαιμία) με τις αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις, καθώς και συμπτώματα από τις αντίστοιχες μεταβολές της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού

- Η υπερνατρίαμία συνοδεύεται πάντοτε από υπερωσμωτικότητα και στους χειρουργικούς ασθενείς μπορεί να συνδυάζεται με υπογκαιμία, ευογκαιμία και υπερογκαιμία

- Η υπερογκαιμική υπερνατρίαμία είναι συνήθως ιατρογενούς αιτιολογίας και οφείλεται στην ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων  $\text{NaCl}/\text{NaHCO}_3$

- Η συνηθέστερη διαταραχή στους χειρουργικούς ασθενείς είναι η υποτονική υπονατρίαμία

- Η υπογκαιμική υποτονική υπονατρίαμία αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή υπονατρίαμίας στους χειρουργημένους ασθενείς

## 1. Εισαγωγή - Επιδημιολογικά στοιχεία

Οι διαταραχές του ισοζυγίου του  $\text{H}_2\text{O}$  και των ηλεκτρολυτών και συγκεκριμένα του  $\text{Na}^+$  παρατηρούνται συχνά στους χειρουργικούς ασθενείς. Παρά το γεγονός ότι η αποφυγή της περιεγχειρητικής υπογκαιμίας αποτελεί προτεραιότητα και η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου βελτιώνει την έκβαση των χειρουργικών ασθενών, αρκετές φορές η ενδοφλέβια έγχυση υγρών οδηγεί σε υπερφόρτωση  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  και  $\text{H}_2\text{O}$  και αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μετεγχειρητικής νοσηρότητας, θνητότητας και παράτασης της διάρκειας νοσηλείας. Σε μία πρόσφατη κλινική μελέτη κοόρτης, οι Leung και συν. εκτίμησαν την επίπτωση της περιεγχειρητικής υπερνατρίαμίας σε ένα εκατομμύριο ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, σε 300 νοσοκομεία στις ΗΠΑ, κατά το χρονικό διάστημα 2005-2010. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η επίπτωση της υπερνατρίαμίας ( $\text{Na}^+ > 144 \text{ mEq/L}$ ) ήταν 2,2%. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι η περιεγχειρητική υπερνατρίαμία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα μέσα στις πρώτες 30 ημέρες από την επέμβαση και η πιθανότητα αυτή αυξάνεται παράλληλα με τη βαρύτητα της υπερνατρίαμίας, ενώ παράλληλα η υπερνατρίαμία σχετίστηκε με αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάματος, πνευμονίας και φλεβοθρόμβωσης. Τα παραπάνω δεδομένα αναδεικνύουν την αναγκαιότητα της βαθιάς γνώσης των πιθανών διαταραχών του ισοζυγίου  $\text{H}_2\text{O}$  και  $\text{Na}^+$  στις διάφορες χειρουργικές νόσους, καθώς και την ασφαλή και αποτελε-

σματική αντιμετώπισή τους σ' όλες τις χρονικές περιόδους της νοσηλείας των ασθενών (προεγχειρητική, διεγχειρητική, μετεγχειρητική) από τους θεράποντες γιατρούς.

## 2. Στοιχεία φυσιολογίας

### 2.1. Ισοζύγιο και κατανομή $H_2O$ και $Na^+$ του οργανισμού

Στους ενήλικες το  $H_2O$  αποτελεί το 60% του ολικού σωματικού βάρους (ΣΒ) στους άνδρες και το 50% στις γυναίκες (ολικό σωματικό  $H_2O$ , ΟΣΥ). Η μεγαλύτερη περιεκτικότητα  $H_2O$  στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες αποδίδεται στη μικρότερη περιεκτικότητα του οργανισμού τους σε λίπος, αφού ο λιπώδης ιστός είναι φτωχότερος σε  $H_2O$ . Το  $H_2O$  του οργανισμού κατανέμεται σε δύο κύρια διαμερίσματα, το εξωκυττάριο που αποτελεί το 1/3 της ποσότητας του ΟΣΥ και το ενδοκυττάριο που καλύπτει τα υπόλοιπα 2/3. Το εξωκυττάριο διαιρείται περαιτέρω σε ενδαγγειακό ή πλάσμα (1/5) και σε διάμεσο ή μεσοκυττάριο (4/5). Η ρύθμιση του ισοζυγίου του  $H_2O$ , που είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση του όγκου και της ωσμωτικής πίεσης των υγρών του οργανισμού, επιτυγχάνεται με εσωτερικές μετακινήσεις  $H_2O$  μεταξύ των διαφόρων διαμερισμάτων (χώρων) του οργανισμού και με μεταβολές του προσλαμβανόμενου και αποβαλλόμενου  $H_2O$ , που αποτελούν το εξωτερικό ισοζύγιο. Η δραστική ωσμωτικότητα του πλάσματος ή τονικότητα γενικότερα του εξωκυττάριου χώρου αποτελεί την κινητήρια δύναμη για τη μετακίνηση  $H_2O$  μεταξύ εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου. Οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την ωσμωτική πίεση του πλάσματος ( $Posm$ ) είναι το  $Na^+$  και τα ανιόντα που το συνοδεύουν ( $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$ ), η γλυκόζη και η ουρία. Η  $Posm$  προσδιορίζεται με το ωσμόμετρο ή υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$Posm \text{ (mOsm/kg } H_2O) = 2 \times Na^+ \text{ (mEq/L)} + \text{Γλυκόζη (mg/dl)/18} \\ + \text{Ουρία (mg/dl)/6}$$

Η φυσιολογική ωσμωτική πίεση του ορού, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 275-290 mOsm/kg  $H_2O$  και μεταβολές της τάξης του 1-2% διεγείρουν αντιρροπιστικούς μηχανισμούς. Η δραστική ωσμωτικότητα ή τονικότητα του πλάσματος εξαρτάται από τη συγκέντρωση των ωσμωτικά δραστικών

ουσιών (λ.χ. του  $\text{Na}^+$ , της γλυκόζης, της μαννιτόλης κ.ά), που δεν διαπερνούν ελεύθερα τις κυτταρικές μεμβράνες και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διακίνηση του  $\text{H}_2\text{O}$ . Φυσιολογικά η τονικότητα του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 270-285 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  και υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\text{Τονικότητα} = 2 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{Γλυκόζη} (\text{mg/dl})/18$$

Ουσίες, όπως η ουρία και η αιθυλική αλκοόλη διέρχονται ελεύθερα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών και αν και συμμετέχουν στη μετρούμενη τιμή της  $\text{Posm}$ , δεν επηρεάζουν την τονικότητα του πλάσματος και άρα τη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  του ορού ή το ισοζύγιο του  $\text{H}_2\text{O}$ . Έτσι μεταβολή της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα, έχει ως αποτέλεσμα τη μετακίνηση  $\text{H}_2\text{O}$  από το διαμέρισμα με τη μικρότερη στο διαμέρισμα με τη μεγαλύτερη ωσμωτικότητα. Για παράδειγμα, η ενδοφλέβια χορήγηση υπότονου κρυσταλλοειδούς διαλύματος (λ.χ. 0,45%  $\text{NaCl}$ ) έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου, τη μετακίνηση  $\text{H}_2\text{O}$  στον ενδοκυττάριο και το κυτταρικό οίδημα. Αντίθετα, η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος (λ.χ.  $\text{NaCl}$  3%) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου, τη μετακίνηση  $\text{H}_2\text{O}$  από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο και την κυτταρική αφυδάτωση.

Ενώ το  $\text{Na}^+$  αποτελεί ένα δραστικό ωσμώλιο μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου, αντίθετα δεν είναι δραστικό ωσμώλιο μεταξύ πλάσματος και διαμέσου χώρου, εξαιτίας της μεγάλης διαπερατότητας των τριχοειδικών μεμβρανών. Το  $\text{H}_2\text{O}$ , το  $\text{Na}^+$  και οι μικρομοριακές ουσίες (ηλεκτρολύτες, γλυκόζη, ουρία, πρωτεΐνες  $\text{MB} < 50.000 \text{ kD}$ ) διέρχονται ελεύθερα από το πλάσμα στο διάμεσο χώρο και αντίστροφα. Οι υπεύθυνες δυνάμεις που διέπουν αυτές τις μετακινήσεις είναι η υδροστατική πίεση που δημιουργείται από την καρδιακή λειτουργία και η κολλοειδωσμωτική ή ογκωτική πίεση που δημιουργείται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως λευκωματίνη) και συγκρατεί το  $\text{H}_2\text{O}$  ενδαγγειακά. Η διαφορά αυτών των πιέσεων στο αρτηριακό και στο φλεβικό άκρο των τριχοειδών ρυθμίζει τελικά τις μετακινήσεις  $\text{H}_2\text{O}$  και μικρομοριακών ουσιών και αποτελεί την αρχή της ισορροπίας του Starling.

Η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  του ορού και κατ' επέκταση η ωσμωτικότητα του ορού εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ομοίωση του  $\text{H}_2\text{O}$ , η

οποία ελέγχεται με δύο μηχανισμούς: α) με το αίσθημα της δίψας, το οποίο ρυθμίζει την πρόσληψη νερού και β) με τη νεφρική λειτουργία, με την οποία ρυθμίζεται η αποβαλλόμενη ποσότητα  $H_2O$  ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού και στην οποία κεντρικό ρόλο κατέχει η βαζοπρεσσίνη (αντιδιουρητική ορμόνη, ADH). Οι νεφροί μπορούν να αυξομειώσουν την ποσότητα των ούρων που αποβάλλουν από 0,5-20 L/24ωρο, ανάλογα με το ωσμωτικό φορτίο που πρέπει να αποβληθεί (κυρίως ουρία,  $Na^+$  και  $K^+$ ) και τη μέγιστη συμπυκνωτική ικανότητα των ούρων (μηχανισμός πύκνωσης-αραίωσης των ούρων).

Το ολικό  $Na^+$  του οργανισμού ανέρχεται σε 5.500 mEq (40-50 mEq/kgΣΒ). Η κατανομή του στον οργανισμό είναι ως εξής, 50% στον εξωκυττάριο χώρο, 10% στον ενδοκυττάριο και 40% στα οστά. Η φυσιολογική συγκέντρωση του  $Na^+$  στον ορό κυμαίνεται μεταξύ 135-145 mEq/L, δεν αντανακλά την απόλυτη ποσότητά του στον οργανισμό, ενώ στη διατήρηση των επιπέδων αυτών μεγαλύτερη επίδραση ασκεί το ισοζύγιο του  $H_2O$ , παρά η συνολική ποσότητα του  $Na^+$ . Έτσι, γίνεται κατανοητό ότι, οι διαταραχές του  $Na^+$  του ορού αποτελούν ουσιαστικά διαταραχές της ομοιόστασης του  $H_2O$  ( $[Na^+]_{ορού} = (Na_e^+ + K_e^+) / OΣΥ$ ). Σε φυσιολογικές συνθήκες προσλαμβάνονται καθημερινά 100-200 mEq  $Na^+$ , δηλαδή 6-12 g NaCl. Μικρή ποσότητα (περίπου 10%) του προσλαμβανόμενου  $Na^+$  αποβάλλεται από το δέρμα (εφίδρωση) και το έντερο. Το υπόλοιπο 90% αποβάλλεται από τους νεφρούς. Ωστόσο σε παθολογικές καταστάσεις, μεταξύ των οποίων και αρκετές χειρουργικές παθήσεις, παρατηρούνται σημαντικές απώλειες από το δέρμα και κυρίως από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Από την τεράστια ποσότητα του διηθούμενου φορτίου  $Na^+$  (σε φυσιολογικό ενήλικα 70 kg, 20.000-24.000 mEq/24ωρο) από τους νεφρούς, η αποβολή διαμέσου των ούρων περιορίζεται τελικά στο 0,5-1%. Το υπόλοιπο επαναρροφάται, ενεργητικά ή παθητικά κατά τη διαδρομή του διηθήματος στα ουροφόρα σωληνάκια. Οι νεφροί έχουν την ικανότητα να αυξομειώσουν την αποβολή  $Na^+$  ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού, αλλά και το προσλαμβανόμενο  $Na^+$  χωρίς να συμβαδίζουν υποχρεωτικά πρόσληψη και αποβολή, με σκοπό την επίτευξη νέας ισορροπίας μεταξύ της προσλαμβανόμενης και της αποβαλλόμενης ποσότητας  $Na^+$  μέσα σε χρονικό διάστημα συνήθως 4-5 ημερών. Η νεφρική απέκκριση του  $Na^+$  ρυθμίζεται από ένα σύστημα στο οποίο κεντρική θέση έχουν οι μεταβολές του εξωκυττάρια ογκού και συνακόλουθα η αιμοδυναμική σταθερότητα.

Η ρύθμιση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού επιτυγχάνεται διαμέσου του ισοζυγίου  $H_2O-Na^+$  με μία πληθώρα μηχανισμών. Εκτός από το αίσθημα της δίψας και την ADH, συμμετέχουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAs), το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτιδίο (atrial natriuretic peptide, ANP), οι κατεχολαμίνες, οι προσταγλανδίνες, η ενδοθελίνη κ.ά.

## 2.2. Όγκος και περιεκτικότητα του πεπτικού σε ιόντα

Σε φυσιολογικές συνθήκες από την πρόσληψη νερού και τροφής φτάνουν καθημερινά στο αρχικό τμήμα του λεπτού εντέρου 7-10 L υγρών που προέρχονται από τις εκκρίσεις των σιελογόνων αδένων, του στομάχου, της χολής, του παγκρέατος και του εντέρου (**Εικ. 1**). Από αυτά επαναρροφώνται τα 7,5-9,5 L, κυρίως στο λεπτό έντερο (το 60% στη νήστιδα, το 20% στον ειλέο) και το υπόλοιπο 20% στο κόλο. Ωστόσο πρέπει να τονιστεί ότι η επαναρροφητική ικανότητα του παχέος εντέρου είναι πολύ μεγάλη και μεγαλύτερη από αυτή της νήστιδας (το κόλο επαναρροφά το 95% των 2 L υγρών που φθάνουν εκεί).

	Καθημερινές εκκρίσεις (ml)	$Na^+$	$K^+$	$Cl^-$	$HCO_3^-$
<b>Σίελος</b>	1000-2000	30-80	20	50	30
<b>Γαστρικό υγρό</b>	2000-3000	60-80	15	100	0
<b>Παγκρεατικό υγρό</b>	1000-1500	140	5-10	60-90	40-100
<b>Χολή</b>	500-1000	140	5-10	100	40
<b>Λεπτό έντερο</b>	1000-2000	140	20	100	25-50
<b>Παχύ έντερο</b>	200-1500	75	30	30	0

**Εικόνα 1:** Εκκρίσεις πεπτικού και σύνθεση σε ηλεκτρολύτες (mEq)

Η μεταφορά των ηλεκτρολυτών δια της γαστρεντερικής οδού γίνεται με την παρουσία ηλεκτροχημικής κλίσης, εξαιτίας της ικανότητας των ηλεκτρολυτών να διέρχονται τις αντίστοιχες μεμβράνες και λόγω της παρουσίας ηλεκτρολυτικών αντλιών που λειτουργούν με την κατανάλωση ενέργειας. Συγκεκριμένα για το  $Na^+$ , η αντλία  $Na^+-K^+$  δρα σ' όλο το μήκος του λεπτού εντέρου και η αντλία  $Na^+-H^+$  στον ειλέο και στη νήστιδα.

### 3. Διατήρηση ισοζυγίου υγρών σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις

Η συνήθης ποσότητα  $H_2O$ ,  $Na^+$  και  $K^+$  που απαιτείται για την κάλυψη των ημερήσιων αναγκών ενός υγιούς ενήλικα με ΣΒ 70 kg ανέρχεται σε 1,5-2,5 L, 120-140 mEq  $Na^+$  και 40-80  $K^+$  mEq, αντίστοιχα, ενώ η οδός χορήγησης μπορεί να είναι η εντερική ή η παρεντερική. Η διατήρηση του ισοζυγίου των υγρών του οργανισμού προϋποθέτει την αναπλήρωση των υποχρεωτικών ημερήσιων απωλειών, που διακρίνονται σε έκδηλες και άδηλες. Οι έκδηλες απώλειες μπορούν να μετρηθούν και αποβάλλονται διαμέσου των νεφρών και του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι άδηλες δεν είναι δυνατό να ποσοτικοποιηθούν και περιλαμβάνουν τις απώλειες διαμέσου του δέρματος (εφίδρωση, 75%) και του αναπνευστικού συστήματος (αναπνοή, 25%). Φυσιολογικά, οι ημερήσιες έκδηλες απώλειες ανέρχονται περίπου σε 800-1.500 ml διαμέσου των ούρων και 100 ml διαμέσου των κοπράνων, ενώ οι άδηλες απώλειες υπολογίζονται περίπου σε 8-12 ml/kgΣΒ/24ωρο. Οι άδηλες απώλειες αυξάνονται σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις, όπως ο πυρετός, η ταχύπνοια, η ταχυκαρδία, τα εγκαύματα και άλλες καταστάσεις αυξημένου μεταβολισμού. Οι δερματικές απώλειες αυξάνονται κατά 10% ανά 24ωρο για κάθε αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος κατά 1 °C, πάνω από τη θερμοκρασία των 37 °C. Κατά τη διάρκεια μιας θωρακοτομής ή λαπαροτομίας, οι άδηλες απώλειες από το χειρουργικό πεδίο μπορούν να φτάσουν και το 1 L/ώρα.

Ο ρυθμός αναπλήρωσης των υγρών, τόσο σε παιδιατρικούς, όσο και σε ενήλικες ασθενείς μπορεί να υπολογιστεί σε ημερήσια βάση με τον κανόνα των «100-50-20» ή σε ωριαία βάση με τον κανόνα των «4-2-1» (**Εικ. 2**). Η αναπλήρωση των ηλεκτρολυτών εξαρτάται από τις ημερήσιες απώλειες. Γενικά, η ημερήσιες ανάγκες σε  $Na^+$  και  $K^+$  μετεγχειρητικά ανέρχονται σε 1-2 mEq/kg/24ωρο και 0,5-1 mEq/kg/24ωρο, αντίστοιχα. Ειδικότερα, όμως οι ανάγκες σε ηλεκτρολύτες και υδατάνθρακες ποικίλλουν ανάλογα με την υποκείμενη παθολογική κατάσταση και τον κάθε ασθενή και οι παράμετροι αυτές θα πρέπει να παρακολουθούνται αδιαλείπτως. Η συνήθης τακτική αναπλήρωσης των υγρών σ' έναν ενήλικα ασθενή μετεγχειρητικά περιλαμβάνει τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης σε ύδωρ 5% και ημιισότονου διαλύματος  $NaCl$  (0,45%  $NaCl$ ) με την προσθήκη 20 mEq/L  $KCl$ .

Σωματικό Βάρος (kg)	Όγκος υγρών - ωριαία χορήγηση (ml/kgΣΒ/ώρα)	Όγκος υγρών - ημερήσια χορήγηση (ml/kgΣΒ/24ωρο)
Πρώτα 10 kg	4	100
Επόμενα 10 kg (10-20 kg)	2	50
Για κάθε kg >20 kg	1	20
60 kg	100	2300

*Εικόνα 2: Κανόνας αναπλήρωσης των απωλειών των υγρών του οργανισμού*

#### 4. Προσδιορισμός ελλειμμάτων υγρών (όγκος - σύνθεση) και επιλογή διαλυμάτων αναπλήρωσης

##### 4.1. Προεγχειρητική - Διεγχειρητική περίοδος

Οι χειρουργικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ελλείμματα υγρών που δημιουργήθηκαν κατά την προεγχειρητική και διεγχειρητική περίοδο. Η συστηματική και πλήρης καταγραφή του όγκου των ούρων και κάθε παθολογικής απώλειας (διάρροιες κ.ά.) από την πρώτη ημέρα νοσηλείας του ασθενή, σε συνδυασμό με το ιστορικό και τη γνώση του είδους απωλειών (όγκος και σύνθεση) που αποβάλλονται καθημερινά, επιτρέπουν τις περισσότερες φορές την ασφαλή και αποτελεσματική αναπλήρωση των απωλειών με το κατάλληλο διάλυμα. Στην **εικόνα 3** αναγράφεται η σύνθεση των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πράξη για την αναπλήρωση των ελλειμμάτων των υγρών σε χειρουργικούς ασθενείς πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την επέμβαση.

Διάλυμα	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Lactate	pH	mOsm/L
Γλυκόζη 5% σε ύδωρ	0	0	0	0	0	4,5	278
Γλυκόζη 10% σε ύδωρ	0	0	0	0	0	4,5	556
NaCl 0,45% (ημι-ισότονο)	77	0	77	0	0	4,5	154
NaCl 0,9% (ισότονο)	154	0	154	0	0	5	308
NaCl 3% (υπέρτονο)	513	0	513	0	0	4,5	1026
Ringer's Lactate (KCl)	130	4	109	3	28	6,5	274
Γλυκόζη 5% σε Ringer's Lactate	130	4	109	3	28	5	525
Hartmann's	131	5	111	4	29	6,5	279

*Εικόνα 3. Σύνθεση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την αναπλήρωση των ελλειμμάτων των υγρών*



Συγκεκριμένα, σε πλήρη απόφραξη του πυλωρού χάνονται με τους συνεχείς εμέτους, το σάλιο και το γαστρικό υγρό, περίπου 4 L το 24ωρο. Το περιεχόμενο του στομάχου έχει διαφορετική ηλεκτρολυτική σύνθεση ανάλογα με την οξύτητά του: α) εάν είναι όξινο είναι σχετικά υπότονο και αναπληρώνεται κατά το 1/3 με NaCl 0,9% και κατά τα 2/3 με διάλυμα γλυκόζης 5%, β) αν είναι αλκαλικό έχει μεγαλύτερη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  και τότε οι απώλειες του αναπληρώνονται με ημισότονο διάλυμα NaCl 0,45%, το οποίο επειδή είναι υπότονο μπορεί να χορηγείται με ρυθμό 500 ml ανά ώρα και γ) αν υπάρχει οξεία γαστρική διάταση (γαστροπληγία) το περιεχόμενο του στομάχου έχει πολύ μεγάλη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  (έως και 150 mEq/L), οπότε και η αναπλήρωση του ελλείμματος που προκύπτει, πρέπει να γίνεται με NaCl 0,9%, ενώ η ποσότητα των υγρών που χάνεται μπορεί να φτάσει ακόμη και τα 8 L/24ωρο.

Σε απόφραξη του εντέρου μπορεί να χάνονται με τους εμέτους, το σάλιο, το γαστρικό υγρό, η χολή, το παγκρεατικό και το εντερικό υγρό, σε ποσότητα 6-7 L/24ωρο. Σ' αυτές τις καταστάσεις μπορεί να δοθεί ως υγρό αντικατάστασης Ringer's Lactate ή Hartmann's, τα οποία έχουν παρεμφερή σύνθεση (**Δες Εικ. 3**). Η σύσταση της χολής δεν διαφέρει ιδιαίτερα από αυτή του πλάσματος. Έτσι οι απώλειες από ένα χολικό συρίγγιο πρέπει να αντικαθίστανται με Ringer's Lactate. Τέλος, σε βαριά διάρροια οι ημερήσιες απώλειες υγρών μπορεί να ξεπερνούν τα 10 L και συστήνεται η αναπλήρωση με Ringer's Lactate. Συστήνεται η επιλογή των διαλυμάτων αυτών έναντι του ισότονου διαλύματος NaCl 0,9%, επειδή τα υγρά του εντέρου είναι αλκαλικά (εκκρίσεις κάτω από το επίπεδο του στομάχου), αφού περιέχουν 50-70 mEq  $\text{HCO}_3^-$ /L. Έτσι σε διάρροιας, σε παροχετεύσεις (παγκρεατικού υγρού, χολής, εντερικών υγρών) και σε συρίγγια μπορεί ο ασθενής να οδηγηθεί σε μεταβολική οξέωση, ιδιαίτερα αν υπάρχει υπογκαιμία ή αδυναμία των νεφρών να αυξήσουν την παραγωγή  $\text{NH}_4^+$ . Στη συνέχεια η υπογκαιμία διεγείρει τη νεφρική επαναρόφηση του NaCl, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση του τελευταίου που οδηγεί έτσι σε υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (τα  $\text{Na}^+$  των διαρροιών που χάνονται ως  $\text{NaHCO}_3$ , αναπληρώνονται με NaCl).

Η διεγχειρητική απώλεια υγρών, περιλαμβάνει την απώλεια αίματος, τη διαφυγή υγρών στο διάμεσο χώρο και τις άδηλες απώλειες από το χειρουργικό πεδίο. Οι απώλειες αίματος σε αντίθεση με τα άλλα δύο είδη απωλειών μπορούν να προσδιοριστούν και να αποκατασταθούν όταν αυτό κρίνεται

απαραίτητο. Ήδη αναφέρθηκε ότι κατά τη διάρκεια μιας θωρακοτομής ή λαπαροτομίας, οι άδηλες απώλειες από το χειρουργικό πεδίο μπορούν να φτάσουν και το 1 L/ώρα. Οπότε, η διεγχειρητική αντικατάσταση των απωλειών είναι επιβεβλημένη και γίνεται συνήθως με ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα με ρυθμό χορήγησης 0,5-1 L/ώρα.

#### **4.2. Μετεγχειρητική περίοδος**

Η μετεγχειρητική χορήγηση υγρών καθορίζεται από την υποκείμενη παθολογική οντότητα, καθώς και την προεγχειρητική και διεγχειρητική πορεία του ασθενή. Επίσης, πιθανή συνυπάρχουσα νοσηρότητα, όπως καρδιακή, πνευμονική, νεφρική ή ηπατική νόσος επηρεάζει τη σύνθεση και το ρυθμό χορήγησης των υγρών που απαιτούνται μετεγχειρητικά. Παρόμοια, περιτονίτιδα, σήψη ή άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν την κατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου του ασθενή και τη διαπερατότητα των τριχοειδών επηρεάζουν τη θεραπευτική προσέγγιση του χειρουργικού ασθενή. Σ' έναν επαρκώς ενυδατωμένο ασθενή, ο οποίος έχει υποβληθεί σε επέμβαση με ελάχιστη απώλεια αίματος και σύντομη περίοδο ανάνηψης, η απλή αναπλήρωση των ημερήσιων υποχρεωτικών απωλειών είναι επαρκής (για έναν ασθενή 70 kg είναι περίπου 100 ml/ώρα διαλύματος γλυκόζης 5% ή ημισότονου διαλύματος NaCl [0,45%] με την προσθήκη 20 mEq/L KCl). Αντίθετα, σ' έναν ασθενή με απόφραξη του εντέρου, εντερικό έμφρακτο ή διάτρηση του εντέρου, μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση 7-10 L κρυσταλλοειδών διαλυμάτων μέσα σε 24 ώρες, προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής ιστική αιμάτωση.

Σε χειρουργικούς ασθενείς με σημαντική συστολή του ενδοαγγειακού όγκου απαιτείται αναπλήρωση του ελλείμματος των υγρών με χορήγηση ισότονων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, με βάση τους κανόνες των «4-2-1» ή «100-50-20». Η προσαρμογή του ρυθμού χορήγησης θα πρέπει να καθοδηγείται από την προσεκτική παρακολούθηση της ωριαίας διούρησης και των ζωτικών σημείων.

Επιπλέον, η χορήγηση των ισότονων διαλυμάτων είναι σημαντική εξαιτίας της παρουσίας υψηλών επιπέδων ADH. Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί κατάσταση που προκαλεί στρες, το οποίο ευθύνεται για την έκκριση ADH (σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH, SIADH). Σε κάθε χειρουργημένο ασθενή εκκρίνεται η ADH ειδικά όταν η επέμβαση είναι μεγάλη, όταν

υπάρχει πόνος ή όταν χορηγούνται αναλγητικά (ΜΣΑΦ, οπιοειδή), κυρίως τα δύο πρώτα 24ωρα μετά την επέμβαση. Επίσης, ο μηχανικός αερισμός προκαλεί SIADH. Η ADH οδηγεί σε κατακράτηση  $H_2O$  από τους νεφρούς, σε υπονατριαιμία και υπερογκαιμία, με αποτέλεσμα να αποβάλλονται ούρα με αυξημένη ωσμωτική πίεση (χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή διότι η μη ικανοποιητική διούρηση δεν σημαίνει νεφρική βλάβη). Όταν οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν επιπλέον υγρά παρεντερικά που δεν είναι ισότονα ή διαλύματα γλυκόζης, τα οποία μετά το μεταβολισμό της τελευταίας εγκαταλείπουν το  $H_2O$ , το οποίο προφανώς είναι υπότονο, εμφανίζεται υπονατριαιμία. Από τα εργαστηριακά ευρήματα, εκτός από την υπονατριαιμία συνυπάρχουν μειωμένη ωσμωτική πίεση ορού, χαμηλό  $Na^+$  ούρων και αυξημένη ωσμωτική πίεση ούρων. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση υπό τοπική αναισθησία δεν εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ADH.

Η έναρξη της φάσης της ανάνηψης μετά από μία μεγάλη χειρουργική επέμβαση σηματοδοτείται από τη διακοπή της τριχοειδικής διαφυγής και τη σταδιακή αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, με την κινητοποίηση των υγρών από το διάμεσο χώρο. Σ' αυτό το χρονικό σημείο, η χορήγηση των ισότονων διαλυμάτων θα πρέπει να αντικαθίσταται από υπότονα διαλύματα και συγχρόνως να μειώνεται και ο ρυθμός χορήγησης. Η αποκατάσταση της διούρησης είναι ένας σημαντικός δείκτης έναρξης της φάσης ανάνηψης του ασθενή. Συνδέεται με πτώση στα επίπεδα της ADH, της αλδοστερόνης, των στεροειδών, των κατεχολαμινών και με αύξηση του ANP.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα κρυσταλλοειδή διαλύματα είναι τα «διαλύματα επιλογής» για την περιεγχειρητική αντικατάσταση των υγρών στους χειρουργικούς ασθενείς. Η χρήση των κολλοειδών διαλυμάτων δεν προσφέρει σαφή πλεονεκτήματα αναφορικά με την περιεγχειρητική φροντίδα και επίσης το πολύ υψηλό οικονομικό κόστος είναι ένα σημαντικό μειονέκτημα. Εξάιρεση αποτελούν καταστάσεις όπως η μεγάλη απώλεια αίματος, μέχρι να καταστεί εφικτή η μετάγγιση και η υπογκαιμία που οφείλεται σε λοίμωξη, περιτονίτιδα, παγκρεατίτιδα κ.ά, όπου η ορθολογική χρήση κολλοειδών διαλυμάτων σε συνδυασμό με κρυσταλλοειδή έχει ένδειξη.

## 5. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα

Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις εμφανίζουν κυρίως διαταραχές του δραστικού ενδαγγειακού όγκου (υπο-

γκαιμία, υπερογκαιμία) με τις αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις, καθώς και συμπτώματα από τις αντίστοιχες μεταβολές της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού (**Εικ. 4**). Η συνεκτίμηση συγκεκριμένων εργαστηριακών παραμέτρων, εκτός από το  $\text{Na}^+$  του ορού, βοηθά στην κατανόηση της κατάστασης των υγρών του οργανισμού και στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του χειρουργικού ασθενή προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

Υπονατριαιμία		Υπερνατριαιμία	
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	Κεφαλαλγία Σύγχυση Παραλήρημα Κώμα Σπασμοί	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	Σύγχυση Ευερεθιστότητα Λήθαργος Κώμα Αταξία, σπασμοί
Γαστρεντερικό Σύστημα	Ανορεξία Ναυτία Έμετοι	Γαστρεντερικό Σύστημα	Ανορεξία Ναυτία Έμετοι
Μυοσκελετικό Σύστημα	Αδυναμία Κόπωση Κράμπες	Μυοσκελετικό Σύστημα	Αδυναμία Κόπωση Κράμπες

**Εικόνα 4:** Συμπτώματα υπονατριαιμίας και υπερνατριαιμίας (εξαρτώνται από την ταχύτητα εγκατάστασης και τη βαρύτητα της διαταραχής)

Στη σοβαρή υπογκαιμία προέχουν τα ευρήματα της εξωκυττάριας και ενδοκυττάριας αφυδάτωσης. Η παρουσία δίψας, που υποδηλώνει ενδοκυττάρια αφυδάτωση, μαζί με την αίσθηση μέτριας αδυναμίας σημαίνει έλλειμμα 1-3 L  $\text{H}_2\text{O}$ . Η παρουσία ξηρότητας βλεννογόνων και δέρματος, χαμηλής αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδίας, ορθοστατικής υπότασης, μεγάλης αδυναμίας, απάθειας και κακής ιστικής αιμάτωσης, σημαίνουν έλλειμμα 4-6 L  $\text{H}_2\text{O}$ . Η μείωση της διούρησης (επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας) κάτω των 500 ml/24ωρο, υποδηλώνει επίσης υπογκαιμία και αφυδάτωση. Ο λήθαργος ή το κώμα υποδηλώνει έλλειμμα 8-10 L  $\text{H}_2\text{O}$ .

Η υπογκαιμία με σύμπτυξη του ενδαγγειακού χώρου δεν θα πρέπει να συγχέεται με τη μεταβολή του ΟΣΥ, η οποία δεν συνδέεται πάντοτε με υπογκαιμία. Έτσι, αν το σωματικό βάρος χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του ΟΣΥ, είναι δυνατό λανθασμένα να υποθεθεί ότι ένας ασθενής είναι υπερδατωμένος, εξαιτίας του αυξημένου σωματικού βάρους, ενώ στην πραγματικότητα ο ασθενής είναι «άδειος» ενδαγγειακά με κακή ιστική αιμάτωση. Αυτό αποτελεί ένα συνηθισμένο σενάριο σε ασθενείς που έχουν υποστεί

σημαντικές απώλειες ενδαγγειακού όγκου, με διαφυγή των υγρών στο διάμεσο και ενδοκυττάριο χώρο και απώλεια αίματος, με αποτέλεσμα την κυκλοφορική κατάρριψη. Έχει δείχτει ότι η κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου ενός ασθενή, ειδικά αν αυτός είναι βαριά και αιμοδυναμικά ασταθής, δε μπορεί εύκολα και αξιόπιστα να εκτιμηθεί μόνο με κλινικά κριτήρια. Η χρήση επεμβατικής παρακολούθησης με μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης στο δεξιό κόλπο ή τη μέτρηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία, είναι σημαντική στον καθορισμό της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου.

Υπερογκαιμία εξαιτίας υπερυδάτωσης κατά τη μετεγχειρητική φάση έχει αναφερθεί με διαφορετική συχνότητα και έχει συσχετιστεί με χειρότερη έκβαση αυτών των ασθενών. Αρτηριακή υπέρταση, περιφερικό και οίδημα ανά σάρκα, διάταση των σφαγίτιδων φλεβών, πνευμονική συμφόρηση και καρδιακή κάμψη είναι τα κύρια κλινικά ευρήματα. Παράγοντες οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την υπερυδάτωση αποτελούν η ηλικία του ασθενή, η ύπαρξη καρδιοπνευμονικής, νεφρικής ή ηπατικής διαταραχής, η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, καθώς και η παρουσία λοίμωξης. Η ορθολογική χρήση των παρεντερικών υγρών κατά την περιεγχειρητική περίοδο και η εφαρμογή των αρχών της επεμβατικής παρακολούθησης, όπως έχουν ήδη περιγραφεί παραπάνω επιτρέπουν γενικά την κατάλληλη ανάνηψη όγκου, χωρίς την εμφάνιση επιπλοκών, όπως το πνευμονικό οίδημα.

Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει προσδιορισμό του αιματοκρίτη, της κρεατινίνης, της ουρίας, των λευκωμάτων και των ηλεκτρολυτών του ορού (έμμεσος προσδιορισμός ωσμωτικής πίεσης του ορού), των ηλεκτρολυτών των ούρων καθώς και της οξεοβασικής ισορροπίας. Δείκτες σύμπτυξης του ενδαγγειακού όγκου αποτελούν, η άνοδος του αιματοκρίτη, ένας λόγος ουρίας/κρεατινίνης ορού  $>20$  (προνεφρική αζωθαιμία) και η κλασματική απέκκριση  $\text{Na}^+$  ( $\text{Fe}_{\text{Na}^+} < 1\%$ ).

Η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  του ορού βοηθά στην εκτίμηση της παρουσίας ή μη αφυδάτωσης. Χαρακτηριστικά όταν υπάρχει μεμονωμένο έλλειμμα  $\text{H}_2\text{O}$  αυτό συνοδεύεται από αύξηση αντίστοιχου βαθμού, τόσο στα επίπεδα του  $\text{Na}^+$ , όσο και στα επίπεδα του  $\text{Cl}^-$  του ορού, γεγονός που μπορεί να εκτιμηθεί με προσδιορισμό της εκατοστιαίας μεταβολής των ιόντων αυτών ή του λόγου τους. Σε απώλεια λοιπόν μόνο  $\text{H}_2\text{O}$  χωρίς ηλεκτρολύτες το έλλειμά του μπορεί να προσδιοριστεί από την πυκνότητα του  $\text{Na}^+$  του ορού, του οποίου η ολική ποσότητα είναι αμετάβλητη, με αποτέλεσμα να ισχύει η εξίσωση:

$$\text{Na}_2 \times \text{H}_2\text{O}_{\text{Οργανισμού2}} = \text{Na}_1 \times \text{H}_2\text{O}_{\text{Οργανισμού1}}$$

(όπου  $\text{Na}_2$  και  $\text{Na}_1$  οι πυκνότητες του  $\text{Na}^+$  του ασθενούς κατά τη νόσηση και πριν αντίστοιχα και όπου  $\text{H}_2\text{O}_{\text{Οργανισμού2}}$  και  $\text{H}_2\text{O}_{\text{Οργανισμού1}}$  η περιεκτικότητα του οργανισμού του ασθενούς σε ύδωρ κατά τη νόσηση και πριν από αυτή αντίστοιχα, όταν είναι γνωστό ότι  $\text{H}_2\text{O}$  στους άνδρες αποτελεί το 60% του σωματικού βάρους και στις γυναίκες το 50%).

Στην ίδια κατάσταση (απώλεια μόνο  $\text{H}_2\text{O}$ ) μπορεί το έλλειμμα του  $\text{H}_2\text{O}$  να υπολογιστεί σε σχέση με το  $\text{Na}^+$  του ορού από την παρακάτω εξίσωση:

$$\text{Έλλειμμα } \text{H}_2\text{O} \text{ άνδρα} = 0,6 \times \Sigma\text{B (kg)} \times [1 - (140/\text{Na}^+_{\text{ασθενούς}})]$$

Το έλλειμμα  $\text{Na}^+$  του οργανισμού υπολογίζεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$\text{Έλλειμμα } \text{Na}^+ = (140 - \text{Na}^+ \text{ ορού}) \times \text{Ολικό σωματικό } \text{H}_2\text{O}.$$

## 6. Διαταραχές ισοζυγίου $\text{H}_2\text{O}$ και $\text{Na}^+$ σε χειρουργικούς ασθενείς

Η υπερνατριαιμία είναι η ηλεκτρολυτική διαταραχή κατά την οποία η τιμή του  $\text{Na}^+$  ορού υπερβαίνει τα 145 mEq/L. Αποτελεί διαταραχή που αφορά το ισοζύγιο του  $\text{H}_2\text{O}$  (απώλεια ή ενδοκυττάρια μετακίνηση), εκτός από περιπτώσεις αυξημένης εξωγενούς χορήγησης  $\text{Na}^+$  και συνοδεύεται πάντοτε από υπερωσμωτικότητα. Αυτό συμβαίνει επειδή το  $\text{Na}^+$  αποτελεί το κύριο κατιόν, από το οποίο εξαρτάται η ωσμωτικότητα του πλάσματος και το οποίο δημιουργεί μία ωσμωτική κλίση, που προκαλεί μετακίνηση  $\text{H}_2\text{O}$  από τον ενδοκυττάριο χώρο στον εξωκυττάριο (κυτταρική αφυδάτωση, τουλάχιστον παροδική).

Η υπερνατριαιμία στους χειρουργικούς ασθενείς μπορεί να συνδυάζεται με υπογκαιμία, ευογκαιμία και υπερογκαιμία. Η υπογκαιμική υπερνατριαιμία διαπιστώνεται σε ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη  $\text{H}_2\text{O}$  ή/και μεγάλες απώλειες υγρών (απώλειες  $\text{Na}^+ < \text{H}_2\text{O}$ ), οι οποίες δεν αναπληρώνονται κατάλληλα. Τέτοιες είναι οι εξωνεφρικές (εφίδρωση, εγκαύματα, ωσμωτική διάρροια, εντερικό συρίγγιο, ρινογαστρική παροχέτευση, έμετοι) και οι νεφρικές [ωσμωτική διούρηση (λ.χ. γλυκοζουρία), διουρητικά της αγκύλης, μεταποφρακτική διούρηση, πολυουρική φάση οξείας σωληναριακής νέ-

κρωσης]. Ευογκαιμική υπερνατριαιμία εμφανίζεται σε ασθενείς με κεντρικό ή νεφρογενή άποιο διαβήτη ή με αυξημένες άδηλες απώλειες. Τέλος, η υπερογκαιμική υπερνατριαιμία είναι συνήθως ιατρογενούς αιτιολογίας και οφείλεται στην ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων NaCl/NaHCO<sub>3</sub> και στη χορήγηση παρεντερικής ή εντερικής σίτισης. Η θεραπεία της υπερνατριαιμίας προϋποθέτει την αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας και τον υπολογισμό του ελλείμματος του H<sub>2</sub>O. Ασθενείς με σοβαρή υπερνατριαιμία (Na<sup>+</sup> ορού >160 mEq/L) ή συμπτωματική υπερνατριαιμία θα πρέπει να λαμβάνουν διάλυμα γλυκόζης 5%, ενώ ασθενείς με ήπια ή μέτρια υπερνατριαιμία μπορούν να λάβουν ημιισότονο διάλυμα NaCl (0,45%). Η αναπλήρωση του ελλείμματος του H<sub>2</sub>O θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά με συχνό προσδιορισμό των επιπέδων της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> του ορού, με σκοπό την αποφυγή του εγκεφαλικού οιδήματος και με ρυθμό διόρθωσης ≤1-2 mEq/L/ώρα, ≤10-12 mEq/L/24ωρο, ώστε η πλήρης διόρθωση να γίνεται σταδιακά μέσα στις επόμενες 24-36 ώρες.

Αντίθετα με την υπερνατριαιμία, η υπονατριαιμία, η οποία ορίζεται ως συγκέντρωση Na<sup>+</sup> ορού μικρότερη από 135 mEq/L, μπορεί να συνδυάζεται με χαμηλή, φυσιολογική ή αυξημένη τονικότητα. Η συνήθεστη διαταραχή στους χειρουργικούς ασθενείς είναι η υποτονική υπονατριαιμία. Η εκτίμηση της ενυδάτωσης του ασθενή και του ενδαγγειακού όγκου είναι εξίσου σημαντική και σ' αυτή τη διαταραχή, ώστε να τίθεται η διάγνωση και να γίνεται περαιτέρω ταξινόμησή της σε υπογκαιμική, ευογκαιμική ή υπερογκαιμική υποτονική υπονατριαιμία. Στην υπερογκαιμική υποτονική υπονατριαιμία (ολικό H<sub>2</sub>O ↑ > ολικό Na<sup>+</sup> ↑), υπάρχει αύξηση του εξωκυττάριου και διάμεσου όγκου υγρών και σύμπτυξη του όγκου του πλάσματος με συνέπεια την έκκριση ADH. Συνήθη αίτια αυτής της διαταραχής αποτελούν η σήψη, η συστηματική αναφυλαξία, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση, το νεφρωσικό σύνδρομο και η νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια). Οι παραπάνω καταστάσεις μπορεί να προϋπάρχουν (λ.χ. κίρρωση) ή να εμφανιστούν ως επιπλοκή στο χειρουργημένο ασθενή (λ.χ. οξεία νεφρική βλάβη), ενώ η βαρύτητα της διαταραχής μπορεί να επιδεινωθεί από τη σύγχρονη αυξημένη χορήγηση υπότονων διαλυμάτων. Η συνήθης αντιμετώπιση των ασθενών αυτών περιλαμβάνει τον περιορισμό πρόσληψης Na<sup>+</sup> (1.500-2.000 mg/24ωρο) και υγρών (1 L/24ωρο), καθώς και τη χορήγηση διουρητικών, όπου αυτή κρίνεται σκόπιμη.

Η ευογκαιμική υποτονική υπονατριαιμία (ολικό H<sub>2</sub>O ↑, ολικό Na<sup>+</sup> φυσιο-

λογικό) συνήθως οφείλεται στο SIADH που παρατηρείται στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, όπως ήδη αναφέρθηκε. Η διάγνωσή του επιβεβαιώνεται από την παρουσία αυξημένης ωσμωτικότητας ούρων ( $>150$  mOsm/kg  $H_2O$ ) και το υψηλό  $Na^+$  ούρων ( $>20$  mEq/L) και θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από την φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια (υποκαλιαιμία). Η θεραπεία του SIADH περιλαμβάνει τη στέρηση υγρών (1 L/24ωρο), ενώ η χορήγηση ισότονων διαλυμάτων επιδεινώνει τη διαταραχή. Η υπογκαιμική υποτονική υπονατρίαμια (ολικό  $H_2O\downarrow$ , ολικό  $Na^+\downarrow\downarrow$ ) αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή υπονατρίαμιας στους χειρουργημένους ασθενείς. Εάν η συγκέντρωση του  $Na^+$  στα ούρα είναι πάνω από 20 mEq/L, τότε το έλλειμμα του  $Na^+$  οφείλεται σε νεφρικές απώλειες (εκσημασμένη διούρηση, νατριούρηση κεντρικής αιτιολογίας, νεφροπάθεια με απώλεια  $Na^+$ ). Εάν η συγκέντρωση του  $Na^+$  στα ούρα είναι μικρότερη από 20 mEq/L, τότε το έλλειμμα  $Na^+$  οφείλεται σε εξωνεφρικές απώλειες [απώλεια αίματος, απώλειες από το γαστρεντερικό (διάρροιες, έμετοι, ρινογαστρική παροχέτευση, ειλεός, παγκρεατίτιδα), απώλειες από το δέρμα (εγκαύματα/ανοικτά τραύματα), ραβδομύλυση. Η θεραπευτική προσέγγιση αυτής της διαταραχής, περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της αιτίας και τη χορήγηση ισότονου διαλύματος  $NaCl$  0,9%, ενώ ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών επιδεινώνει την κλινική κατάσταση.

Τέλος, γενική αρχή διόρθωσης της βαριάς συμπτωματικής υπονατρίαμιας ( $Na^+$  ορού  $<125$  mEq/L) αποτελεί η αποφυγή εγκατάστασης κεντρικής μυελινολύσης, η οποία εξασφαλίζεται με τον ελεγχόμενο ρυθμό διόρθωσης του  $Na^+$  ορού (σε οξεία εγκατάσταση υπονατρίαμιας  $\leq 10$  mEq/L στο 24ωρο, σε χρόνια εγκατάσταση  $\leq 6$  mEq/L το πρώτο 6ωρο και  $\leq 8$  mEq/L το πρώτο 24ωρο) διαμέσου χορήγησης υπέρτονου διαλύματος  $NaCl$  (3%), όταν υπάρχει σημειολογία εγκεφαλικού οιδήματος.



## 7. Βιβλιογραφία

1. Stoneham MD, Hill EL. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *Br J Clin Pract* 1997; 51: 82-84.
2. Lobo DN, Macafee DA, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 439-455.
3. Leung A, McAlister F, Finlayson S, Bates D. Preoperative hypernatremia predicts increased perioperative morbidity and mortality. *Am J Med* 2013; 126: 877-886.
4. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986; 81: 1033-1040.
5. Guyton AC, Young DB, Manning RD, Pan YJ, Kastner PR. An overview of water and electrolyte distribution in the body. *Contrib Nephrol* 1980; 21: 6-9.
6. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 435-439.
7. Adroque HJ, Madias NE. Hypernatremia. *New Engl J Med* 2000; 342(20): 1493-1499.
8. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *New Engl J Med* 2000; 342(21): 1581-1589.
9. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης Μαυροματίδης Κ, University Studio Press, Β' έκδοση, Θεσσαλονίκη, 2006: 197-216.
10. Cameron J, Cameron A. *Current Surgical Therapy*, 11<sup>st</sup> edition, Elsevier 2014. Preoperative and postoperative care. Fluid and electrolytes. Goldstein S, Joseph B, Chi A, p.p. 1153-1159.
11. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. GIFTASUP. London: NHS National Library of Health. [http://www.ics.ac.uk/downloads/2008112340\\_GIFTASUP%20FINAL\\_31-10-08.pdf](http://www.ics.ac.uk/downloads/2008112340_GIFTASUP%20FINAL_31-10-08.pdf).
12. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812-1820.
13. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet* 2007; 369: 1984-1986.

## Ερωτήσεις

**1. Οι άδηλες απώλειες από το χειρουργικό πεδίο κατά τη διάρκεια μιας θωρακοτομής ή λαπαροτομίας ανέρχονται περίπου σε:**

- α) 0,3 L/ώρα;
- β) 1 L/ώρα;
- γ) 1,5 L/ώρα;
- δ) 2 L/ώρα;
- ε) Κανένα από τα παραπάνω;

**2. Σε απόφραξη του εντέρου, η αναπλήρωση των απωλειών θα πρέπει να γίνεται με ενδοφλέβια έγχυση ενός από τα παρακάτω κρυσταλλοειδή διαλύματα:**

- α) 0,45% NaCl;
- β) 0,9% NaCl;
- γ) 5% γλυκόζη;
- δ) Ringer's Lactate;
- ε) Κανένα από τα παραπάνω;

**3. Τι από τα παρακάτω ισχύει για την υπερογκαιμική υπερνατριαιμία στους χειρουργικούς ασθενείς:**

- α) Οφείλεται στην ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων NaCl/NaHCO<sub>3</sub>;
- β) Οφείλεται στη χορήγηση παρεντερικής ή εντερικής σίτισης;
- γ) Ασθενείς με Na<sup>+</sup> ορού >160 mEq/L πρέπει να λάβουν διάλυμα γλυκόζης 5%;
- δ) Ασθενείς με ήπια ή μέτρια υπερνατριαιμία μπορούν να λάβουν διάλυμα NaCl 0,45%;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**4. Ποιο από τα παρακάτω δεν προκαλεί αύξηση της έκκρισης της ADH στους χειρουργημένο ασθενή;**

- α) Η χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία;
- β) Η χειρουργική επέμβαση με τοπική αναισθησία;
- γ) Ο μηχανικός αερισμός;
- δ) Ο πόνος;
- ε) Η χορήγηση αναλγητικών (ΜΣΑΦ, οπιοειδή);

**5. Ποια είναι η συχνότερη διαταραχή του ισοζυγίου του  $H_2O$  και του  $Na^+$  στους χειρουργικούς ασθενείς;**

- α) Υπογκαιμική, υποτονική υπονατριαιμία;
- β) Ευογκαιμική, υποτονική υπονατριαιμία;
- γ) Υπερογκαιμική, υποτονική υπονατριαιμία;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. δ
- 3. ε
- 4. β
- 5. α



**Στρογγυλό τραπέζι V: Διαταραχές ισοζυγίου του ύδατος  
σε ποικίλες καταστάσεις-III**

**Προεδρείο: Νικόλαος Νικολακάκης, Θεοφάνης Αποστόλου**

Σχέση διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, καλίου και διπτανθρακικών  
και η επίπτωσή τους στην υγεία μας

**Νικόλαος Παπαγαλάνης**

Φάρμακα που σχετίζονται με διαταραχές του ισοζυγίου του νατρίου  
και του ύδατος

**Ευστάθιος Μητσόπουλος**

Ο πνιγμός (κάθε αιτιολογίας) και οι διαταραχές του ύδατος και του νατρίου

**Ευστράτιος Κασιμάτης**

Ποιος είναι ο καταλληλότερος ρυθμός διόρθωσης της υπονατριάμιας -  
Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση της υπονατριάμιας

**Θεόδωρος Ελευθεριάδης**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Δημήτριος Γούμενος**

## Φάρμακα που σχετίζονται με διαταραχές του ισοζυγίου του νατρίου και του ύδατος

**Μητσόπουλος Ευστάθιος**

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γ.Ν. «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

### Κύρια σημεία

- Τα διουρητικά αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες διαταραχών του ισοζυγίου του ύδατος και του  $\text{Na}^+$

- Η υπονατριαιμία από διουρητικά προκαλείται σχεδόν αποκλειστικά από θειαζιδικά διουρητικά

- Η αμιλοριδίνη έχει μία άμεση δράση στο αθροιστικό σωληνάριο, εμποδίζοντας την επαναρόφηση του  $\text{Na}^+$  και επιδεινώνοντας έτσι την υπονατριαιμία που προκαλούν οι θειαζιδικές. Επιπλέον, η αμιλοριδίνη κατακρατά  $\text{K}^+$  επειδή δεν ανταλλάσσεται πλέον με το  $\text{Na}^+$

- Δύο άλλες καταστάσεις διαταραχής του ισοζυγίου του ύδατος είναι το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) και ο άποιος διαβήτης (DI). - Μολονότι είναι πολλές οι αιτίες του SIADH και του DI, οι δύο αυτές καταστάσεις μπορεί να προκληθούν και από φάρμακα

- Τα αντικαταθλιπτικά και ιδιαίτερα οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως τα αλκαλοειδή της *vinca*, η σισπλατίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, τα αντιεπιληπτικά καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαζεπίνη και τέλος η χλωροπροπαμίδη είναι ουσίες που έχουν περισσότερο συσχετιστεί με την πρόκληση του SIADH

- Υπάρχει εκτενής αναφορά στη βιβλιογραφία για τη ναρκωτική ουσία «έκσταση» (MDMA) και την πρόκληση από αυτή SIADH και υπονατριαιμίας

- Οι ακριβείς μηχανισμοί του SIADH από φάρμακα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η διαταραχή εμφανίζεται, είτε ως αποτέλεσμα αυξημένης κεντρικής παραγωγής ADH (κυκλοφωσφαμίδη, καρβαμαζεπίνη, αλκαλοειδή της *vinca*, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά), είτε ως ισχυροποίηση της δράσης της ενδογενούς ADH στο μυελό του νεφρού (χλωροπροπαμίδη, NSAIDs, καρβαμαζεπίνη, κυκλοφωσφαμίδη), είτε τέλος ως επαναρύθμιση του ωσμωστάτη χαμηλώνοντας το όριο για την έκκριση της ADH (καρβαμαζεπίνη, βενλαφαξίνη)

- Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων βαζοπρεσίνης προσφέρουν μία σχετικά νέα προσέγγιση στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας, συμπεριλαμβανομένου και του SIADH. Δυνητικά όμως, μπορούν να προκαλέσουν υπερνατριαιμία

- Το λίθιο είναι το πιο συνηθισμένο φάρμακο που ενέχεται στην εμφάνιση νεφρογενή άποιοι διαβήτη και πιθανά υπερνατριαιμίας
- Η δεμεκλοκυκλίνη, παράγωγο της τετρακυκλίνης, μπορεί να προκαλέσει νεφρογενή DI. Έχει χρησιμοποιηθεί ιδιαίτερα στο παρελθόν για την αντιμετώπιση του χρόνιου SIADH οποιαδήποτε αιτιολογίας
- Η αμφοτερικίνη Β (και η λιποσωμιακή της μορφή) μεταξύ άλλων τοξικών δράσεων τους στο νεφρό μπορούν να προκαλέσουν και νεφρογενή DI
- Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπερασβεστιαμία ή υποκαλιαιμία μπορούν να προκαλέσουν διαμέσου αυτών των ηλεκτρολυτικών διαταραχών νεφρογενή DI
- Είναι γνωστό ότι η φαινυντοΐνη (διφαινυλυδαντοΐνη) και η αιθανόλη έχουν παροδική ανασταλτική δράση στην απελευθέρωση της ADH. Επίσης η ολανζαπίνη, αναφέρεται ότι μπορεί να προκαλέσει κεντρικό DI
- Για την αντιμετώπιση του DI ο υπεύθυνος παράγοντας αν είναι δυνατό θα πρέπει να διακόπτεται
- Όταν δεν είναι δυνατή η διακοπή του λιθίου μπορεί ο περιορισμός της πρόσληψης του  $\text{Na}^+$  και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών να έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Το καλιοσυντηρητικό διουρητικό αμιλοριδία έχει δειχτεί επίσης, ότι μειώνει την αποβολή των ούρων σε ασθενείς με DI από λίθιο
- Ο DI από λίθιο έχει αντιμετωπιστεί επιτυχώς και με ινδομεθακίνη

## 1. Εισαγωγή

Πολύ συχνά αναφέρονται στη βιβλιογραφία διαταραχές του ύδατος και του  $\text{Na}^+$  οι οποίες συνοδεύονται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η αιτία αυτών των διαταραχών στην κλινική πράξη είναι συνήθως ποικίλη. Ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνισή τους και που όμως συχνά παραβλέπεται είναι η φαρμακευτική αγωγή.

Η χορήγηση διουρητικών είναι μία από τις συχνότερες αιτίες διαταραχών του ισοζυγίου του ύδατος και του  $\text{Na}^+$  προκαλώντας συνήθως υπονατριαιμία, αλλά ορισμένες φορές και υπερνατριαιμία.

Δύο άλλες καταστάσεις διαταραχής του ισοζυγίου του ύδατος είναι το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH*) και ο άποιος διαβήτης (*diabetes insipidus, DI*). Μολονότι είναι πολλές οι αιτίες του SIADH και του DI οι δύο αυτές καταστάσεις μπορεί να προκληθούν και από φάρμακα. Η ADH δρώντας στα κύτταρα του άπω και του αθροιστικού σωληναρίου του νεφρώνα, αυξάνει την επαναρρόφηση του ύδατος.

Το SIADH προκαλεί μεγαλύτερη επαναρρόφηση ύδατος από αυτή που θα αναλογούσε στην ωσμωτικότητα του ορού του ασθενούς, με αποτέλεσμα την πρόκληση υπονατριαιμίας. Αντίθετα, ο DI προκαλεί υπερνατριαιμία εξαιτίας της απώλειας μεγάλων ποσοτήτων αραιών ούρων. Ο DI μπορεί να είναι είτε κεντρικός (μειωμένη έκκριση ADH), είτε νεφρογενής (μειωμένη ευαισθησία του νεφρώνα στην ADH)<sup>(1)</sup>.

Στη συνέχεια γίνεται διεξοδική αναφορά, τόσο στα διουρητικά, όσο και στα φάρμακα που ενέχονται για το SIADH και τον DI. Τέλος, αναφέρονται φάρμακα που διαταράσσουν το ισοζύγιο του ύδατος και του Na<sup>+</sup> με άλλους μηχανισμούς.

## 2. Διουρητικά

Τα διουρητικά, όπως και το όνομά τους φανερώνει, είναι φάρμακα που προκαλούν αύξηση της ποσότητας των ούρων. Ο τρόπος με τον οποίο δρουν είναι η αναστολή της επαναρρόφησης του Na<sup>+</sup> στα διάφορα μέρη του νεφρικού σωληναρίου. Προκαλούν συνεπώς αύξηση της απέκκρισης του Na<sup>+</sup>.

Τα διουρητικά αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες υπονατριαιμίας<sup>(2)</sup> και μάλιστα τη συχνότερη αιτία σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς<sup>(3)</sup>. Οι ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά μπορούν να διακριθούν σε δύο ομάδες. Η μία χαρακτηρίζεται από υπογκαιμία και η άλλη από SIADH και επομένως μάλλον από ευογκαιμία. Θεωρείται ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό μπορούν να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση των δύο αυτών ομάδων. Ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος ορού >4 mg/dl είναι πιθανότερο να ανήκουν στην ομάδα που χαρακτηρίζεται από υπογκαιμία, ενώ επίπεδα ουρικού οξέος ορού <4 mg/dl είναι περισσότερο συμβατά με SIADH. Η αναγνώριση των δύο αυτών ομάδων είναι απαραίτητη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας (χορήγηση ισότονου φυσιολογικού ορού στην πρώτη ομάδα, ενώ υπέρτονου NaCl (3%) μαζί με περιορισμό της πρόσληψης του νερού στη δεύτερη)<sup>(2)</sup>.

Η υπονατριαιμία από διουρητικά προκαλείται σχεδόν αποκλειστικά από θειαζιδικά διουρητικά<sup>(4)</sup>. Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του Na<sup>+</sup> στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, ελαττώνουν την ωσμωτικότητα της διάμεσης μοίρας του μυελού, με αποτέλεσμα τη μείωση της ωσμωτικής διαφοράς μεταξύ του αυλού του αθρο-



στικού σωληναρίου και του μυελού. Για το λόγο αυτό, ασθενείς που λαμβάνουν φουροσεμίδη μπορούν να συμπυκνώσουν τα ούρα τους μέχρι το πολύ τα 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Συνεπώς, τα διουρητικά της αγκύλης σπάνια σχετίζονται με υπονατριαιμία διότι ταυτόχρονα επηρεάζουν, τόσο τους αραιωτικούς, όσο και τους συμπυκνωτικούς μηχανισμούς του νεφρού<sup>(5)</sup>. Αντίθετα, τα θειαζιδικά διουρητικά δρουν μόνο στα άπω σωληνάκια και δεν επηρεάζουν την ικανότητα της ADH να επαναρροφά το ύδωρ και να συμπυκνώνει τα ούρα και έτσι να προκαλεί υπονατριαιμία. Σε ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη, η ωσμωτικότητα των ούρων μπορεί να φτάσει τα 600 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Τα διουρητικά της αγκύλης όπως μόλις προαναφέρθηκε προκαλούν υπότονες νεφρικές απώλειες. Όμως, η υπερνατριαιμία είναι σχετικά σπάνια παρενέργεια των διουρητικών της αγκύλης, δεδομένου ότι οι ουσίες αυτές είναι βραχείας δράσης, ενώ οι απώλειες ελεύθερου ύδατος μπορούν εύκολα να αντικατασταθούν με αυξημένη πρόσληψη νερού. Σε μία σειρά 162 υπερνατριαιμικών ασθενών, 13 ανέπτυξαν υπερνατριαιμία στη διάρκεια θεραπείας με διουρητικά της αγκύλης<sup>(6)</sup>.

Η χορήγηση ινδαπαμίδης και ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και αμιλορίδης έχουν επίσης συσχετιστεί με υπονατριαιμία. Η αμιλορίδη έχει μία άμεση δράση στο αθροιστικό σωληνάριο, εμποδίζοντας την επαναρόφηση του Na<sup>+</sup> και επιδεινώνοντας έτσι την υπονατριαιμία που προκαλούν οι θειαζίδες. Επιπλέον, η αμιλορίδη κατακρατά K<sup>+</sup> επειδή δεν ανταλλάσσεται πλέον με το Na<sup>+</sup><sup>(7)</sup>.

Στην παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας εξαιτίας διουρητικών θα πρέπει να αναφερθεί και η διέγερση της έκκρισης της ADH εξαιτίας της προκαλούμενης υπογκαιμίας. Επίσης, η προκαλούμενη υποκαλιαιμία οδηγεί σε διακυτταρική ανταλλαγή κατιόντων κατά την οποία το K<sup>+</sup> μετακινείται από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο και αντίστοιχα το Na<sup>+</sup> εισέρχεται στα κύτταρα<sup>(8)</sup>. Επιπρόσθετα, η υπομαγνησισαιμία και η διέγερση του αισθήματος της δίψας μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας εξαιτίας χρήσης διουρητικών<sup>(9)</sup>. Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας λόγω θειαζιδικών διουρητικών εμφανίζονται σε ηλικιωμένα άτομα, σε άτομα με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και κυρίως σε γυναίκες.

Η διάγνωση της υπονατριαιμίας εξαιτίας διουρητικών στηρίζεται στο ιστορικό λήψης διουρητικών και στην αποκατάσταση της υπονατριαιμίας μετά τη διακοπή του διουρητικού. Η πλήρης αποκατάσταση της ικανότη-

τας αραίωσης των ούρων μπορεί να καθυστερήσει έως και δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

### 3. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

#### 3.1. Φάρμακα που ενοχοποιούνται - Μηχανισμοί

Τα αντικαταθλιπτικά και ιδιαίτερα οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs*), οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs*) όπως η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως τα αλκαλοειδή της νίνκα, η σισπλατίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, τα αντιεπιληπτικά καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαζεπίνη και τέλος η χλωροπροπραμίδη είναι ουσίες που έχουν περισσότερο σχετιστεί με την πρόκληση του SIADH. Επίσης, υπάρχει εκτενής αναφορά στη βιβλιογραφία για τη ναρκωτική ουσία «έκσταση» (*methylenedioxy-methamphetamine, MDMA*) και την πρόκληση απ' αυτή SIADH. Άλλα φάρμακα που εμπλέκονται στο SIADH, αλλά έχουν λιγότερο μελετηθεί, είναι τα αντιψυχωτικά (φαινοθειαζίνες και βουτυροφαινόλες), οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (α-MEA) και η αμιοδαρόνη<sup>(10)</sup>. Τα φάρμακα που θεωρείται ότι προκαλούν SIADH περιλαμβάνονται στην **εικόνα 1**.

SSRIs	Εσιταλοπράμη	Παροξετίνη
	Σετραλίνη υδροχλωρική	Σιταλοπράμη υδροχλωρική
	Φλουοξετίνη υδροχλωρική	Φλουβοξαμίνη μηλεϊνική
SNRIs - Νοραδρενεργικά και ειδικά σεροτονινεργικά	Βενλαφαξίνη υδροχλωρική	Ντουλοξετίνη
	Μιρταζαπίνη	
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Αμιτρυπτιλίνη	Δοξεπίνη
	Ιμιπραμίνη	Χλωριμιπραμίνη
Χημειοθεραπευτικά	Αλκαλοειδή της νίνκα	Βινκριστίνη
		Βινβλαστίνη
		Καρβοπλατίνη
	Σισπλατίνη	Μεθοτρεξάτη
	Κυκλοφωσφαμίδη	Χλωραμβουκίλη
	Ετοποσίδη	Ντοσεταξέλη
	Ιφωσφαμίδη	Μελφαλάνη
Βορτεζομίμητη		

Αντιεπιληπτικά	Καρβαμαζεπίνη	Οξυκαρβαζεπίνη
	Λεβετιρακετάμη	Βαλπροϊκό οξύ
Αντιψυχωτικά	Αριπιπραζόλη	Κλοζαπίνη
	Χλωροπρομαζίνη υδροχλωρική	Αλοπεριδόλη
	Τριφθοριοπεραζίνη υδροχλωρική	Κουετιαπίνη
	Ρισπεριδόνη	Πιμοζίδη
Διάφορα	Αμιοδαρόνη	Εναλαπρίλη
	Κλονιδίνη	Ραμιπρίλη
	Μεθυλντόπα	Λισινοπρίλη
	«Έκστασι» (MDMA)	Θεοφυλλίνη
	Αζιθρομυκίνη	Λοραζεπάμη
	Φαιντανύλη	Δικλοφενάκη
	Ομεπραζόλη	Ιβουπροφαίνη

**Εικόνα 1:** Ομάδες φαρμάκων που προκαλούν SIADH

Η συχνότητα του SIADH που οφείλεται σε φάρμακα είναι δύσκολο να καθοριστεί, διότι οι περισσότερες μελέτες είναι μικρές και αναδρομικές και επικεντρώνονται κυρίως στην υπονατριαιμία παρά στο SIADH. Σπάνια αναφέρονται σ' αυτές, η ωσμωτικότητα των ούρων και η περιεκτικότητά τους σε ηλεκτρολύτες, μολονότι αυτοί είναι οι καλύτεροι δείκτες διάγνωσης του SIADH. Επίσης, ορισμένες μελέτες χρησιμοποίησαν ως διαγνωστικό δείκτη του SIADH μόνο την υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$ ). Αυτή η προσέγγιση σαφώς μπορεί να υπερεκτιμήσει τη συχνότητα του SIADH που οφείλεται σ' ένα δεδομένο φάρμακο.

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες εμφάνισης SIADH από φάρμακα αφορούν τα αντικαταθλιπτικά. Πιο συγκεκριμένα τους SSRIs και είναι κυρίως αναδρομικές μελέτες, που έγιναν σε ψυχιατρικούς νοσηλευόμενους ασθενείς. Σε μία τέτοια μελέτη, 39% των ηλικιωμένων ψυχιατρικών ασθενών που λάμβαναν SSRI ή SNRI (βενλαφαξίνη) είχαν υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$ ), συγκρινόμενη με μία συχνότητα 10% στους μάρτυρες<sup>(11)</sup>. Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη, η συχνότητα του συμπτωματικού SIADH λόγω SSRIs ήταν 12,5%<sup>(12)</sup>. Όμως, η συχνότητα αυτή μπορεί να είναι υπερεκτιμημένη εξαιτίας της αναδρομικής φύσης της μελέτης και διότι οι ασθενείς ήταν νοσηλευόμενοι και συνεπώς δεν αντιπροσώπευαν υγιή πληθυσμό. Καμία περίπτωση υπονατριαιμίας δε βρέθηκε σε μία αναδρομική ανασκόπηση 246 ανδρών που ελάμβαναν σεφτραλίνη (SSRI)<sup>(13)</sup>, ενώ σε μία

άλλη προοπτική μελέτη με βενλαφαζίνη η συχνότητα υπονατριαιμίας ήταν 17,2%<sup>(14)</sup>. Επίσης, σε μία προοπτική μελέτη για την παροξετίνη (SSRI), που διενεργήθηκε σε ψυχιατρικό ιατρείο, σε 75 ασθενείς ηλικίας 63-90 ετών, η συχνότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας ήταν 12%<sup>(15)</sup>.

Μολονότι, πολλές αναφορές περιστατικών έχουν συσχετίσει τα αντιψυχωτικά με το SIADH, μία αναδρομική μελέτη 328 ασθενών με σχιζοφρένεια απέτυχε να επιβεβαιώσει αυτή τη συσχέτιση. Οι ερευνητές προτείνουν ότι η σχιζοφρένεια από μόνη της (ή κάποιοι άλλοι παράγοντες) και όχι τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για να θεραπεύσουν τη νόσο, είναι η αιτία της υπονατριαιμίας σ' αυτό τον πληθυσμό<sup>(16)</sup>.

Η καρβαμαζεπίνη είναι πολύ καλά γνωστό ότι προκαλεί υπονατριαιμία εξαιτίας ανάπτυξης SIADH. Η αναφερόμενη συχνότητα κυμαίνεται από 4,8-40%<sup>(17)</sup>. Η οξυκαρβαζεπίνη είναι ένα 10-κετοανάλογο της καρβαμαζεπίνης που μάλλον σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα υπονατριαιμίας συγκριτικά με την καρβαμαζεπίνη. Η εμφάνιση υπονατριαιμίας κυμάνθηκε σε ποσοστά από 25-30% αυτών που λαμβάνουν οξυκαρβαζεπίνη<sup>(18)</sup>. Σε μία άλλη διατμηματική (*cross sectional*) μελέτη 548 ασθενών, η συχνότητα της υπονατριαιμίας ( $\text{Na}^+ < 128 \text{ mEq/L}$ ) που σχετιζόταν με καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαζεπίνη ήταν 2,8% και 12,4%, αντίστοιχα<sup>(19)</sup>. Σε μία άλλη μελέτη, περίπου το 40% των ασθενών παρουσίασε μείωση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού όταν η καρβαμαζεπίνη αντικαταστάθηκε από οξυκαρβαζεπίνη, χωρίς όμως η μείωση να είναι σοβαρή ή να έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία<sup>(20)</sup>.

Η χλωροπροπαμίδη έχει συχνά συσχετιστεί με SIADH, αλλά πλέον δεν χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του διαβήτη. Οι ασθενείς που παρουσίασαν υπονατριαιμία εξαιτίας χλωροπροπαμίδης, με  $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$  ή μεταξύ 130 και 134  $\text{mEq/L}$  ήταν 2% και 7%, αντίστοιχα<sup>(21)</sup>. Η τολβουταμίδη επίσης, μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία μειώνοντας την καθαρή ελευθέρου ύδατος<sup>(22)</sup>. Οι σουλφονουλορίες πρώτης γενιάς (χλωροπροπαμίδη και τολβουταμίδη) δεν κυκλοφορούν πλέον στην Ελλάδα. Δεν υπάρχουν αναφορές υπονατριαιμίας ή SIADH που να σχετίζονται με νεότερης γενιάς σουλφονουλορίες. Αξίζει να σημειωθεί ότι μολονότι οι θειαζολιδινεδιόνες (πιογλιταζόνη και ροσιγλιταζόνη) κατακρατούν υγρά, μόνο μία περίπτωση υπονατριαιμίας έχει αναφερθεί<sup>(23)</sup>. Τέλος, υπάρχει μία αναφορά με υπονατριαιμία από μεθορμίνη<sup>(24)</sup>.

Μία αναδρομική ανασκόπηση δηλητηριάσεων από το «έκσταση» που

έγινε στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ αποκάλυψε μία συχνότητα υπονατριαιμίας ( $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$ ) που άγγιζε το 35%. Στη μελέτη περιλήφθηκαν 1.436 αναφορές περιστατικών μεταξύ των ετών 2000 και 2005, όμως μόνο σε 188 περιστατικά προσδιορίστηκε η συγκέντρωση του  $\text{Na}^{+(25)}$ . Επομένως, η αναφερόμενη συχνότητα είναι μάλλον υπερεκτιμημένη, διότι είναι πιθανό να είχαν ελεγχθεί μόνο οι ασθενείς που παρουσίασαν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης.

Σπανιότατα, έχει περιγραφεί υπονατριαιμία και από τη χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Οι περισσότερες περιπτώσεις αναφέρονται στην ομεπραζόλη και ο μηχανισμός πρόκλησης θεωρείται να είναι το SIADH. Επίσης, η νεφροπάθεια με απώλεια άλατος έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός, δεδομένου ότι αυτά τα φάρμακα είναι οι συχνότερες αιτίες της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας<sup>(26)</sup>.

Οι ακριβείς μηχανισμοί του SIADH από φάρμακα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η διαταραχή εμφανίζεται, είτε ως αποτέλεσμα αυξημένης κεντρικής παραγωγής ADH (κυκλοφωσφαμίδη, καρβαμαζεπίνη, αλκαλοειδή της νίσα, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά), είτε ως ισχυροποίηση της δράσης της ενδογενούς ADH στο μυελό του νεφρού (χλωροπροπαμίδη, NSAIDs, καρβαμαζεπίνη, κυκλοφωσφαμίδη), είτε τέλος ως επαναρρύθμιση του ωσμωστάτη χαμηλώνοντας το όριο για την έκκριση της ADH (καρβαμαζεπίνη, βενλαφαξίνη).

Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού σε διαταραγμένους συναισθηματικά ή ψυχωτικούς ασθενείς μπορεί να μην είναι άμεση συνέπεια αυτών των φαρμάκων. Μεταξύ των συχνότερων αιτίων υπονατριαιμίας σε αυτό τον πληθυσμό είναι η υποκείμενη ψύχωση και η παθολογική πρόσληψη νερού<sup>(27)</sup>. Η πρωτοπαθής πολυδιψία είναι χαρακτηριστική σε ασθενείς με ψύχωση και προσβάλλει περίπου το 7% των ασθενών με σχιζοφρένεια<sup>(28)</sup>. Εκτός της υποκείμενης ψύχωσης η αίσθηση ξηροστομίας που προκαλείται από ψυχοτρόπα φάρμακα (ιδιαίτερα από τις φαινοθειαζίνες) μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη πρόσληψη νερού<sup>(29)</sup>. Έτσι, η αιτιολογική σχέση μεταξύ υπονατριαιμίας και ψυχοτρόπων φαρμάκων είναι πιο πειστική με τα αντικαταθλιπτικά και κυρίως με SSRIs.

Υπονατριαιμία από ενώσεις πλατίνης περιγράφεται συχνότερα με σισπλατίνη και λιγότερο με καρβοπλατίνη<sup>(30)</sup>. Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι το SIADH και η νεφρική απώλεια άλατος<sup>(31)</sup>. Η υπονατριαιμία από σισπλατίνη συνδυάζεται συχνά με υπομαγνησσαιμία, υποκα-

λαιμία και υπασβεστιαίμια με αυξημένες νεφρικές απώλειες  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$  και  $Ca^{2+}$ , αντίστοιχα. Αυτές οι πολλαπλές ηλεκτρολυτικές διαταραχές (σπάνια παρατηρούνται σε ασθενείς με SIADH) θεωρείται ότι προκαλούνται εξαιτίας οξείας σωληναριακής νέκρωσης από τη σισπλατίνη. Ένα άλλο χημειοθεραπευτικό που θα πρέπει να αναφερθεί είναι η κυκλοφωσφαμίδη. Αυτός ο αλκυλιωτικός παράγοντας όταν χορηγείται ενδοφλέβια μπορεί να προκαλέσει υπονατρίαμια, διαταράσσοντας την απέκκριση ύδατος, ενισχύοντας τη δράση της ADH και πιθανά αυξάνοντας την απελευθέρωσή της. Ασθενείς σε θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη είναι υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη υπονατρίαμιας επειδή παροτρύνονται να πίνουν μεγάλες ποσότητες υγρών προληπτικά για την αποφυγή αιμορραγικής κυστίτιδας<sup>(32)</sup>. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι σε ασθενείς με υπονατρίαμια εξαιτίας χημειοθεραπείας και η ναυτία από τη χημειοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση υπονατρίαμιας, διότι και αυτή διεγείρει την απελευθέρωση ADH.

Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η 5-υδροξυτρυπταμίνη (HT), επίσης γνωστή ως σεροτονίνη, διεγείρει την απελευθέρωση της ADH. Το «έκστασυ» (MDMA) είναι γνωστό ότι έχει σεροτονινεργική δραστηριότητα και συνεπώς οι πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης SIADH είναι η αυξημένη απελευθέρωση ADH<sup>(33)</sup>. Μία μικρή προοπτική μελέτη οκτώ υγιών εθελοντών, έδειξε ότι ακόμη και μικρές δόσεις MDMA μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της έκκρισης ADH, πιθανά εξαιτίας κεντρικής σεροτονινεργικής διέγερσης<sup>(34)</sup>. Επίσης, η αυξημένη πρόσληψη νερού για την αντιμετώπιση της υπερθερμίας που είναι συχνή στους χρήστες του «έκστασυ» συμβάλλει κι αυτή στην εμφάνιση της υπονατρίαμιας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι α-MEA σε συνδυασμό με φουροσεμίδη διορθώνουν την υπονατρίαμια σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όμως, μόνοι τους οι α-MEA μπορεί να προκαλέσουν υπονατρίαμια. Αυτά τα φάρμακα αναστέλλουν τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης-I σε αγγειοτενσίνη-II σε περιφερικούς ιστούς, αλλά όχι και στον εγκέφαλο. Εκεί η αγγειοτενσίνη-I μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη-II, η οποία μπορεί να διεγείρει τη δίψα και την απελευθέρωση της ADH. Επιπρόσθετα, οι α-MEA καθυστερώντας την αποδόμηση της βραδυκινίνης προκαλούν αύξηση της έκκρισης της ADH<sup>(35)</sup>.

Μία μελέτη σε ασθενείς με επιληψία και υγιείς εθελοντές εκτίμησε την κατανομή ενός φορτίου ύδατος πριν και μετά τη χορήγηση οξυκαρβαζεπί-

νης. Η έκθεση σε οξυκαρβαζεπίνη οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  του ορού και της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος μετά από τη χορήγηση νερού και στις δύο ομάδες. Δεν υπήρχε διαφορά στις συγκεντρώσεις ADH στον ορό πριν και μετά την έκθεση σε οξυκαρβαζεπίνη, δηλώνοντας ότι η υπονατριαιμία μπορεί να οφείλονταν σε αυξημένη ευαισθησία στην ADH ή σε άμεση αντιδιουρητική δράση παρά σε SIADH<sup>(36)</sup>. Περισσότερες μελέτες θα χρειαστούν πριν γίνουν κατανοητοί οι ακριβείς μηχανισμοί της πρόκλησης SIADH από οξυκαρβαζεπίνη.

Τα NSAIDs μειώνουν την απέκκριση ύδατος ενισχύοντας τη δράση της ADH. Αυτό γίνεται διαμέσου της ελάττωσης της σύνθεσης των νεφρικών προσταγλανδινών, οι οποίες όπως είναι γνωστό αναστέλλουν τη δράση της ADH. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι είναι σπάνια η υπονατριαιμία που οφείλεται αποκλειστικά σε NSAIDs, διότι πιθανά η αναστολή προσταγλανδινών καταστέλλει άμεσα και την έκκριση ADH. Όμως, ασθενείς με υπογκαιμία ή με SIADH που ταυτόχρονα χρησιμοποιούν τα φάρμακα αυτά, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν υπονατριαιμία<sup>(37)</sup>. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τα NSAIDs είναι παράγοντας κινδύνου εμφάνισης υπονατριαιμίας σε μαραθωνοδρόμους<sup>(38)</sup>. Αυτή η συσχέτιση περιγράφηκε σε στρατιωτικές επιχειρήσεις, καθώς και σε πεζοπορίες στην έρημο. Αυτά τα άτομα αν κάνουν χρήση NSAIDs μπορεί να διαταράσσουν την απέκκριση ελευθέρου ύδατος. Όμως, ο κίνδυνος υπονατριαιμίας σε δρομείς που παίρνουν NSAIDs δεν επιβεβαιώθηκε σ' όλες τις μελέτες<sup>(39)</sup>.

### **3.2. Κλινική εικόνα - Διαφορική διάγνωση - Παράγοντες κινδύνου**

Στο SIADH η ποσότητα των ούρων είναι μειωμένη και η περιεκτικότητά τους σε  $\text{Na}^+$  υψηλή ( $\text{Na}^+ > 40 \text{ mEq/L}$  και ωσμωτικότητα ούρων  $> 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ ). Αν η πρόσληψη υγρών δεν είναι σημαντικά μειωμένη, η αυξημένη επαναρρόφηση ύδατος στο νεφρώνα οδηγεί σε υπονατριαιμία από αραίωση. Οι ασθενείς με SIADH παρουσιάζονται ευογκαιμικοί, διότι η περίσσεια ύδατος κατανέμεται σ' όλα τα διαμερίσματα του οργανισμού. Λόγω του ότι το  $\text{Na}^+$  και τα ανιόντα που το συνοδεύουν είναι οι κύριοι ρυθμιστές της εξωκυττάριας τονικότητας, προκύπτει υποτονικότητα. Τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας σχετίζονται με το βαθμό της υποτονικότητας του ορού και την ταχύτητα με την οποία αυτή εμφανίζεται. Οι σημαντικότερες εκδηλώσεις της υποτονικότητας αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα, διότι η

υποτονικότητα του ορού προκαλεί μετακίνηση ύδατος μέσα στα εγκεφαλικά κύτταρα, οδηγώντας σε εγκεφαλικό οίδημα. Η υπονατριαιμία του SIADH γενικά δεν είναι οξεία και συνήθως αναπτύσσεται σε διάστημα μεγαλύτερο από 48 ώρες. Συνεπώς, οι ασθενείς έχουν μόνο ήπια συμπτώματα ή μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικοί. Αν η υπονατριαιμία είναι οξεία και η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/L}$ , οι ασθενείς μπορεί να προσέλθουν με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, ναυτία, εμέτους, μυϊκή αδυναμία ή διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  στον ορό  $< 110 \text{ mEq/L}$  σχετίζονται με σοβαρότερα συμπτώματα όπως διαταραχές βάδισης, κώμα, σπασμούς και ορισμένες φορές θάνατο<sup>(40)</sup>.

Ανάλυση των αναφερόμενων περιπτώσεων SIADH που οφείλονται σε SSRIs έδειξε ότι η υπονατριαιμία εμφανίζεται από 3-120 μέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, με μέσο χρόνο εμφάνισης 13-15 ημέρες<sup>(41)</sup>. Σε μία προοπτική μελέτη, ο μέσος χρόνος από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση της υπονατριαιμίας ήταν 9,3 ημέρες, μ' ένα εύρος από 1-14 ημέρες<sup>(14)</sup>. Όσον αφορά την αποκατάσταση του  $\text{Na}^+$  σε φυσιολογικά επίπεδα αυτή επιτυγχάνεται μέσα σε δύο εβδομάδες από τη διακοπή του φαρμάκου<sup>(42)</sup>. Το SIADH από βενλαφαξίνη μπορεί να εμφανιστεί σε 3-5 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας<sup>13</sup>. Το SIADH από οξυκαρβαζεπίνη συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας<sup>(43)</sup>. Επίσης, έχει αναπτυχθεί υπονατριαιμία σε 3-10 ημέρες από την έκθεση σε αλκαλοειδή της νινκα<sup>(44)</sup>.

Η υπονατριαιμία από το «έκστασ» φαίνεται να εμφανίζεται πολύ πιο γρήγορα σε σχέση με τα άλλα φάρμακα που προκαλούν SIADH. Οι ασθενείς γενικά εμφανίζονται σε 12-24 ώρες μετά τη λήψη της ουσίας. Η ταχεία έναρξη των συμπτωμάτων οφείλεται εν μέρει πιθανά στο ότι οι χρήστες της ουσίας συχνά καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες μη αλκοολούχων ή αλκοολούχων ποτών, σε φάση μειωμένης ικανότητας να εκκρίνουν ελεύθερο ύδωρ. Σε μία δημοσιευμένη σειρά περιστατικών, 17 ασθενείς με SIADH από MDMA και υπονατριαιμία εμφανίστηκαν με συμπτώματα εμέτων, διαταραχών συμπεριφοράς, υπνηλίας, αλυσμού, ευσυγκινησίας, ενώ 11 απ' αυτούς είχαν και σπασμούς<sup>(45)</sup>. Μία άλλη μεγαλύτερη ανασκόπηση 553 περιστατικών έκθεσης σε MDMA ανέφερε συμπτώματα ταχυκαρδίας, αλυσμού και σπασμών<sup>(21)</sup>. Επίσης, έχουν αναφερθεί και περιστατικά με ραβδομύωση<sup>(46)</sup>. Υπονατριαιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ακόμα και μισό δισκίο της ουσίας (τα δισκία του «έκστασ» συνήθως περι-



έχουν 50-150 mg MDMA). Οι συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  στον ορό επανέρχονται στο φυσιολογικό συνήθως σε 24 ώρες, μολονότι τα συμπτώματα συμπεριλαμβανομένης της νύστας και του αποπροσανατολισμού μπορεί να επιμένουν για αρκετές ημέρες<sup>(42)</sup>.

Η διάγνωση του SIADH γίνεται αφού αποκλειστούν άλλες αιτίες υπονατριαιμίας. Όπως περιγράφηκε παραπάνω οι ασθενείς με SIADH παρουσιάζονται με ευογκαιμική, υποτονική υπονατριαιμία. Οι συγκεντρώσεις στον ορό της ADH είναι υψηλές για την ωσμωτικότητα του ορού των ασθενών. Ως αποτέλεσμα, τα ούρα είναι αναλογικά πιο πυκνά, με ωσμωτικότητα  $>100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$  και  $\text{Na}^+ > 40 \text{ mEq/L}$ , με φυσιολογική πρόσληψη  $\text{Na}^+$ . Για την οριστική διάγνωση του SIADH ο ασθενής θα πρέπει να έχει φυσιολογική νεφρική, επινεφριδιακή και θυρεοειδική λειτουργία, αφού διαταραχές σ' αυτά τα συστήματα μπορούν επίσης να προκαλέσουν ευογκαιμική υπονατριαιμία<sup>(34)</sup>.

Οι περισσότερες περιπτώσεις SIADH δεν οφείλονται σε φάρμακα. Επομένως, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν άλλες πιθανές αιτίες, έτσι ώστε να μην ενοχοποιούνται λανθασμένα κάποια φάρμακα<sup>(47)</sup>. Θα πρέπει να αποκλείονται άλλες συχνές αιτίες υπονατριαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης θειαζιδικών διουρητικών από τον ασθενή, της υπογκαιμίας εξαιτίας εμετών, της διάρροιας ή κατάχρησης καθαρτικών και της υπερογκαιμίας που μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με κίρρωση, καρδιακή ανεπάρκεια και νεφριτικό σύνδρομο. Επίσης, θα πρέπει να γίνει έλεγχος ενδοκρινικών διαταραχών, όπως ο υποθυρεοειδισμός και η ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών. Επιπλέον, θα πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη κακοήθων όγκων της ουροδόχου κύστεως, του 12/δακτύλου, των ωθηκών, του παγκρέατος, καθώς και ο μικροκυτταρικός καρκίνος των πνευμόνων. Ακόμη, θα πρέπει να αποκλειστούν νευροψυχιατρικές διαταραχές όπως λοιμώξεις, νεοπλάσματα, εγκεφαλικό επεισόδιο, τραύμα κεφαλής και ψύχωση. Αυξημένη έκκριση ADH μπορεί να υπάρχει και στη μετεγχειρητική περίοδο, σε επώδυνες καταστάσεις, σε σοβαρή ναυτία και σε πνευμονικές διαταραχές όπως άσθμα, μηχανικό αερισμό, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και λοίμωξη. Μολονότι η ψυχογενής πολυδιψία μπορεί να προκαλέσει ευογκαιμική υπονατριαιμία και οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν όπως αυτοί με SIADH, η ανάλυση ούρων των ασθενών αυτών όπως αναμένεται αποκαλύπτει αραιά ούρα.

Οι αναφερόμενοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπονατριαι-

μίας από τη χρήση των SSRIs περιλαμβάνουν τη μεγάλη ηλικία<sup>(37)</sup>, την αυξημένη συγκέντρωση  $K^+$ <sup>(10)</sup>, το γυναικείο φύλο<sup>(35)</sup>, τη χαμηλότερη αρχική συγκέντρωση  $Na^+$  ( $<139$  mEq/L)<sup>(36)</sup>, την ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών<sup>(48)</sup> τη χαμηλή σε  $Na^+$  δίαιτα<sup>(49)</sup> και τον χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος<sup>(14)</sup>.

Η προχωρημένη ηλικία είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Μία ανασκόπηση 70 περιπτώσεων υπονατριαιμίας που σχετιζόνταν με τη χρήση SSRIs έδειξε ότι το 84% ήταν ηλικιωμένοι ( $>65$  έτη) με μέση ηλικία 70 έτη<sup>(35)</sup>. Οι περισσότερες περιπτώσεις SIADH που σχετιζόνταν με SSRIs εμφανίζονταν σε γυναίκες, αλλά ίσως αυτό να οφείλεται απλά σε αυξημένη έκθεση των γυναικών στην κατηγορία των φαρμάκων αυτών, συγκριτικά με τους άνδρες. Επίσης, ο κίνδυνος για SIADH φαίνεται να είναι υψηλότερος τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας<sup>(50)</sup>. Οι SSRIs φαίνεται να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υπονατριαιμίας καθώς συγκρίνονται με παλαιότερα αντικαταθλιπτικά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης SIADH που σχετίζεται με SSRIs αναφέρεται ότι είναι 3,3-3,5 φορές μεγαλύτερος απ' ότι με άλλα αντικαταθλιπτικά, μολονότι μία από τις μελέτες συμπεριέλαβε στην ανάλυση και τη βενλαφαξίνη μαζί με τους SSRIs<sup>(10)</sup>. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η συσχέτιση του SIADH με τους SSRIs μπορεί να εξαρτάται και από τις αυξημένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου<sup>(51)</sup>. Όμως, δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού μεταβολισμού του φαρμάκου ή της συγκέντρωσης του φαρμάκου και της βαρύτητας της υπονατριαιμίας<sup>(52)</sup>.

Υπονατριαιμία εξαιτίας καρβαμαζεπίνης μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερες δόσεις και αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό. Έτσι, δόσεις  $>30$  mg/kgΣΒ/24ωρο έχουν σχετιστεί με υψηλότερη συχνότητα υπονατριαιμίας<sup>(53)</sup>. Υπονατριαιμία εμφανίστηκε σε ασθενή που ήταν σε καρβαμαζεπίνη, όταν συνταγογραφήθηκε και κλαριθρομυκίνη<sup>(54)</sup>. Προφανώς, η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε υπονατριαιμία αυξάνοντας τη συγκέντρωση της καρβαμαζεπίνης. Ταυτόχρονη χρήση της λεβετιρακετάμης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για υπονατριαιμία με οξυκαρβαζεπίνη, ενώ το φύλο δεν είναι πιθανά παράγοντας κινδύνου<sup>(18)</sup>. Έχει αναφερθεί ότι η υπονατριαιμία λόγω οξυκαρβαζεπίνης εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς άνω των 65 ετών (7,3%) συγκριτικά με παιδιά κάτω των 17 ετών (0,4%)<sup>(17)</sup>. Όμως, μία μη ελεγχόμενη μελέτη έδειξε ότι 26,6% των παιδιών και των εφήβων υπό οξυκαρβαζεπίνη παρουσιάζει υπονατριαιμία ( $<135$  mEq/L). Υπονατριαιμία με συγκεντρώσεις  $Na^+ < 125$  mEq/L εμφανίστηκε στο 2,6% των ασθενών<sup>(55)</sup>.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της βινκριστίνης αναφέρεται ότι οι Ασιάτες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης SIADH. Παρόμοια συσχέτιση μεταξύ Ασιατών και SIADH βρέθηκε και με τη βινβλαστίνη<sup>(56)</sup>.

Πολλές από τις αρχικές περιπτώσεις υπονατριαιμίας που σχετίζονται με το «έκστασ» εμφανίστηκαν σε γυναίκες, οδηγώντας ορισμένους στην υπόθεση ότι αυτές εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο<sup>(43)</sup>. Μολονότι μία σειρά αναφορών βρήκε παρόμοια κατανομή μεταξύ ανδρών και γυναικών<sup>41</sup>, μία πιο πρόσφατη μεγαλύτερη μελέτη έδειξε πάλι ότι οι γυναίκες είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν υπονατριαιμία μετά από λήψη «έκστασ»<sup>(21)</sup>.

Πολλοί ασθενείς με SIADH από φάρμακα μπορεί να έχουν ήπια υπονατριαιμία που είναι ασυμπτωματική και λανθάνει. Οι δημοσιευμένες αναφορές περιλαμβάνουν πιο σοβαρές περιπτώσεις, όπου οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα όπως εγκεφαλοπάθεια και σπασμούς<sup>(57)</sup>. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με SIADH από φάρμακα βελτιώνονται πλήρως, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία τουλάχιστο έξι θάνατοι εξαιτίας υπονατριαιμίας από «έκστασ»<sup>(58)</sup>. Από 545 περιπτώσεις δηλητηρίασης από «έκστασ» που αναφέρθηκαν στο κέντρο δηλητηριάσεων στην Καλιφόρνια, 13 απεβίωσαν<sup>(42)</sup>. Επίσης, έχουν αναφερθεί θάνατοι λόγω SIADH από κυκλοφωσφαμίδη<sup>(59)</sup> και καρβαμαζεπίνη<sup>(60)</sup>.

### **3.3. Πρόληψη - Αντιμετώπιση**

Διεθνώς αποδεκτές οδηγίες για την πρόληψη του SIADH που οφείλεται σε φάρμακα δεν υπάρχουν. Είναι όμως δόκιμο να χρησιμοποιείται η μικρότερη δυνατή θεραπευτική δόση των φαρμάκων που δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν SIADH. Έχει επίσης προταθεί ότι οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπονατριαιμία από SSRIs θα πρέπει να προσδιορίζουν τη συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> μία με δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας<sup>(14)</sup>. Οι ασθενείς που έχουν ορισμένους παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αποφεύγουν την υπερβολική πρόσληψη υγρών όταν αρχίζουν θεραπεία με κάποιο φάρμακο που είναι γνωστό ότι προκαλεί SIADH. Άτομα που λαμβάνουν «έκστασ» έχουν την τάση να έχουν πιο οξεία επεισόδια υπονατριαιμίας, διότι συχνά λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες νερού για να αντιμετωπίσουν την υπερθερμία που προκαλείται από το φάρμακο. Δυστυχώς, αυτό το φορτίο ύδατος οδηγεί σε σοβαρότερα επεισόδια υπονατριαιμίας. Συνεπώς, άτομα που χρησιμοποιούν «έκστασ» θα

πρέπει να αποφεύγουν την πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων ύδατος.

Αν υπάρχει υποψία SIADH που οφείλεται σε φάρμακα, ο υπεύθυνος παράγοντας θα πρέπει να διακόπτεται, εφόσον είναι δυνατό. Οι περισσότεροι ασθενείς με SIADH από φάρμακα έχουν χρόνια ασυμπτωματική υπονατριαιμία. Σ' αυτή την κατάσταση θα πρέπει να συστήνεται ο περιορισμός της πρόσληψης νερού σε 500-1.000 ml/24ωρο. Αυτό και μόνο μπορεί να επιτρέψει τη διόρθωση του  $\text{Na}^+$  του ορού. Επίσης, η χορήγηση φουροσεμίδης (20-40 mg κάθε 12-24 ώρες) μπορεί να αυξήσει την απέκκριση ελευθέρου ύδατος. Στο SIADH που οφείλεται σε φάρμακα είναι αρκετά σπάνια τα συμπτώματα από το ΚΝΣ. Όταν αυτά εμφανίζονται θα πρέπει να χορηγούνται υπέρτονοι οροί για να αυξήσουν τη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  γρήγορα και έτσι να υποχωρήσουν τα νευρολογικά συμπτώματα. Ο στόχος της θεραπείας είναι να υποχωρήσουν τα νευρολογικά συμπτώματα και να αυξηθεί η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  κατά 1-2 mEq/L/ώρα. Η χρήση υπέρτονου άλατος απαιτεί στενή παρακολούθηση και θα πρέπει να διακόπτεται όταν τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  αυξηθούν κατά 8-10 mEq/L/24ωρο ή ξεπεράσουν τα 130 mEq/L. Ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε ωσμωτική απομυελίνωση<sup>(34)</sup>.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της βαζοπρεσίνης προσφέρουν μία σχετικά νέα προσέγγιση στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας, συμπεριλαμβανομένου και του SIADH. Ο ανταγωνισμός του υποδοχέα  $V_2$  της ADH οδηγεί σε αύξηση της νεφρικής αποβολής ελευθέρου ύδατος, με επακόλουθη αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στον ορό. Η κονιβαπτάνη είναι ένας ενδοφλέβιος ανταγωνιστής της ADH που έχει εγκριθεί από τον FDA το 2005 για τη θεραπεία της ευογκαιμικής υπονατριαιμίας σε νοσοκομειακούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με SIADH, υποθυρεοειδισμό, επινεφριδικές και πνευμονικές διαταραχές<sup>(61)</sup>. Η τολβαπτάνη είναι ένας από το στόμα χορηγούμενος ανταγωνιστής της ADH που έλαβε την έγκριση του FDA το 2009 για τη θεραπεία της ευογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας (λ.χ. καρδιακή ανεπάρκεια). Μολονότι τα φάρμακα αυτά είναι δραστικά στο SIADH, δεν έχουν μελετηθεί ειδικά στο SIADH που οφείλεται σε φάρμακα. Ο ρόλος τους θα είναι πιθανά περιορισμένος διότι οι περισσότεροι ασθενείς αυτής της κατηγορίας ανταποκρίνονται καλά στη διακοπή του υπεύθυνου παράγοντα. Επιπρόσθετα, το υψηλό κόστος αυτών των ουσιών πιθανά θα αποτρέψει την ευρεία χρήση τους.

Σε περιπτώσεις SIADH από SSRI, δεν είναι πιθανά δόκιμο να χορη-

γείται διαφορετικό φάρμακο της ίδιας κατηγορίας, διότι έχει αποδειχτεί η ύπαρξη διασταυρούμενης ευαισθησίας<sup>(62)</sup>. Επίσης, είναι άγνωστο αν η ελάττωση της δόσης είναι ευεργετική. Η βενλαφαξίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σ' αυτούς τους ασθενείς, καθώς έχει αναφερθεί ότι προκαλεί υπονατριαιμία σε ασθενή που προηγούμενα διαγνώστηκε με SIADH από SSRI<sup>(63)</sup>. Επανεμφάνιση της υπονατριαιμίας έχει αναφερθεί σε αλλαγή από σιταλοπράμη σε μιρταζαπίνη και από σιταλοπράμη σε ντουλοχετίνη<sup>(64)</sup>, ενώ σε άλλη μελέτη αλλαγή σιταλοπράμης σε μιρταζαπίνη αποδείχθηκε ασφαλής<sup>(65)</sup>. SIADH από βουπροπιόνη έχει αναφερθεί σε έναν ασθενή που προηγούμενα εμφάνισε SIADH από ιμιπραμίνη<sup>(66)</sup>. Όμως η βουπροπιόνη χρησιμοποιήθηκε ασφαλώς σε άλλο ασθενή με ιστορικό SIADH από SSRI<sup>(67)</sup>. Η υπονατριαιμία δεν επανεμφανίστηκε σε ασθενή με SIADH λόγω ιμιπραμίνης όταν αυτή αντικαταστάθηκε από δοξεπίνη<sup>(68)</sup>.

Μολονότι η αλοπεριδόλη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί SIADH, χορηγήθηκε ασφαλώς σε ασθενή που προηγούμενα παρουσίασε SIADH από ρισπεριδόνη<sup>(69,70)</sup>. Η κλοζαπίνη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί υπονατριαιμία, μολονότι SIADH δεν διαγνώστηκε με βεβαιότητα<sup>(71)</sup>. Η κλοζαπίνη, χρησιμοποιήθηκε αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας που σχετίζεται με ψυχογενή πολυδιψία, πιθανά αντιμετωπίζοντας την υποκείμενη ψυχολογική διαταραχή<sup>(72)</sup>.

Σ' ένα δωδεκάχρονο κορίτσι μετά από έκθεση σε οξυκαρβαζεπίνη αναπτύχθηκε συμπτωματική υπονατριαιμία. Η υπονατριαιμία δεν ξαναεμφανίστηκε όταν η οξυκαρβαζεπίνη αντικαταστάθηκε με καρβαμαζεπίνη<sup>(73)</sup>. Όμως, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του Na<sup>+</sup> όταν πρόκειται να χορηγηθεί καρβαμαζεπίνη σε ασθενή που είχε εμφανίσει SIADH από οξυκαρβαζεπίνη.

Η δεμεκλοκυκλίνη (150-300 mg, τρεις φορές την ημέρα) έχει χρησιμοποιηθεί ιδιαίτερα στο παρελθόν για την αντιμετώπιση του χρόνιου SIADH οποιαδήποτε αιτιολογίας<sup>(74)</sup>. Επίσης, η δοξυκυκλίνη (100 mg δύο φορές ημερησίως) έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπονατριαιμίας που αποδίδεται στην καρβαμαζεπίνη<sup>(75)</sup>. Η διάρκεια θεραπείας με τα παραπάνω φάρμακα (δεμεκλοκυκλίνη και δοξυκυκλίνη) θα πρέπει πιθανά να συνεχίζεται μέχρις ότου διακοπεί η χορήγηση του ενοχοποιητικού παράγοντα της υπονατριαιμίας.

## 4. Άποιος διαβήτης (DI)

Ο DI οφείλεται σε διαταραχή της έκκρισης ή της σύνθεσης της ADH (υποθαλαμικός ή κεντρικός DI) ή σε μη φυσιολογική απάντηση του νεφρού στην ADH (νεφρογενής DI). Έτσι, οι νεφροί χάνουν τη συμπτικνωτική ικανότητά τους και παράγουν μεγάλες ποσότητες υπότονων ούρων (3-20 L/24ωρο).

### 4.1. Φάρμακα που ενοχοποιούνται - Μηχανισμοί

Το λίθιο είναι το συνηθέστερο φάρμακο που ενέχεται στην εμφάνιση του DI, με συχνότητα που κυμαίνεται από 15-87%. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία διπολικών (μανιοκαταθλιπτικών) διαταραχών και έχουν αναφερθεί εξαιτίας της χρήσης του επίπεδα  $\text{Na}^+$  μέχρι 196 mEq/L<sup>(76)</sup>. Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών, χορήγηση λιθίου σχετίστηκε με μειωμένη έκφραση του υποδοχέα της υδατοπορίνης-2 ή με διαταραχή κατανομής αυτών των διαύλων στην κορυφαία (αυλική) επιφάνεια των κυττάρων. Η ειδική δράση του λιθίου στις υδατοπορίνες ίσως σχετίζεται με τον προκαλούμενο ανταγωνισμό της αδενυλικής κυκλάσης και της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης<sup>(75)</sup>. Η υπερασβεστιαμία που σχετίζεται με τη θεραπεία με λίθιο μπορεί δυνητικά να αυξάνει τον κίνδυνο για νεφρογενή DI. Επιπρόσθετα, το λίθιο μπορεί να διαταράσσει την ομοιόσταση του ύδατος, προκαλώντας πρωτοπαθή πολυδιψία<sup>(77)</sup> και πιθανά αναστέλλοντας την απελευθέρωση της ADH<sup>(78)</sup>.

Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπερασβεστιαμία ή υποκαλιαιμία μπορούν να προκαλέσουν διαμέσου αυτών των ηλεκτρολυτικών διαταραχών νεφρογενή DI. Υπερασβεστιαμία μπορεί να προκληθεί από τη χορήγηση βιταμίνης A ή D ή όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο από τη χορήγηση λιθίου. Υποκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί από διουρητικά, σισπλατίνη, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη B και από παράγωγα πενικιλίνης. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο DI αναστρέφεται 1-12 εβδομάδες μετά την αποκατάσταση αυτών των ηλεκτρολυτικών διαταραχών<sup>(79)</sup>. Έχει αναφερθεί ότι η υποκαλιαιμία και η υπερασβεστιαμία μειώνουν την έκφραση της υδατοπορίνης-2 στο άπρω αθροιστικό σωληνάριο του νεφρώνα, το οποίο είναι υπεύθυνο για τον αντιδιουρητικό μηχανισμό<sup>(80)</sup>. Η πολυουρία που παρατηρείται μ' αυτές τις ηλεκτρολυτικές

διαταραχές θα πρέπει να αποδοθεί όχι μόνο σε συμπυκνωτική διαταραχή, αλλά επίσης και σε άμεση διέγερση της δίψας, ως αποτέλεσμα της υποκαλιαιμίας και πιθανά της υπερασβεστιαϊμίας<sup>(81)</sup>.

Η δεμεκλοκυκλίνη, παράγωγο της τετρακυκλίνης, σε δόση 900-1.200 mg/24ωρο για αρκετές ημέρες μπορεί να προκαλέσει νεφρογενή DI σ' όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Η πολυουρία έχει συνήθως σταδιακή έναρξη, μπορεί όμως να μην είναι έκδηλη για αρκετές ημέρες. Η διαταραχή της συμπίκνωσης είναι δοσοεξαρτώμενη και πλήρως αναστρέψιμη μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου<sup>(82)</sup>. Αυτή η παρενέργεια έκανε τη δεμεκλοκυκλίνη χρήσιμη στη θεραπεία των υπονατρίαϊκών ασθενών λόγω του SIADH<sup>(83)</sup>.

Η αμφοτερικίνη Β μεταξύ άλλων τοξικών δράσεων της στο νεφρό (αλβουμινουρία, νεφρική σωληναριακή οξέωση, υπομαγνησιαιμία, υποκαλιαιμία και αύξηση της κρεατινίνης ορού) μπορεί να προκαλέσει και νεφρογενή DI. Η αμφοτερικίνη Β θεωρείται ότι έχει άμεση δράση στην αδενυλκυκλάση και συνεπώς στην υδατοπορίνη-2. Η διαταραχή της συγκέντρωσης των ούρων λόγω αμφοτερικίνης μπορεί εν μέρει να οφείλεται σε μείωση του αριθμού των διαύλων υδατοπορίνης-2 στο νεφρό<sup>(84)</sup>. Αυτές οι επιδράσεις είναι πλήρως αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας<sup>(85)</sup> ή με την αντικατάστασή της με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β<sup>(74)</sup>. Σε τρεις ασθενείς στους οποίους αναπτύχθηκε άποιος διαβήτης λόγω αμφοτερικίνης Β, η νόσος δεν επανεμφανίστηκε όταν χορηγήθηκε λιποσωμιακή αμφοτερικίνη<sup>(86)</sup>. Από την άλλη, μεγάλες δόσεις λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη νεφρογενή DI<sup>(79)</sup>. Σε μία σειρά 116 ουδετεροπενικών ασθενών που έλαβαν λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β, υπερνατρίαϊα παρουσίασαν 17 ασθενείς (14,6%)<sup>(87)</sup>.

Στις περιπτώσεις DI από μεσαλαζίνη<sup>(88)</sup> και ριφαμπικίνη<sup>(89)</sup>, συνυπήρχε και οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Μολονότι δέκα αναφορές νεφρογενή DI από κλοζαπίνη ταυτοποιήθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, καμία δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία<sup>(90)</sup>.

Θεωρητικά κάθε φάρμακο που προκαλεί νεφρογενή DI μπορεί να προκαλέσει υπερνατρίαϊα. Μολονότι η ιφωσφαμίδη, η οφλοξασίνη και η ορλιστάτη θεωρούνται επιβεβαιωμένες αιτίες νεφρογενή DI, δεν υπάρχουν τρέχουσες αναφορές υπερνατρίαϊας από τη χρήση τους<sup>(91)</sup>. Υπερνατρίαϊα και νεφρογενής DI αναφέρθηκε με υψηλές δόσεις του αντιικού φוסκαρνέτη<sup>(92)</sup>. Μεγάλες δόσεις κολχικίνης σε απόπειρες αυτοκτονίας πε-

ριγράφηκαν ότι προκαλούν υπερνατριαιμία (μέχρι 160 mEq/L) και πολυουρία σε προηγούμενως υγιή άτομα<sup>(93)</sup>.

Τέλος, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της βαζοπρεσσίνης  $V_2$  θα πρέπει να θεωρούνται ως πιθανές αιτίες υπερνατριαιμίας. Σε δύο κλινικές μελέτες υπερνατριαιμία εμφανίστηκε σε 1,8% των ασθενών που έλαβαν τολβαπτάνη<sup>(94,95)</sup>. Όμως, σε μία άλλη μελέτη σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που πήραν τολβαπτάνη υπερνατριαιμία εκδηλώθηκε σε 6% των ασθενών που έλαβαν 30 mg/24ωρο, σε 11% αυτών που έλαβαν 45 mg/24ωρο, σε 13% αυτών που έλαβαν 60 mg/24ωρο και σε 5% αυτών που έλαβαν placebo<sup>(96)</sup>. Φαίνεται ότι οι ανταγωνιστές του  $V_2$  υποδοχέα μπορεί να προκαλέσουν υπερνατριαιμία, ιδιαίτερα αν συνδυαστούν με περιορισμό πρόσληψης του νερού<sup>(97)</sup>.

Είναι γνωστό ότι η φαινυτοΐνη (διφαιλυδαντοΐνη) και η αιθανόλη έχουν παροδική ανασταλτική δράση στην απελευθέρωση της ADH. Επίσης η ολανζαπίνη, αναφέρεται ότι μπορεί να προκαλέσει κεντρικό DI<sup>(98)</sup>.

Η φαινυτοΐνη αντιστρέφει την υπονατριαιμία που προκαλείται από τη χρήση της καρβαμαζεπίνης<sup>(99)</sup>. Σοβαρό κώμα από υπερνατριαιμία έχει περιγραφεί σε ασθενή που πήρε τοξικές δόσεις φαινυτοΐνης<sup>(100)</sup>.

Σπάνια έχει περιγραφεί υπερνατριαιμία σε ασθενείς με χρόνια κατάχρηση αλκοόλ. Σε μία προοπτική μελέτη 241 αλκοολικών υπερνατριαιμία εμφανίστηκε σε 2,5% των ασθενών<sup>(101)</sup>. Όμως, η επίπτωση της υπερνατριαιμίας ήταν σημαντικά ψηλότερη σε ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση από αλκοόλ. Σε μία αναδρομική μελέτη 196 δηλητηριάσεων με αλκοόλ, υπερνατριαιμία διαγνώστηκε σε 15,3% αυτών<sup>(102)</sup> και σε μία ανάλογη Αυστριακή μελέτη σε 41%<sup>(103)</sup>.

#### **4.2. Κλινική εικόνα - Διαφορική διάγνωση - Παράγοντες κινδύνου**

Πολυουρία με υποσθενουρία και πολυδιψία είναι οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Αν οι μηχανισμοί της δίψας λειτουργούν φυσιολογικά, η πλειοψηφία των ασθενών έχει φυσιολογικό  $Na^+$ . Υπερνατριαιμία εμφανίζεται όταν περιορίζεται η πρόσληψη υγρών ή όταν λαμβάνονται ανεπαρκείς ποσότητες υγρών περιεγχειρητικά ή κατά τη διάρκεια επεισοδίων εμετών ή διάρροιας ή οξείας νόσου. Τα συμπτώματα της υπερνατριαιμίας οφείλονται στην κυτταρική αφυδάτωση, εξαιτίας της μετακίνησης ύδατος έξω από το κύτταρο και όπως εκείνα της υπονατριαιμίας είναι κυρίως νευρολογικά και



περιλαμβάνουν δίψα, πυρετό, εμέτους, εστιακή νευρολογική σημειολογία, αλλαγή του επιπέδου συνείδησης, αδυναμία, λήθαργο και ορισμένες φορές κώμα και σπασμούς. Σοβαρή οξεία υπερνατριαιμία μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο<sup>(104)</sup>.

Μολονότι είναι γενικά αναστρέψιμη, ορισμένες μόνιμες διαταραχές της συμπίκνωσης των ούρων μπορεί να εμφανιστούν μετά από παρατεταμένη έκθεση στο λίθιο<sup>(105)</sup>. Άποιος διαβήτης μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε χρονική στιγμή μετά την έναρξη χορήγησης του λιθίου, συνήθως όμως εμφανίζεται μετά από μακροχρόνια έκθεση (>15 έτη).

Όπως με το SIADH, έτσι και ο άποιος διαβήτης διαγιγνώσκεται αποκλείοντας άλλες αιτίες διαταραχής της ομοιόστασης του  $\text{Na}^+$ . Αν η επαρκής πρόσληψη του νερού δεν διατηρείται, οι ασθενείς με κεντρικό ή νεφρογενή DI παρουσιάζονται με ευογκαιμική, υπερτονική υπερνατριαιμία. Τα ούρα είναι ανεξήγητα αραιωμένα (ωσμωτικότητα ούρων <250 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ) δεδομένης της υπερτονικότητας του πλάσματος. Η διάγνωση του DI μπορεί να γίνει προσδιορίζοντας τη συμπυκνωτική ικανότητα των ούρων κατά τη διάρκεια στέρησης ύδατος<sup>(78)</sup>. Μετά από 3-6 ώρες στέρησης ύδατος, ασθενείς με DI συνεχίζουν να παράγουν μεγάλες ποσότητες αραιών ούρων (ωσμωτικότητα ούρων <400 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ). Κατά τη διάρκεια του ελέγχου, ο κεντρικός και ο νεφρογενής DI μπορούν γενικά να διαφοροποιηθούν από την απάντηση των ασθενών στη δεσμοπρεσσίνη (1-διαμινο-8-D-AVP). Σε ασθενείς με νεφρογενή DI η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (10 μg ενδορρινικά) δεν οδηγεί σε παραγωγή συμπυκνωμένων ούρων, σε αντίθεση με τους ασθενείς με κεντρικό DI.

Η υπερνατριαιμία λόγω DI θα πρέπει να διαχωρίζεται από άλλες αιτίες υπερνατριαιμίας, όπως την άδηλη απώλεια ύδατος και τις γαστρεντερικές ή νεφρικές απώλειες, όπου οι ασθενείς είναι γενικά υπογκαιμικοί. Επιπρόσθετα, αυτοί οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν μέγιστη συμπίκνωση ούρων εξαιτίας της φυσιολογικής δράσης της ADH στο νεφρόνα. Άλλες καταστάσεις που θα πρέπει να εξετάζονται στη διαφορική διάγνωση του DI από φάρμακα είναι ο κεντρικός DI που μπορεί να οφείλεται σε τραύμα κεφαλής, σε ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, σε νεοπλάσματα, σε σαρκοείδωση, σε νευρογενή ανορεξία και ο νεφρογενής DI που οφείλεται σε αμυλοείδωση, υπερασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, ωσμωτική διούρηση (μαννιτόλη, γλυκόζη), εγκυμοσύνη, νεφρική ανεπάρκεια, δρεπανοκυτταρική αναιμία και σε σύνδρομο Sjögren.

Στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση DI από τη χορήγηση λιθίου περιλαμβάνονται η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενη καθαρή κρεατινίνη <60 ml/min), οι περισσότερες από μία ημερήσιες δόσεις λιθίου, η μεγάλη διάρκεια θεραπείας (>15 έτη) και τα υψηλότερα επίπεδα λιθίου στον ορό<sup>(106)</sup>. Θα πρέπει να σημειωθεί, όμως, ότι πολλές από τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για να ορίσουν αυτούς τους παράγοντες κινδύνου ήταν σχετικά μικρές.

Μολονότι, η επίδραση του DI από φάρμακα στην υγεία και στην ποιότητα ζωής μπορεί να είναι σημαντική, υπάρχουν μόνο τρεις αναφορές θανάτου εξαιτίας νεφρογενούς DI από λίθιο<sup>(78)</sup>.

### **4.3. Πρόληψη - Αντιμετώπιση**

Η χορήγηση του λιθίου άπαξ ημερησίως καθώς και η χορήγηση της χαμηλότερης συνολικής ημερήσιας δόσης μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης DI. Τα επίπεδα του λιθίου στον ορό θα πρέπει να κυμαίνονται από 0,4-0,6 mEq/L. Συγκεντρώσεις στον ορό >1 mEq/L θα πρέπει οπωσδήποτε να αποφεύγονται<sup>(78)</sup>.

Για την αντιμετώπιση του DI ο υπεύθυνος παράγοντας αν είναι δυνατό θα πρέπει να διακόπτεται. Η πολυουρία που σχετίζεται με λίθιο συνήθως υποχωρεί σε λίγες εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, μολονότι υπάρχει και η πιθανότητα μη αναστρέψιμου DI<sup>(78)</sup>. Αν οι ασθενείς έχουν πρόσβαση σε νερό και είναι νευρολογικά επαρκείς δεν θα εμφανιστεί υπερνατριαιμία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η μείωση της δόσης του λιθίου μπορεί να ελέγξει την πολυουρία. Όμως, ορισμένες φορές η αντικατάσταση του λιθίου μπορεί να είναι απαραίτητη<sup>(78)</sup>. Όταν δεν είναι δυνατή η διακοπή του λιθίου μπορεί ο περιορισμός της πρόσληψης του Na<sup>+</sup> και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών να έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Μολονότι είναι παράδοξο να θέλεις να θεραπεύσεις την πολυουρία μ' ένα διουρητικό, τα αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά (μείωση του όγκου των ούρων από 8-10 L σε λιγότερα από τέσσερα L/24ωρο). Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται αυτό πιθανολογείται ότι σχετίζεται με τη μείωση της επαναρρόφησης του Na<sup>+</sup> στο άπω σωληνάριο που προκαλούν οι θειαζίδες και την επακόλουθη αύξηση της απέκκρισης του Na<sup>+</sup>. Αυτό τελικά οδηγεί σε ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου. Έτσι, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης μειώνεται και η επαναρρόφηση του Na<sup>+</sup> και του ύδατος στο εγ-

γύς σωληνάριο αυξάνεται. Το αποτέλεσμα είναι λιγότερο ύδωρ και  $\text{Na}^+$  να φθάνει στο αθροιστικό σωληνάριο, με αποτέλεσμα να αποβάλεται λιγότερο ύδωρ<sup>(107)</sup>. Το καλιοσυντηρητικό διουρητικό αμιλοριδη σε δόσεις 10-20 mg ημερησίως έχει δειχτεί επίσης, ότι μειώνει την αποβολή των ούρων σε ασθενείς με DI από λίθιο<sup>(108)</sup>. Η αμιλοριδη θεωρείται ότι δρα προλαμβάνοντας την είσοδο του λιθίου στα κύτταρα του άπρω σωληναρίου. Η αμιλοριδη θα πρέπει να προτιμάται από την υδροχλωροθειαζιδη εξαιτίας της καλιοσυντηρητικής δράσης της και της μειωμένης τάσης να προκαλεί ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου. Σε μία περίπτωση DI από φוסκαρνέτη η θεραπεία με αμιλοριδη δεν ήταν επιτυχής στη μείωση της πολυουρίας<sup>(109)</sup>. Ο DI από λίθιο έχει αντιμετωπιστεί επιτυχώς και με ινδομεθακίνη (50 mg κάθε 8 ώρες)<sup>(110)</sup>. Όμως, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ινδομεθακίνη μπορεί να επιδεινώσει τη νεφρική λειτουργία<sup>(11)</sup>.

## **5. Φάρμακα που διαταράσσουν το ισοζύγιο ύδατος και νατρίου με άλλους μηχανισμούς**

Η ωκυτοκίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόκληση τοκετού ή έκτρωσης, έχει σημαντική αντιδιουρητική δράση. Συνεπώς, η χορήγησή της μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία ιδιαίτερα όταν συγχρηγείται με περίσσεια ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών<sup>(112)</sup>. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να προληφθεί περιορίζοντας το χορηγούμενο νερό και χρησιμοποιώντας φυσιολογικό ορό, παρά δεξτρόζη.

Επίσης, έχει περιγραφεί υπονατριαιμία εξαιτίας χορήγησης θεοφυλλίνης. Η ουσία αυτή αναστέλλει την επαναρόφηση διαλυτών ουσιών, τόσο στο εγγύς, όσο και στο αραιωτικό τμήμα, με μία δράση παρόμοια της θειαζίδης. Επιπλέον, μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία σε ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση. Η υποκαλιαιμία συμβάλλει στην υπονατριαιμία εξαιτίας του ότι η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  καθορίζεται από το λόγο των ανταλλάξιμων τμημάτων του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{K}^+$ . Η έλλειψη  $\text{K}^+$  μετακινεί το  $\text{Na}^+$  στον ενδοκυττάριο χώρο. Όμως, είναι πιθανή και συσχέτιση του φαρμάκου με SIADH<sup>(113)</sup>.

Η υπονατριαιμία ορισμένες φορές μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογική ή αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος. Αυτό μπορεί να συμβεί μετά από χορήγηση μαννιτόλης ή ανοσοσφαιρινών, οπότε δημιουργείται ωσμωτική διαφορά μεταξύ ενδο- και εξωκυττάριου χώρου, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση ύδατος προς τον εξωκυττάριο χώρο και την υπονατριαιμία

εξαιτίας αραίωσης.

Η κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη και σουλφομεθοξαζόλη) μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία και λιγότερο συχνά υπονατρίαίμία ιδιαίτερα όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις και όταν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια. Η τριμεθοπρίμη έχει διουρητική δράση με κατακράτηση  $K^+$  αποκλείοντας τους ευαίσθητους στην αμιλορίδη διαύλους  $Na^+$  στο άπω σωληνάριο. Επομένως, η ήπια υπονατρίαίμία που μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τριμεθοπρίμη θα πρέπει να αποδίδεται στις απώλειες  $Na^+$  που οδηγούν σε υπογκαιμία και σε αυξημένη έκκριση ADH<sup>(114)</sup>.

Υπερνατρίαίμία μπορεί να προκληθεί από τη χρήση των ωσμωτικών καθαρτικών λακτουλόζη και σορβιτόλη, τα οποία χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή στη δηλητηρίαση από φάρμακα, αντίστοιχα. Σ' αυτές τις καταστάσεις, υπάρχει αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας ύδατος από ότι  $Na^+$  και  $K^+$ , οδηγώντας έτσι σε μείωση του συνολικού ύδατος, χωρίς ανάλογη μείωση στο  $Na^+$  και  $K^+$  και συνεπώς σε αυξημένη συγκέντρωση  $Na^+$  πλάσματος. Δεδομένου ότι σε ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια συνυπάρχει και νοητική διαταραχή, αυτές οι απώλειες ύδατος συχνά δεν αναπληρώνονται<sup>(115,116)</sup>. Σε 113 ασθενείς με υπερνατρίαίμία η λακτουλόζη θεωρήθηκε υπεύθυνη σε 7,7% των περιπτώσεων<sup>(117)</sup>.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Rose BD. Hypoosmolal states-hyponatremia. In: Rose BD, Post TW. eds. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5<sup>th</sup> ed. New York, NY, McGraw - Hill Companies Inc, 2001: 696-744.
2. Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. Am J Nephrol 1999; 19: 447-452.
3. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias N, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. J Invest Med 2007; 55: 36-44.
4. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. Ann Intern Med 1989; 110: 24-30.
5. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. Chest 1993; 103: 601-606.

6. Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI. Hyponatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med* 1987; 107: 309-319.
7. Johnston C, Webb L, Daley J, Spathis GS. Hyponatraemia and moduretic-grand mal seizures: A review. *J R Soc Med* 1989; 82: 479-483.
8. 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.
9. Dyckner T, Wester PO. Effects of magnesium infusions in diuretic induced hyponatraemia. *Lancet* 1981; 1(8220): 585-586.
10. Shavit E, Sherer Y. Hyponatremia induced by amiodarone therapy. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 564-565.
11. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatremia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 231-237.
12. Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 12-15.
14. Catalano MC, Catalano G, Kanfer SN, et al. The effect of sertraline on routine blood chemistry values. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 267-270.
15. Roxanas M, Hibbert E, Field M. Venlafaxine hyponatraemia: incidence, mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 411-418.
16. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 327-332.
17. Jessani M, Montgomery J, Fedde JD, et al. Lack of association between antipsychotics and hyponatremia in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 83: 307-309.
18. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, et al. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35: 181-188.
19. Glauser TA. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Pharma-*

cotherapy 2001; 21: 904-919.

20. Dong X, Leppik IE, White J, et al. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65: 1976-1978.

21. Isojarvi JI, Huuskonen UE, Pakarinen AJ, et al. The regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 2001; 42: 741-745.

22. Hirokawa CA, Gray DR. Chlorpropamide-induced hyponatremia in the veteran population. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1243-1244.

23. Moses AM, Howanitz J, Miller M. Diuretic action of three sulfonylurea drugs. *Ann Intern Med* 1973; 78: 541-544.

24. Berker D, Aydin Y, Arduc A, Ustun I, Ergun B, Guler S. Severe hyponatremia due to rosiglitazone use in an elderly woman with diabetes mellitus: a rare cause of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocr Pract* 2008; 14: 1017-1019.

25. Gin H, Lars I, Beauvieux JM, Morlat P, Aubertin J. Hyponatremia induced by biguanides. Case report. *Presse Med* 1988; 17: 591.

26. Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, et al. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 164-171.

27. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: Critical review. *Clin Nephrol* 2007; 68: 65-72.

28. Raskind MA, Orenstein H, Christopher TG. Acute psychosis, increased water ingestion, and inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 907-910.

29. Illowsky BP, Kirch DG. Polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 675-683.

30. Rao KJ, Miller M, Moses A. Water intoxication and thioridazine (Mellaril). *Ann Intern Med* 1975; 82:61.

31. Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 1996; 4: 341-350.

32. Giaccone G, Donadio M, Ferrati P, et al. Disorders of serum electrolytes and renal function in patients treated with cis-platinum on an outpatient basis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 433-437.

33. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985; 145: 548-549.

34. Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS. The "ecstasy" hangover: hy-

ponatremia due to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Urban Health* 2002; 79: 549-555.

35. Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, et al. Low-dose MDMA (“ecstasy”) induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998; 351: 1784.

36. Izzedine H, Fardet L, Launay-Vacher V, Dorent R, Petitclerc T, Deray G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: Case report and review of the literature. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 503-507.

37. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, et al. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002; 51: 613-620.

38. Petersson I. Water intoxication associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Acta Med Scand* 1987; 221: 221-228.

39. Page AJ, Reid SA, Speedy DB, Mulligan GP, Thompson J. Exercise-associated hyponatremia, renal function, and non-steroidal anti-inflammatory drug use in an ultraendurance mountain run. *Clin J Sport Med* 2007; 17: 43-48.

40. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352: 1550-1556.

41. Ellison DH, Berl T. Clinical practice: the syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-2072.

42. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ, Moise D, et al. Hyponatraemia associated with psychotropic medications: a review of the literature and spontaneous reports. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002; 21: 17-29.

43. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of selective serotonin reuptake inhibitors: A review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996; 155: 519-527.

44. Smith PE. The UK Oxcarbazepine advisory board. Clinical recommendations for oxcarbazepine. *Seizure* 2001; 10: 87-91.

45. Escuro RS, Adelstein DJ, Carter SG. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone after infusional vincristine. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 643-644.

46. Hartung TK, Schofield E, Short AI, et al. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”) ingestion. *QJM* 2002; 95: 431-437.

47. Sue YM, Lee YL, Huang JJ. Acute hyponatremia, seizure, and

rhabdomyolysis after ecstasy use. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 931-932.

48. Berl, Schrier RW. Disorders of water metabolism. In: Schrier RW. ed. *Renal and electrolyte disorders*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 1-63.

49. Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci* 2004; 327: 109-111.

50. Bez Y, Aktolga S, Balci M, et al. Citalopram-induced SIADH in a hypertensive patient on salt restricted diet. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 665-667.

51. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, et al. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:143-148.

52. Girault C, Richard JC, Chevron V, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in two elderly women with elevated serum fluoxetine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 93-95.

53. Stedman CA, Begg EJ, Kennedy MA, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype does not predict SSRI (fluoxetine or paroxetine) induced hyponatraemia. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 187-190.

54. Kelly BD, Hillery J. Hyponatremia during carbamazepine therapy in patients with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2001; 45: 2-6.

55. Kanbay M, Alkis M, Turgut F, et al. Hyponatremia due to an additive effect of carbamazepine and clarithromycin. *South Med J* 2007; 100: 222.

56. Holtmann M, Krause M, Opp J, et al. Oxcarbazepine-induced hyponatremia and the regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine in children. *Neuropediatrics* 2002; 33: 298-300.

57. Hammond IW, Ferguson JA, Kwong K, et al. Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone reported with the use of Vincristine: an over-representation of Asians? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 229-234.

58. Siniscalchi A, Mancuso F, Scornaienghi D, et al. Acute encephalopathy induced by oxcarbazepine and furosemide. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 509-510.



59. Parr MJ, Low HM, Botterill P. Hyponatraemia and death after "ecstasy" ingestion. *Med J Aust* 1997; 166: 136-137.
60. Harlow PJ, DeClerck YA, Shore NA, et al. A fatal case of inappropriate ADH secretion induced by cyclophosphamide therapy. *Cancer* 1979; 44: 896-898.
61. Kloster R, Borresen HC, Hoff-Olsen P. Sudden death in two patients with epilepsy and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Seizure* 1998; 7: 419-420.
62. Walter KA. Conivaptan: new treatment for hyponatremia. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1385-1395.
63. Raphael K, Tokeshi J. Hyponatremia associated with sertraline and fluoxetine: a case report. *Hawaii Med J* 2002; 61: 46-47.
64. Meynaar IA, Peeters AJ, Mulder AH, et al. Syndrome of inappropriate ADH secretion attributed to the serotonin re-uptake inhibitors, venlafaxine and paroxetine. *Neth J Med* 1997; 50: 243-245.
65. Bavbek N, Kargili A, Akcay A, et al.: Recurrent hyponatremia associated with citalopram and mirtazapine. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: e61-e62.
66. Barclay TS, Lee AJ. Citalopram-associated SIADH. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1558-1563.
67. Liskin B, Walsh BT, Roose SP, et al. Imipramine-induced inappropriate ADH secretion. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 146-147.
68. Blass DM, Pearson VE. SIADH with multiple antidepressants in a geriatric patient. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 448-449.
69. Mitsch RA, Lee AK. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with imipramine. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 787-789.
70. Husband C, Mai FM, Carruthers G. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone in a patient treated with haloperidol. *Can J Psychiatry* 1981; 26: 196-197.
71. Collins A, Anderson J. SIADH induced by two atypical antipsychotics. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 282-283.
72. Ogilvie AD, Croy MF. Clozapine and hyponatraemia. *Lancet* 1992; 340: 672.
73. Canuso CM, Goldman MB. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 86-90.

74. Borusiak P, Korn-Merker E, Holert N, et al. Hyponatremia induced by oxcarbazepine in children. *Epilepsy Res* 1998; 30: 241-246.

75. Robertson GL. Disorders of the neurohypophysis. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York, NY, McGraw-Hill Companies Inc, 2005: 2097-2104.

76. Boutros NN, Guerra BM, Votolato NA, et al. Carbamazepine-induced hyponatremia resolved with doxycycline. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 377-378.

77. Jeffery J, Ayling RM, McGonigle RJ. Successful rescue of severe hypernatraemia (196 mmol/L) by treatment with hypotonic fluid. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 491-494.

78. DeWardener HE, Herxheimer A. The effect of a high water intake on the kidney's ability to concentrate the urine in man. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 980-987.

79. Salata R, Klein I. Effects of lithium on the endocrine system: a review. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 130-136.

80. Khanna A. Acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2006; 26: 244-248.

81. Nguyen MK, Nielsen S, Kurtz I. Molecular pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 9-17.

81. Levi M, Peterson L, Berl T. Mechanism of concentrating defect in hypercalcemia. Role of polydipsia and prostaglandins. *Kidney Int* 1983; 23: 489-497.

82. Miller PD, Linas SL, Schrier RW. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA* 1980; 243: 2513-2515.

83. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, et al. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1978; 298: 173-177.

84. Kim SW, Yeum CH, Kim S, et al. Amphotericin B decreases adenylcyclase activity and aquaporin-2 expression in rat kidney. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 243-249.

85. Barbour GL, Straub KD, O'Neal BL, et al. Vasopressin-resistant nephrogenic diabetes insipidus. A result of amphotericin B therapy. *Arch Intern Med* 1979; 139: 86-88.

86. Spath-Schwalbe E, Koschuth A, Dietzmann A, et al. Successful use of liposomal amphotericin B in a case of amphotericin B-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 680-681.
87. Mills W, Chopra R, Linch DC, et al. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 1994; 86: 754-760.
88. Masson EA, Rhodes JM. Mesalazine associated nephrogenic diabetes insipidus presenting as weight loss. *Gut* 1992; 33:563-564.
89. Quinn BP, Wall BM. Nephrogenic diabetes insipidus and tubulointerstitial nephritis during continuous therapy with rifampin. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 217-220.
90. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 449-456.
91. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 626-637.
92. Navarro JF, Quereda C, Gallego N, et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 431-434.
93. Usalan C, Altun B, Ulusoy S, et al. Hypernatraemia and polyuria due to high-dose colchicine in a suicidal patient. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1556-1557.
94. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-1331.
95. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112.
96. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003; 107: 2690-2696.
97. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371: 1624-1632.
98. Kocer E, Alcelik A, Canan F. Olanzapine intoxication-related transient diabetes insipidus. *Ren Fail* 2011; 33:842-843.

99. Sordillo P, Sagransky DM, Mercado RM, et al. Carbamazepine induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Reversal by concomitant phenytoin therapy. *Arch Intern Med* 1978; 138: 299-301.

100. Luscher TF, Siegenthaler-Zuber G, Kuhlmann U. Severe hypernatremic coma due to diphenylhydantoin intoxication. *Clin Nephrol* 1983; 20: 268-269.

101. Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, et al. Acid-base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 274-281.

102. Lamminpaa A, Vilksa J. Acid-base balance in alcohol users seen in an emergency room. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33: 482-485.

103. Rauchenzauner M, Kountchev J, Ulmer H, et al. Disturbances of electrolytes and blood chemistry in acute alcohol intoxication. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 83-91.

104. Sterns RH. Renal function and disorders of water and sodium balance. In: Dale DC, Federman DD. eds. *Scientific American Medicine*. New York, NY, WebMD Inc, 2003: 1874-1890.

105. Rose BD, Post TW. Hyperosmolal states-hypernatremia. In: Rose BD, Post TW: eds. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5<sup>th</sup> ed. New York, NY, McGraw-Hill Companies Inc, 2001: 746-793.

106. Bowen RC, Grof P, Grof E. Less frequent lithium administration and lower urine volume. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 189-192.

107. Earley LE, Orloff J. The mechanism of antidiuretics associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes insipidus. *J Clin Invest* 1961; 41: 1988-1997.

108. Finch CK, Kelley KW, Williams RB. Treatment of lithium-induced diabetes insipidus with amiloride. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 546-550.

109. Farese RV Jr, Schambelan M, Hollander H, et al. Nephrogenic diabetes insipidus associated with foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 955-956.

110. Martinez EJ, Sinnott JT, Rodriguez-Paz G, et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus treated with indomethacin. *South Med J* 1993; 86: 971-973.

111. Weinstock RS, Moses AM. Desmopressin and indomethacin therapy for nephrogenic diabetes insipidus in patients receiving lithium carbonate. *South Med J* 1990; 83: 1475-1477.

112. Feeney JG. Water intoxication and oxytocin. Br Med J 1982; 285: 243.

113. Liberopoulos E, Alexandridis G, Christidis D, Elisaf M. SIADH and hyponatremia with theophylline. Ann Pharmacother 2002; 36: 1180-1182.

114. Mori H, Kuroda Y, Imamura S, et al. Hyponatremia and/or hyperkalemia in patients treated with the standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. Intern Med 2003; 42:665-669.

115. Nanji AA, Lauener RW. Lactulose-induced hypernatremia. Drug Intell Clin Pharm 1984; 18: 70-71.

116. Allerton JP, Strom JA. Hypernatremia due to repeated doses of charcoal-sorbitol. Am J Kidney Dis 1991; 17: 581-584.

117. Liamis G, Tsimihodimos V, Doumas M, et al. Clinical and laboratory characteristics of hypernatraemia in an internal medicine clinic. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 136-143.

## Ερωτήσεις

**1. Στη θεραπεία του DI μετά από χορήγηση λιθίου ποιο από τα παρακάτω δεν έχει θέση (ένα σωστό):**

- α) Διακοπή του λιθίου;
- β) Χορήγηση δεμεκλοκυκλίνης;
- γ) Χορήγηση ινδομεθακίνης;
- δ) Χορήγηση αμιλοριδής;

**2. Ποιο από τα παρακάτω φάρμακα δεν προκαλεί άποιο διαβήτη (ένα σωστό):**

- α) Τολβαπτάνη;
- β) Αμφοτερικίνη;
- γ) MDMA («έκσταση»);
- δ) Ολανζαπίνη;

**3. Το SIADH από φάρμακα μπορεί να οφείλεται σε (ένα σωστό):**

- α) Αυξημένη κεντρική παραγωγή ADH;
- β) Ισχυροποίηση της δράσης της ενδογενούς ADH στο μυελό του νεφρού;
- γ) Επαναρρύθμιση του ωσμωστάτη χαμηλώνοντας το όριο για την έκκριση της ADH;

δ) Όλα τα παραπάνω;

**4. Η κοτριμοξαζόλη μπορεί να προκαλέσει (ένα σωστό):**

- α) Άπιοιο διαβήτη;
- β) Υποκαλιαιμία και υπονατριαιμία;
- γ) Υπερκαλιαιμία και υπονατριαιμία;
- δ) Υπερκαλιαιμία και υπερνατριαιμία;

**5. Η ωκυτοκίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόκληση του τοκετού μπορεί να προκαλέσει (ένα σωστό):**

- α) Υπονατριαιμία, ιδιαίτερα όταν χορηγείται με δεξτρόζη;
- β) Υπογκαιμία λόγω άπιοιου διαβήτη;
- γ) Υπερνατριαιμία λόγω άπιοιου διαβήτη;
- δ) Υπογκαιμία και υπερνατριαιμία;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. γ
- 3. δ
- 4. γ
- 5. α

## Ο πνιγμός και οι διαταραχές του ύδατος και του νατρίου

**Ευστράτιος Κασιμάτης**

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφ. Κλιν. ΑΠΘ,  
«Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

### **Κύρια σημεία**

- Ο πνιγμός ορίζεται ως η διαδικασία που οδηγεί σε αναπνευστική διαταραχή, στα πλαίσια βύθισης σε υγρό. Χαρακτηριστικό του πνιγμού είναι η επαφή του υγρού στοιχείου με τον αέρα των αεραγωγών του θύματος του ατυχήματος

- Ο πνιγμός αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες ατυχημάτων σε Παγκόσμιο επίπεδο και χαρακτηρίζεται από σημαντική θνητότητα και νοσηρότητα. Τόσο η συχνότητα των σχετικών συμβαμάτων, όσο και η έκβασή τους, μπορεί να βελτιωθούν με συστηματική εκπαίδευση, εξειδικευμένη προνοσοκομειακή αντιμετώπιση και νοσηλεία σε οργανωμένες μονάδες επειγόντων περιστατικών και εντατικής θεραπείας

- Η παθοφυσιολογία του πνιγμού εξαρτάται από την τονικότητα του υγρού, τη θερμοκρασία του και την ποσότητα που το θύμα εισρόφησε ή κατάπιε στην προσπάθειά του να τον αποφύγει. Σημαντικό ρόλο στη σχετική παθοφυσιολογία έχουν οι διαταραχές του  $H_2O$  και του  $Na^+$ . Ανεξάρτητα ωστόσο από τις ιδιαίτερες συνθήκες, κοινά χαρακτηριστικά του πνιγμού είναι η εκδήλωση πνευμονικού οιδήματος, η υποξία και η υποθερμία

- Οι διαταραχές της συγκέντρωσης του  $Na^+$ , σ' όσους τουλάχιστον επιβιώνουν αρχικά του πνιγμού, είναι συνήθως ήπιες και σπάνια καθορίζουν την κλινική εικόνα και τις θεραπευτικές προτεραιότητες

### **1. Εισαγωγή**

Ο πνιγμός αποτελεί, Παγκοσμίως, μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου από ατυχήματα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), τα θύματα πνιγμού υπολογίζονται σε πάνω από 450.000 ετησίως, με πάνω από το 50% από αυτά να είναι παιδιά κάτω των 14 ετών<sup>(1)</sup>. Τα δεδομένα αυτά αντιστοιχούν σε μέσο δείκτη θνησιμότητας από πνιγμό 7,4 ανά πληθυσμό 100.000 κατοίκων και ο δείκτης αυτός διαφοροποιείται από 13,1 σε χώρες της Αφρικής, έως 1,24 στις ΗΠΑ, ανάλογα με τα διαθέσιμα επίπεδα οργανωμένης προνοσοκομειακής παρέμβασης και εξειδικευ-

μένης νοσοκομειακής αντιμετώπισης των θυμάτων. Σε κάθε περιστατικό θανάτου από πνιγμό αντιστοιχούν τουλάχιστον άλλα 13 περιστατικά που επιβιώνουν του ατυχήματος. Προδιαθεσικοί παράγοντες για πνιγμό είναι το άρρεν φύλο, ηλικία κάτω των 14 ετών, η έκθεση σε υδατικό περιβάλλον απουσία επιτήρησης, χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και κατανάλωση αλκοόλ, ενώ και ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως η επιληψία, αυξάνουν κατά πολύ τον κίνδυνο πνιγμού όταν εκδηλώνονται σε υδάτινες δραστηριότητες<sup>(2)</sup>.

## 2. Ορισμός - Βασικές αρχές

Ο κλασικός ορισμός του πνιγμού αναφέρονταν σε ασφυξία και θάνατο, ως αποτέλεσμα της πλήρωσης των πνευμόνων με νερό ή άλλο υγρό, έτσι ώστε να καθίσταται αδύνατη η φυσιολογική ανταλλαγή των αερίων. Ο ορισμός αυτός δεν κάλυπτε την παρατήρηση ότι πνιγμός μπορεί να επέλθει χωρίς οι πνεύμονες του θύματος να είναι πλήρεις υγρού, καθώς και το γεγονός ότι ο πνιγμός δεν είναι πάντοτε θανατηφόρος. Έτσι, τη 10ετία του '70, εισήχθησαν νέοι όροι για να καλύψουν τις παραπάνω περιπτώσεις, όπως πνιγμός χωρίς ιδιαίτερη εισρόφηση υγρού (dry drowning) ή με επιβίωση 24 τουλάχιστον ώρες μετά το ατύχημα (near drowning). Τα σχετικά προβλήματα καταγραφής των υποπεριπτώσεων πνιγμού οδήγησαν σε αναθεώρηση του ορισμού του, το 2002, η οποία υιοθετήθηκε και από τον ΠΟΥ. Έτσι, σύμφωνα με τον σύγχρονο ορισμό του, πνιγμός είναι η διαδικασία που οδηγεί σε αναπνευστική διαταραχή, ως αποτέλεσμα καταβύθισης (submersion)/εμβάπτισης (immersion) σε υγρό<sup>(3)</sup>.

Η διαδικασία του πνιγμού μπορεί, σε γενικές γραμμές, να περιγραφεί ως εξής: Αρχικά, η είσοδος των αεραγωγών έρχεται σε επαφή με το υγρό και η πρώτη αντίδραση του ανθρώπου που αντιμετωπίζει τον κίνδυνο του πνιγμού είναι να κρατήσει την ανάσα του και να απομακρύνει το υγρό, πολλές φορές καταπίνοντας το. Η παρουσία του υγρού στην είσοδο των αεραγωγών μπορεί να επιπλακεί από λαρυγγόσπασμο, ο οποίος σύντομα οδηγεί σε υποξία, υπερκαπνία και μεταβολική οξέωση, ενώ το θύμα συνεχίζει να καταπίνει ποσότητες του υγρού. Όταν η υποξία επιταθεί, ο λαρυγγόσπασμος λύεται και ακολουθεί εισρόφηση του υγρού με τις αναπνευστικές κινήσεις και επαφή του με τις πνευμονικές κυψελίδες<sup>(2,4)</sup>. Η σύσταση και ιδιαίτερα η τονικότητα του υγρού, η ποσότητα που εισροφάται και καταπί-



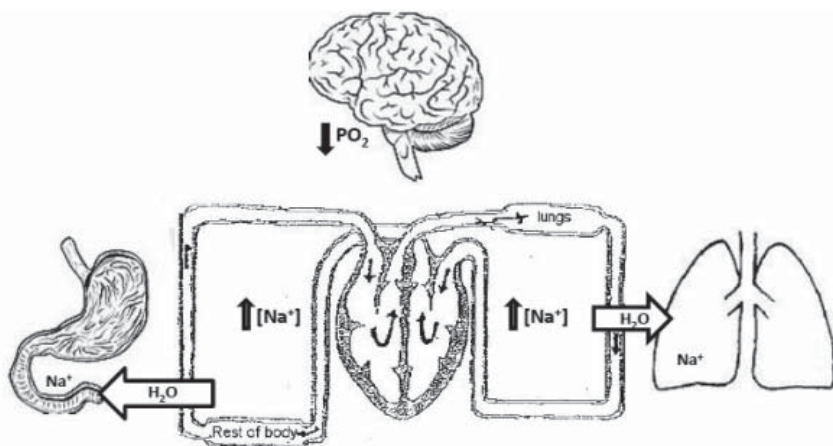
νεται, η θερμοκρασία του υγρού όπου συμβαίνει το ατύχημα και η προϋπάρχουσα κατάσταση υγείας του θύματος ποικίλλουν σε κάθε περίπτωση. Ανεξάρτητα από τις παραπάνω παραμέτρους, κοινό χαρακτηριστικό της παθοφυσιολογίας του πνιγμού είναι η εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος και η υποξία που συνδέεται με την ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος και καθορίζει τη νευρολογική πρόγνωση των θυμάτων.

### 3. Πνιγμός σε θαλασσινό νερό

Το θαλασσινό νερό συνήθως ισοδυναμεί, ως προς την τονικότητα, με διάλυμα NaCl 3% και σε κάθε περίπτωση είναι υπέρτονο ως προς το πλάσμα. Όταν επομένως εισέλθει στις κυψελίδες αναπτύσσεται, στο επίπεδο των κυψελιδικών τριχοειδικών μεμβρανών, μία σημαντική διαφορά ωσμωτικότητας που προκαλεί τη μετακίνηση  $H_2O$  από τα τριχοειδή και τη συγκέντρωσή του στις κυψελίδες, με αποτέλεσμα την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος (**Εικ. 1**). Παρά το γεγονός ότι η είσοδος θαλασσινού νερού στις κυψελίδες δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τον επιφανειοδραστικό παράγοντα των πνευμόνων (surfactant), η πλήρωση του χώρου των κυψελίδων με υγρό με παράλληλη διατήρηση της αιμάτωσής τους προκαλεί προφανή διαταραχή της σχέσης αερισμού προς αιμάτωση, με συνοδό ελάττωση της πνευμονικής ευενδοτότητας (compliance). Οι διαταραχές αυτές προκαλούν αύξηση της κυψελιδο-αρτηριακής διαφοράς οξυγόνου  $[P(A-a)O_2]$ , υποξυγοναιμία και σε ορισμένες περιπτώσεις υπερκαπνία<sup>(2,5)</sup>. Η προκαλούμενη υποξία είναι υπεύθυνη για τις επιπτώσεις του πνιγμού στις εγκεφαλικές λειτουργίες, ενώ σε συνδυασμό με τη γαλακτική μεταβολική οξέωση, που τη συνοδεύει, επηρεάζουν δυσμενώς και την καρδιακή λειτουργία, με σοβαρότερη επιπλοκή την καρδιακή ασυστολία, που χρήζει άμεσης ανάταξης. Η ωσμωτική μετακίνηση  $H_2O$  από τα τριχοειδή προκαλεί αιμοσυμπύκνωση και υπερνατριαιμία, ενώ η βλάβη στο επίπεδο των κυψελιδικών τριχοειδών οδηγεί στην εξαγγείωση και λευκωματίνης, επιτείνοντας την υπογκαιμία<sup>(5)</sup>. Μολονότι εισρόφηση υπέρτονου  $H_2O$  σε ποσότητα 2 ml/kgΣΒ είναι ικανή να προκαλέσει διαταραχές στην οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος, αντίστοιχη χορήγηση, σε πειραματική μελέτη σε σκύλους, έως και 20 ml/kgΣΒ δεν προκάλεσε σημαντική υπερνατριαιμία<sup>(6)</sup>. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι η διαταραχή της συγκέντρωσης του  $Na^+$  δεν είναι εκσημασμένη, τουλάχιστον στις περιπτώσεις των πνιγμών όπου τα

θύματα επιβίωσαν της εισρόφησης, χωρίς να έχουν καταπιεί μεγάλες ποσότητες θαλασσινού νερού.

Θαλασσινό νερό που εισέρχεται στο έντερο, μετά από κατάποσή του, προκαλεί αύξηση της ωσμωτικότητας του περιεχομένου του. Έτσι, προκαλείται μετακίνηση  $H_2O$ , διαμέσου του εντερικού βλεννογόνου, από τον ενδαγγειακό χώρο στο έντερο, με αποτέλεσμα ωσμωτική διάρροια, υπερνατριαιμία και υπογκαιμία (Εικ. 1). Αν η ποσότητα του θαλασσινού νερού που έχει καταποθεί είναι σημαντική, ενώ η αντίστοιχη ποσότητα που έχει εισροφηθεί είναι μικρή, μπορεί η υπερνατριαιμία και η υπογκαιμία να αποτελούν τα προέχοντα προς αντιμετώπιση προβλήματα, με τιμές  $Na^+$  να αναφέρονται έως και 175 mEq/L, στη σχετική βιβλιογραφία<sup>(7)</sup>.



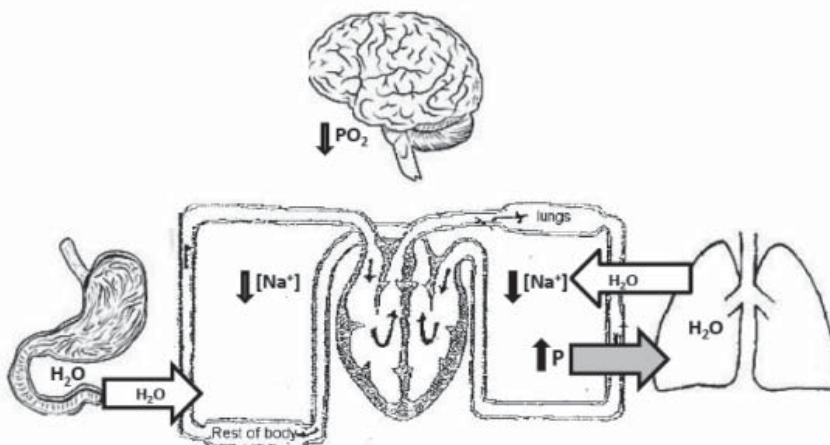
**Εικόνα 1:** Διαταραχές ύδατος και νατρίου σε πνιγμό σε θαλασσινό νερό

Η θερμοκρασία του νερού της θάλασσας μπορεί να είναι σημαντικά χαμηλότερη από αυτή του σώματος και η προκαλούμενη υποθερμία αποτελεί έναν παράγοντα που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην παθοφυσιολογία του πνιγμού και στη θεραπευτική του αντιμετώπιση. Η υποθερμία μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής μαρμαρυγής. Αντίθετα, ασκεί προστατευτική επίδραση στον εγκέφαλο, όσον αφορά τις βλάβες από την ισχαιμία, καθώς η ηλεκτρική και μεταβολική δραστηριότητα του εγκεφάλου ελαττώνεται ανάλογα με τη μείωση της θερμοκρασίας του σώματος<sup>(4)</sup>. Η υποθερμία, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, προκαλεί εξαγγείωση υγρών στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας. Η σχετική αύξηση του αιματοκρίτη δεν συνοδεύεται από

αντίστοιχη αύξηση των λευκωμάτων, γεγονός που υποδηλώνει την απώλεια και πρωτεϊνών του πλάσματος στο διάμεσο χώρο<sup>(8)</sup>.

#### 4. Πνιγμός σε γλυκό νερό

Το γλυκό νερό είναι υπότονο σε σχέση με το πλάσμα και σε εισρόφησή του απορροφάται γρήγορα από τα τριχοειδή των κυψελίδων. Μετά από εισρόφηση υπότονου υγρού σε πειραματόζωα, το βάρος των πνευμόνων τους δεν αυξήθηκε, ενδεικτικό ταχείας μετακίνησης του H<sub>2</sub>O από τους πνεύμονες. Σε νεκροτομές θυμάτων πνιγμού, η ωσμωτικότητα και η τονικότητα του αίματος στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες μετρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερες ως προς τις αντίστοιχες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, σε σχέση με ομάδα ελέγχου<sup>(9)</sup>. Η απορρόφηση επομένως σημαντικής ποσότητας H<sub>2</sub>O από τους πνεύμονες και το πεπτικό οδηγεί σε παροδική αύξηση του όγκου του πλάσματος, με ελάττωση της τονικότητάς του (**Εικ. 2**). Η εισρόφηση γλυκού νερού προκαλεί άμεση αδρανοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα των πνευμόνων, γεγονός που προκαλεί αστάθεια στις κυψελίδες, με εμφάνιση ατελεκτασιών. Η διαπερατότητα των κυψελίδων σε υγρά αυξάνει και σε συνδυασμό με την αυξημένη υδροστατική πίεση, από την αύξηση του όγκου πλάσματος που προηγήθηκε, εκδηλώνεται πνευμονικό οίδημα με μετακίνηση υγρού από τα τριχοειδή στις κυψελίδες (**Εικ. 2**). Ο συνδυασμός της απώλειας του επιφανειοδραστικού παράγοντα, της παρουσίας υγρού στις κυψελίδες και των ατελεκτασιών οδηγεί σε διαταραχές της σχέσης αιμάτωσης προς αερισμό, της ευενδοτότητας και της κυψελιδο-αρτηριακής διαφοράς οξυγόνου, ανάλογες με αυτές που περιγράφηκαν στον πνιγμό με θαλασσινό νερό<sup>(2,4,5)</sup>. Η υποξυγοναιμία και η ιστική υποξία είναι και στην περίπτωση αυτή υπεύθυνες για τις επικίνδυνες επιπλοκές του πνιγμού, ενώ η υπονατριαιμία δεν αποτελεί σταθερό εργαστηριακό εύρημα, ούτε είναι σημαντικού βαθμού, στις περιπτώσεις τουλάχιστον που τα θύματα επιβίωσαν αρχικά του πνιγμού. Το εγκεφαλικό οίδημα, όταν παρατηρείται, αποδίδεται κυρίως στην υποξία του εγκεφάλου και όχι σε υπονατριαιμία. Και στην περίπτωση του πνιγμού σε γλυκό νερό η παράμετρος της υποθερμίας θα πρέπει πάντοτε να εκτιμάται.



**Εικόνα 2:** Διαταραχές  $H_2O$  και  $Na^+$  σε πνιγμό σε γλυκό νερό ( $P$ =υδροστατική πίεση)

#### 4. Πνιγμός σε νερό με ιδιαίτερη σύσταση

Σε ορισμένες περιπτώσεις, κλειστά σχετικά υδάτινα οικοσυστήματα, όπως λίμνες, χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα υψηλή συγκέντρωση αλάτων που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε άλατα  $Na^+$ . Χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αποτελεί η Νεκρά Θάλασσα, όπου έχουν καταγραφεί περιπτώσεις εισρόφησης και κατάποσης των νερών της. Εξαιτίας της ιδιαίτερης σύστασης των υδάτων αυτών, τα συμπτώματα και η κλινικοεργαστηριακή εικόνα των θυμάτων σχετικών πνιγμών διαφοροποιούνται σε σχέση με όσα έχουν περιγραφεί παραπάνω. Έτσι, σε περίπτωση κατάποσης νερού στη Νεκρά Θάλασσα, αναφέρεται άμεσα έντονη επιγαστραλγία, εξαιτίας χημικής βλάβης του πεπτικού βλεννογόνου, που οδηγεί σε απορρόφηση μεγάλης ποσότητας  $Mg^{2+}$ . Η προκαλούμενη υπερμαγνησισαιμία χαρακτηρίζεται νευρολογικά από καταστολή και δευτεροπαθώς οδηγεί και σε υπερασβεστιαμία, εξαιτίας της ανταλλαγής του  $Mg^{2+}$ , στα οστά, με  $Ca^{2+}$ <sup>(5)</sup>. Πηγές, γύρω από τις οποίες λειτουργούν ιαματικά λουτρά, μπορεί επίσης να περιέχουν συγκεκριμένα άλατα σε ασυνήθιστα υψηλή συγκέντρωση. Σε περίπτωση πνιγμού σε τέτοια λουτρά, πέρα των όσων αναμένονται από την υψηλή τονικότητα του υγρού, μπορεί να παρουσιαστούν και ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα, όπως αυτό της υπερασβεστιαμίας, που ερμηνεύονται πλήρως μόνο μετά από χημική ανάλυση των σχετικών υδάτων<sup>(10)</sup>.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Peden MM, McGee K. The epidemiology of drowning worldwide. *Inj Control Saf Promot* 2003; 10(4): 195-199.
2. Layon AJ, Modell JH. Drowning: Update 2009. *Anesthesiology* 2009; 110(6): 1390-1401.
3. Idris AH, Berg RA, Bierens J, et al. American Heart Association. Recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning: the "Utstein style". *Circulation* 2003; 108(20): 2565-2574.
4. Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ, Orłowski JP. Drowning. *N Engl J Med* 2012; 366(22): 2102-2110.
5. Yagil R, Etzion Z, Oren A. The physiology of drowning. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 1983; 74(2): 189-193.
6. Modell JH, Moya F, Newby EJ, Ruiz BC, Showers AV. The effects of fluid volume in seawater drowning. *Ann Intern Med* 1967; 67(1): 68-80.
7. Ellis RJ. Severe hypernatremia from sea water ingestion during near-drowning in a hurricane. *West J Med* 1997; 167(6): 430-433.
8. Bierens J. *Handbook on drowning 2006*: p.p. 514-519
9. Rammer L, Gerdin B. Dilution of blood in fresh water drowning. Post-mortem determination of osmolarity and electrolytes in blood, cerebrospinal fluid and vitreous humor. *Forensic Sci* 1976; 8(3): 229-234
10. Matsumoto R, Yamada G, Amano A, et al. Hypercalcemic crisis resulting from near drowning in an indoor public bath. *Am J Case Rep* 2013; 14: 210-212

## Ερωτήσεις

**1. Το θαλασσινό νερό περιέχει NaCl σε συγκέντρωση ισοδύναμη με διάλυμα NaCl:**

α) 0,9%;

β) 1,5%;

γ) 3%;

δ) 5%;

**2. Ο πνιγμός σε θαλασσινό νερό, με σύγχρονη κατάποση  $H_2O$ , μπορεί να προκαλέσει:**

- α) Εγκεφαλικό οίδημα λόγω διαταραχών ύδατος και  $Na^+$ ;
- β) Συρρίκνωση του εξωκυττάριου όγκου εξαιτίας ωσμωτικών διαρροιών;
- γ) Εξάλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα των πνευμόνων;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**3. Ο πνιγμός σε ποτάμι μπορεί να προκαλέσει πνευμονική βλάβη με τον εξής μηχανισμό:**

- α) Εξάλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα των πνευμόνων;
- β) Διαταραχές της σχέσης αιμάτωσης/αερισμού στις κυψελίδες;
- γ) Πνευμονικό οίδημα εξαιτίας μετακίνησης υγρών από τα αγγεία στις κυψελίδες και στο διάμεσο ιστό;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**4. Η υποθερμία, που συχνά συνοδεύει τον πνιγμό, μπορεί να προκαλέσει:**

- α) Εξαγγείωση υγρών προς το διάμεσο χώρο;
- β) Προστασία της καρδιάς από αρρυθμίες;
- γ) Εγκεφαλικό οίδημα;
- δ) Ελάττωση του αιματοκρίτη;

**5. Σε θύματα πνιγμού που επιβίωσαν οι διαταραχές της συγκέντρωσης του  $Na^+$  είναι:**

- α) Συχνές και εκσημασμένες;
- β) Σχετικά σπάνιες και ήπιες;
- γ) Συνοδεύονται συχνά από υπερασβεστιαμία;
- δ) Συνοδεύονται συχνά από υπερφωσφαταιμία;

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. β
- 3. δ
- 4. α
- 5. β

## Ποιος είναι ο καταλληλότερος ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας - Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας

**Ελευθεριάδης Θεόδωρος**

Λέκτορας Νεφρολογία, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Κύρια σημεία**

- Η υπονατριαιμία απαντάται συχνά στη κλινική πράξη και διακρίνεται σε σοβαρή (<120 mEq/L), μέτρια (120-129 mEq/L) και ήπια (130-135 mEq/L), καθώς και σε οξεία ή χρόνια (>48ωρο)

- Επί σοβαρής υπονατριαιμίας η καθυστέρηση ή η μη επιθετικότητα στη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφικά αποτελέσματα εξαιτίας εγκεφαλικού οιδήματος

- Επί σοβαρής και σπανιότερα μέτριας χρόνιας υπονατριαιμίας, η επιθετική γρήγορη διόρθωση μπορεί επίσης να έχει καταστροφικά αποτελέσματα, εξαιτίας του συνδρόμου ωσμωτικής απομυελίνωσης-συνιστώμενος ρυθμός διόρθωσης 4-6 mEq και ποτέ >9 mEq/L στο 1<sup>ο</sup> 24ωρο και ποτέ >18 mEq/L στο πρώτο 48ωρο

- Όταν η διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας υπονατριαιμίας δεν είναι εμφανής, ο ασθενής θα πρέπει να θεωρείται χρόνια υπονατριαιμικός

- Η «ασυμπτωματική» χρόνια υπονατριαιμία χρήζει επίσης θεραπείας διότι δεν είναι και τόσο ασυμπτωματική

- Εκτός από το βαθμό και τη χρονιότητα της υπονατριαιμίας, η αναγνώριση του αιτίου καθορίζει επίσης και τη σωστή αντιμετώπισή της και την αποφυγή σφαλμάτων, όπως λόγω χάρη τη χορήγηση διαλύματος NaCl 0,9% σε ασθενή με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

- Η χρήση των εξισώσεων για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας πρέπει να είναι μόνο ενδεικτική καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιόρθωση με αποτέλεσμα την ωσμωτική απομυελίνωση. Η θεραπεία της υπονατριαιμίας θα πρέπει να βασίζεται στη συνεχή κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς

- Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αντιδιουρητικής ορμόνης είναι νέοι παράγοντες για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας, αλλά η χορήγησή τους υπόκειται σε σοβαρούς περιορισμούς

## 1. Εισαγωγή

Ως υπονατριαιμία ορίζεται το επίπεδο  $\text{Na}^+$  του ορού κάτω από τα 136 mEq/L. Ανάλογα με τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  η υπονατριαιμία χαρακτηρίζεται ως σοβαρή (<120 mEq/L), μέτρια (120-129 mEq/L) και ήπια (130-135 mEq/L).

Η υπονατριαιμία απαντάται συχνά στη κλινική πράξη, καθώς παρατηρείται στο 6-15% των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Ένα επιπλέον 6% θα αναπτύξει υπονατριαιμία κατά την παραμονή του στο νοσοκομείο. Στις μονάδες εντατικής θεραπείας η υπονατριαιμία συναντιέται στο 25%. Ο κίνδυνος θανάτου είναι αυξημένος στους νοσηλευόμενους ασθενείς με υπονατριαιμία (5,9 έναντι 3%), όπως και η ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (5 έναντι 2,8%). Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν παράταση της νοσηλείας τους (από 7,2 σε 8,6 ημέρες) και αυξημένο κόστος νοσηλείας (από 13.560\$ σε 16.500\$).

## 2. Αίτια υπονατριαιμίας

Για τη σωστή αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας και τη αποφυγή σφαλμάτων θα πρέπει να διαγνωστεί και η αιτία της.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι η υπονατριαιμία που οφείλεται σε έξοδο ύδατος από τα κύτταρα εξαιτίας της ύπαρξης μιας ωσμωτικά δραστικής ουσίας στον εξωκυττάριο χώρο (*υπονατριαιμία με αυξημένη ωσμωτικότητα του ορού*), όπως επί σοβαρής υπεργλυκαιμίας ή θεραπείας με μαννιτόλη ή με ανοσοσφαιρίνες (διάλυμα μαλτόζης ή σουκρόζης) δεν προκαλεί εγκεφαλικό οίδημα. Επί υπεργλυκαιμίας και μέχρι το επίπεδο των 400 mg/dl για κάθε αύξηση της γλυκόζης κατά 100 mg/dl η τιμή του  $\text{Na}^+$  θα πρέπει να διορθώνεται κατά 1,6 mEq/L. Σε υψηλότερες τιμές γλυκόζης η διόρθωση είναι ακόμη υψηλότερη, 2-4 mEq/L. Η ουρία δεν είναι ωσμωτικά δραστική, διότι διέρχεται ελεύθερα την κυτταρική μεμβράνη.

Συμπτώματα παρατηρούνται στην *υπονατριαιμία με χαμηλή ωσμωτικότητα ορού*. Συνηθέστερη τέτοια κατάσταση παρατηρείται επί *υπογκαιμίας* με ελεύθερη πρόσβαση του ασθενούς στο νερό. Ύδωρ χάνεται λ.χ. εξαιτίας διάρροιας, εμετών, παγκρεατίτιδας, ειλεού, εγκαυμάτων, διουρητικών, απώλειας  $\text{Na}^+$  από τους νεφρούς, πρωτοπαθούς ανεπάρκειας των επινεφριδίων. Ακόμη και αν η περιεκτικότητα σε  $\text{Na}^+$  του ύδατος που χάνεται



είναι χαμηλότερη από αυτή του ορού, επειδή η αντικατάσταση γίνεται με νερό επέρχεται υπονατριαιμία. Δηλαδή το ολικό ύδωρ είναι ελαττωμένο, αλλά και το ολικό  $\text{Na}^+$  ελαττώνεται ακόμη περισσότερο. Η ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος στην περίπτωση αυτή διεγείρει την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) παρά την χαμηλή ωσμωτικότητα του ορού. Έτσι ελαττώνεται η ικανότητα του νεφρού να αποβάλει ελεύθερο ύδωρ, γεγονός που επιδεινώνει την υπονατριαιμία. Η αντιδιουρητική ορμόνη μαζί με την αγγειοτενσίνη-II, που επίσης αυξάνεται εξαιτίας του ελαττωμένου δραστικού όγκου πλάσματος, διεγείρουν τη δίψα και την πρόσληψη νερού. Διαγνωστικά αν οι απώλειες είναι εξωνεφρικές, τότε το  $\text{Na}^+$  των ούρων θα είναι  $<20-30 \text{ mEq/L}$ , ενώ αν είναι νεφρικές  $>20-30 \text{ mEq/L}$ . Αντίστοιχα η κλασματική απέκκριση  $\text{Na}^+$  ( $\text{FE}_{\text{Na}^+} = [\text{Na}^+_{\text{ούρων}} \times \text{Κρεατινίνη}_{\text{πλάσματος}}] : (\text{Na}^+_{\text{πλάσμα}} \times \text{Κρεατινίνη}_{\text{ούρων}}) \times 100$ ) θα είναι  $<1\%$  και  $>2\%$  και η ωσμωτικότητα των ούρων  $<400 \text{ mOsm/kg}$  και  $>400 \text{ mOsm/kg}$ .

Ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος αλλά με *υπερογκαιμία* που γίνεται αντιληπτή ως οίδημα παρατηρείται επί καρδιακής ανεπάρκειας, κίρρωσης και νεφρωσικού συνδρόμου. Στις περιπτώσεις αυτές το ολικό  $\text{Na}^+$  είναι αυξημένο, καθώς διεγείρεται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αλλά το ολικό ύδωρ αυξάνεται ακόμη περισσότερο εξαιτίας διέγερσης της ADH από την ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος.

Υπερογκαιμία που εκδηλώνεται με τη μορφή οιδήματος παρατηρείται και στην προχωρημένη *νεφρική ανεπάρκεια*. Στην περίπτωση αυτή ο παθογενετικός μηχανισμός διαφέρει. Φυσιολογικά το 60-70% του σπειραματικού υπερδιηθήματος επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και το υπόλοιπο (ισοτονικό) 30-40% προχωρά προς τα τμήματα που είναι σε θέση να κάνουν αραίωση των ούρων, δηλαδή στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Αν υποθεθεί ότι ο GFR είναι  $5 \text{ ml/min}$ , τότε σχηματίζονται μόνο  $7,2 \text{ L}$  υπερδιηθήματος στο σπείραμα και από αυτά μόνο τα  $2,2 \text{ L}$  περνούν στα τμήματα αραίωσης. Ακόμη και αν ο άπω νεφρώνας είναι πλήρως αδιαπέραστος για το ύδωρ μόνο αυτά τα  $2,2 \text{ L}$  μπορούν να αποβληθούν ημερησίως και συνεπώς ακόμη λιγότερο ελεύθερο ύδωρ. Η πρόσληψη νερού σε μεγαλύτερη ποσότητα θα οδηγήσει σε υπερογκαιμία και υπονατριαιμία.

Μία μεγάλη κατηγορία υπονατριαιμίας είναι αυτή όπου υπάρχει κλινικά φυσιολογικός όγκος ύδατος (*ευογκαιμία*) με απουσία οιδημάτων. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να σκεφτεί κανείς την ψυχογενή πολυδιψία,

την υπονατριαιμία από μεθυλενδιοξυμεθαμφεταμίνη (ecstasy), την υπονατριαιμία των μαραθωνοδρόμων, την υπονατριαιμία από υπερβολική κατανάλωση μπύρας ή κακή θρέψη, τον υποθυρεοειδισμό και το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH).

Η ελάχιστη ωσμωτικότητα των ούρων είναι περί τα 50 mOsm/kg. Ο μέσος άνθρωπος θα πρέπει να αποβάλλει 10 mOsm/kgΣΒ ωσμωτικό φορτίο, που αντιστοιχεί σε μία μέση διατροφή. Έτσι ένας άνθρωπος βάρους 60 kg ακόμη και με μέγιστη αραίωση των ούρων δεν μπορεί να παράγει πάνω από  $(60 \times 10) : 50 = 12$  L ούρων. Στην ψυχογενή πολυδιψία το προσλαμβανόμενο νερό μπορεί να είναι περισσότερο, με αποτέλεσμα την υπονατριαιμία. Η υπονατριαιμία από υπερβολική κατανάλωση μπύρας οφείλεται στην πρόσληψη πολλών υγρών και στο μικρό ωσμωτικό φορτίο, καθώς οι ασθενείς αυτοί επίσης υποσιτίζονται. Στην υπονατριαιμία από μεθυλενδιοξυμεθαμφεταμίνη υπάρχει υπερβολική κατανάλωση ύδατος και υπερέκκριση ADH. Στους μαραθωνοδρόμους η υπονατριαιμία επέρχεται οξέως από την ενυδάτωση κατά τη διάρκεια του αγώνα με μεγάλες ποσότητες ύδατος και από την παραγωγή 1-1,5 L ύδατος από τον καταβολισμό του γλυκογόνου και τριγλυκεριδίων. Παράλληλα η έκκριση της ADH είναι αυξημένη. Στον υποθυρεοειδισμό για την υπονατριαιμία έχουν ενοχοποιηθεί η αυξημένη έκκριση της ADH εξαιτίας της μειωμένης καρδιακής παροχής και η ελάττωση του GFR. Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που αμφισβητούν τον υποθυρεοειδισμό ως αίτιο υπονατριαιμίας.

Τέλος στο SIADH η έκκριση της ADH δεν καταστέλλεται από την πτώση της ωσμωτικότητας του ορού, με συνέπεια την ελάττωση απέκκρισης ελεύθερου ύδατος, την αύξηση του ολικού σωματικού ύδατος και την υπονατριαιμία. Τα κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH είναι: α) υπονατριαιμία, ωσμωτικότητα πλάσματος  $< 275$  mOsm/kg, β) ωσμωτικότητα ούρων  $> 100$  mOsm/kg, γ) ευογκαιμία (απουσία  $\text{Na}^+$  ούρων  $< 20-30$  mEq/L, υπότασης, οιδήματος), δ) απουσία υποθυρεοειδισμού, υπολαδοστερινισμού ή νεφρικής νόσου και ε) αυξημένα επίπεδα ADH (85-90%). Σε ότι αφορά τα αίτια του SIADH αυτά είναι: α) νόσοι του ΚΝΣ (όγκοι, τραύμα, έμφρακτο, αιμορραγία, οξεία ψύχωση, φλεγμονή, απομυελινωτική νόσος), β) πνευμονικές νόσοι (όγκοι, λοίμωξη, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, αερισμός με θετική πίεση), γ) φάρμακα που αυξάνουν την έκκριση ADH (αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, οπιοειδή, αντινεοπλασματικά) ή την ευαισθησία του νεφρού στη δράση της (NSAID, ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη,

αντιεπιληπτικά, σουλφονουλορίες) και δ) πόνος, παρατεταμένη άσκηση, μετεγχειρητική περίοδος, ναυτία, HIV και όγκοι.

### 3. Προβλήματα από την υπονατριαιμία ή τη θεραπεία της

Επί ήπιας υπονατριαιμίας ο ασθενής μπορεί να είναι ασυμπτωματικός ή να παρουσιάζει κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, καταβολή, σύγχυση, ανορεξία, κράμπες, ελάτωση των αντανεκλαστικών. Επί μέτριας υπονατριαιμίας κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, καταβολή, σύγχυση, ανορεξία, κράμπες, αδυναμία στήριξης. Επί σοβαρής υπονατριαιμίας τα συμπτώματα γίνονται απειλητικά για τη ζωή και περιλαμβάνουν διέγερση, λήθαργο, επιληπτικούς σπασμούς, εγκελοασμό του εγκεφαλικού στελέχους, καταστολή της αναπνοής και τελικά θάνατο. Ο μηχανισμός πίσω από αυτά τα συμπτώματα συνίσταται στο *εγκεφαλικό οίδημα* που προκαλείται επειδή εισέρχεται ύδωρ στα εγκεφαλικά κύτταρα, καθώς το εξωκυττάριο υγρό γίνεται υπότονο σε σχέση με το ενδοκυττάριο, εξαιτίας της υπονατριαιμίας. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και τα παιδιά, πιθανά λόγω ορμονικών παραγόντων ή μικρότερου όγκου σώματος, παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία. Μετεγχειρητικά οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί γρήγορα να μεταπέσουν από τα ελάχιστα συμπτώματα σε αναπνευστική παύση. Γενικά κατά την μετεγχειρητική περίοδο, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκκριση ADH, η χορήγηση υπότονων υγρών απαγορεύεται.

Τα συμπτώματα είναι απειλητικά για τη ζωή πολύ πιο συχνά αν η υπονατριαιμία είναι σοβαρή και οξεία, δηλαδή επιπέδου  $<120$  mEq/L και διάρκειας λιγότερης από 48 ώρες. Αυτό γιατί ο εγκέφαλος σταδιακά και σε διάστημα δύο ημερών προσαρμόζεται στην υπονατριαιμία. Καθώς αυξάνεται ο όγκος των εγκεφαλικών κυττάρων εξαιτίας αύξησης της υδροστατικής πίεσης, ύδωρ και  $\text{Na}^+$  μετακινούνται από το διάμεσο ιστό στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Μέσα σε λεπτά  $\text{Na}^+$  αποβάλλεται από τα εγκεφαλικά κύτταρα δια της  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$  και των καναλιών  $\text{Na}^+$ . Μετά από ώρες, τασεοϋποδοχείς που ενεργοποιούν το  $\text{Ca}^{2+}$  ανοίγουν τα κανάλια  $\text{K}^+$  και εξέρχεται  $\text{K}^+$ . Αργότερα χάνονται ωσμωτικά δραστικές οργανικές ουσίες, όπως γλουταμίνη, ταυρίνη, και μυοϊνοσιτόλη. Έτσι ο όγκος του εγκεφάλου αποκαθίσταται και το εγκεφαλικό οίδημα προλαμβάνεται.

Παρά το ότι με την προσαρμογή του εγκεφάλου στην υπονατριαιμία προλαμβάνεται το εγκεφαλικό οίδημα και πολλές φορές οι ασθενείς με μέ-

τρια ή ήπια χρόνια υπονατριαιμία φαίνονται ασυμπτωματικοί, μελέτες έδειξαν ότι ακόμη και μία σχετικά ήπια υπονατριαιμία προκαλεί προβλήματα. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σχεδόν 3πλάσιο κίνδυνο για οστεοπόρωση. Καθώς το 1/3 το  $\text{Na}^+$  του οργανισμού βρίσκεται στα οστά, η κινητοποίηση αυτού του  $\text{Na}^+$  στην παρατεταμένη υπονατριαιμία προϋποθέτει οστικό καταβολισμό. Σε πειραματόζωα η υπονατριαιμία 5πλάσιάζει τους οστεοκλάστες. Επίσης η διόρθωση της ήπιας χρόνιας υπονατριαιμίας σταθεροποιεί το βάδισμα και ελαττώνει τις πτώσεις. Τέλος βελτιώνει τις διανοητικές λειτουργίες.

Η προσαρμογή του εγκεφάλου στη χρόνια υπονατριαιμία ευθύνεται για τα προβλήματα που προκαλούνται από την ταχεία διόρθωσή της. Σε μία τέτοια περίπτωση η ταχεία αύξηση της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου υγρού θα προκαλέσει συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων και το *σύνδρομο της ωσμωτικής απομυελίνωσης*. Το σύνδρομο αυτό παλαιότερα ονομάζονταν κεντρική γεφυρική μυελινόλυση, αλλά στην πραγματικότητα η απομυελίνωση δεν περιορίζεται στη γέφυρα ή μπορεί και να μην εντοπίζεται σ' αυτή.

Η παθογένεια του συνδρόμου δεν είναι πλήρως αντιληπτή, αλλά πιθανολογείται ότι η συρρίκνωση των ενδοθηλιακών κυττάρων καταστρέφει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με αποτέλεσμα την είσοδο συμπληρώματος και άλλων κυτταροτοξικών ουσιών από το πλάσμα. Κατά μία άλλη θεωρία η έξοδος ύδατος και η είσοδος  $\text{K}^+$  και  $\text{Na}^+$  πριν την ανανέωση των ωσμωτικά δραστικών οργανικών ουσιών, οδηγούν σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των κατιόντων και κυτταρική βλάβη.

Κλινικά μετά από μία βελτίωση των συμπτωμάτων από τη διόρθωση της υπονατριαιμίας περνούν 2-6 ημέρες για να εκδηλωθεί το σύνδρομο της ωσμωτικής απομυελίνωσης με δυσαρθρία, δυσφαγία, αποπροσανατολισμό, σύγχυση, παραπληγία, τετραπληγία, σπασμούς και κώμα. Οι διαταραχές αυτές είναι μη αναστρέψιμες ή μερικά αναστρέψιμες. Ορισμένοι βαριά πάσχοντες ασθενείς ξυπνούν από το κώμα, αλλά μπορεί να παρουσιάσουν το *locked-in* σύνδρομο κατά το οποίο είναι ξύπνιοι, αλλά δεν μπορούν να κινηθούν ή να επικοινωνήσουν εξαιτίας παράλυσης των γραμμωτών μυών. Η απομυελίνωση απεικονίζεται στην MRI εγκεφάλου, αλλά μπορεί να χρειαστεί να περάσουν έως και 4 εβδομάδες. Συνεπώς δεν μπορεί κανείς να βασιστεί σ' αυτή για να θέσει έγκαιρα τη διάγνωση.

Παράγοντες κινδύνου για το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης είναι:

α) επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού  $<120 \text{ mEq/L}$ . Σε υψηλότερες τιμές  $\text{Na}^+$  έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σε κίρρωτικούς ασθενείς αμέσως μετά τη μεταμόσχευση ήπατος και σε ασθενείς με άπιοιο διαβήτη που διέκοψαν εξαιτίας υπονατριαιμίας τη δεσμοπρεσσίνη, με συνέπεια να γίνουν γρήγορα υπερνατριαιμικοί.

β) η χρονιότητα της υπονατριαιμίας ( $>48$ ωρο). Η ταχεία διόρθωση όταν η υπονατριαιμία συνέβη μέσα σε λίγες ώρες λ.χ. στους μαραθωνοδρόμους δεν αναμένεται να προκαλέσει προβλήματα. Όταν η έναρξη της υπονατριαιμίας δεν μπορεί να καθοριστεί με βεβαιότητα, τότε θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως χρόνια.

γ) η ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας. Γενικά το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης είναι σπάνιο αν η διόρθωση δεν υπερβαίνει τα  $10-12 \text{ mEq/L}$  το πρώτο 24ωρο ή τα  $18 \text{ mEq/L}$  το πρώτο 48ωρο. Εν τούτοις έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις και μετά από διόρθωση κατά  $9 \text{ mEq/L}$  το πρώτο 24ωρο. Συνήθως αύξηση του  $\text{Na}^+$  κατά  $4-6 \text{ mEq/L}$  μέσα σε λίγες ώρες αρκεί για να αναστρέψει τα σοβαρά συμπτώματα της σοβαρής υπονατριαιμίας. Έτσι ο στόχος πρέπει να είναι τα  $4-6 \text{ mEq/L}$  για το πρώτο 24ωρο και οπωσδήποτε  $<9 \text{ mEq/L}$  και

δ) νόσοι του ήπατος, κακή θρέψη και υποκαλιαιμία.

Υπάρχει η εντύπωση ότι η ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας με αιμοκάθαρση δεν προκαλεί το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης. Αυτό είναι λάθος καθώς έχουν περιγραφεί τέτοια περιστατικά. Εν τούτοις στα πλαίσια της νεφρικής ανεπάρκειας η αιμοκάθαρση προκαλεί το σύνδρομο αυτό σπάνια. Ο λόγος είναι ότι αν και η ουρία δεν είναι ωσμωτικά δραστική ουσία, ειδικά σε ότι αφορά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό τον διέρχεται αργά. Έτσι η παράλληλη πτώση της ουρίας με τη διόρθωση της υπονατριαιμίας κατά την αιμοκάθαρση φαίνεται να δρα προστατευτικά.

#### 4. Θεραπευτικά μέτρα έναντι της υπονατριαιμίας

Τα θεραπευτικά μέτρα για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας είναι:

- α) η θεραπεία της υπεύθυνης αιτίας,
- β) ο περιορισμός των υγρών,
- γ) η χορήγηση  $\text{NaCl}$  και
- δ) η χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα της ADH

**Θεραπεία της υπεύθυνης αιτίας** Η θεραπεία θα πρέπει να κατευθύνε-

ται και προς την αιτία της υπονατριαιμίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό σε συνδυασμό με τα γενικά μέτρα μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία διόρθωση και γι' αυτό απαιτείται προσοχή. Αυτός είναι ο λόγος που η χρήση των εξισώσεων που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της διόρθωσης της υπονατριαιμίας κατά τη χορήγηση διαλυμάτων NaCl θα πρέπει να είναι μόνο ενδεικτική και η θεραπεία να βασίζεται σε τακτική μέτρηση των επιπέδων Na<sup>+</sup> του ορού.

Για παράδειγμα η χορήγηση διαλύματος NaCl 0,9% επί υπογκαιμικής υπονατριαιμίας πέρα από τη χορήγηση Na<sup>+</sup> θα αποκαταστήσει και το δραστικό όγκο πλάσματος, καταστέλλοντας της έκκριση της ADH. Αυτό θα οδηγήσει σε ταχεία αποβολή ελευθέρου ύδατος και πιθανά σε ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας. Ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας μπορεί να παρατηρηθεί από την ταχεία καταστολή του SIADH, εξαιτίας αναγνώρισης και διακοπής του υπευθύνου παράγοντα, λ.χ. ενός αναστολέα των υποδοχέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή της παρόδου χρόνου από ένα χειρουργείο. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και κατά τη θεραπεία του υποαλδοστερονισμού, καθώς τα γλυκοκορτικοειδή καταστέλλουν την έκκριση της ADH. Πιο αργά θα διορθωθεί η υπονατριαιμία σε άλλες περιπτώσεις, όπως λόγου χάρη από την έναρξη θεραπείας υποκατάστασης του υποθυρεοειδισμού.

**Περιορισμός της κατανάλωσης υγρών** Ο περιορισμός κατανάλωσης υγρών κάτω από την ποσότητα των αποβαλλόμενων ούρων έχει θέση στην υπερογκαιμική υπονατριαιμία με οιδήματα, στο SIADH και στην προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια. Ο *επιθυμητός ολικός όγκος ύδατος* ( $TBW$ ) =  $(Na^+ : 140) \times TBW$ . Αφαιρώντας τον επιθυμητό όγκο ύδατος από τον πραγματικό βρίσκει κανείς την ποσότητα του ύδατος που πρέπει να αφαιρεθεί για να διορθωθεί η υπονατριαιμία. Για παράδειγμα σε άνδρα βάρους 80 kg με  $TBW=0,6 \times \text{Βάρους σώματος} = 0,6 \times 80 = 48$  L και Na<sup>+</sup> 120 mEq/L ο επιθυμητός TBW θα είναι  $(120:140) \times 48 = 41,1$  L. Επομένως η ποσότητα του ύδατος που πρέπει να αφαιρεθεί για να διορθωθεί η υπονατριαιμία είναι  $48 - 41,1 = 6,9$  L. Στις γυναίκες  $TBW=0,5 \times \text{Βάρους σώματος}$ .

Ο περιορισμός κατανάλωσης των υγρών σπάνια αυξάνει το Na<sup>+</sup> του ορού πάνω από 1,5 mEq/24ωρο. Θα πρέπει να είναι <800 ml/24ωρο και γενικά κατά 500 ml λιγότερο από την ημερήσια αποβολή ούρων. Σε ασθενείς με αυξημένη ωσμωτικότητα ούρων (>500 mOsm/kg) ή με  $(Na^+ + K^+) \text{ ούρων} > Na^+ \text{ ορού}$ , η πιθανότητα να αποδώσει είναι μικρή, καθώς το

ελεύθερο ύδωρ είναι λιγιστό. Τέλος η μη συμμόρφωση των ασθενών είναι συχνή. Ωστόσο, ο περιορισμός της κατανάλωσης υγρών είναι η θεραπεία εκλογής της ψυχογενούς πολυδιψίας.

**Χορήγηση NaCl** Χλωριούχο Na<sup>+</sup> ως διάλυμα 0,9% (154 mEq/L, ωσμωτικότητα 308 mOsm/kg) ή ως δισκία χορηγείται σε ασθενείς με υπογκαιμική υπονατριαιμία ή υπολαδοστερονισμό. Αντενδείκνυται επί υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας με οιδήματα διότι θα επιδεινώσει τα τελευταία. Η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% (514 mEq/L, ωσμωτικότητα 1028 mOsm/kg) έχει θέση στη συμπτωματική ή σοβαρή υπονατριαιμία και ορισμένες φορές στους ασθενείς με SIADH.

Η εξίσωση των Adrogue-Madias αποδίδει την αναμενόμενη αύξηση του Na<sup>+</sup> του ορού για κάθε L χορηγούμενου διαλύματος NaCl:

$$\text{Αύξηση Na}^+ \text{ ορού} = (\text{χορηγούμενο [Na}^+ \text{]} - [\text{Na}^+ \text{] ορού}) : (\text{TBW} + 1)$$

Με βάση την εξίσωση αυτή σε έναν άνδρα 70 kg με υπογκαιμική υπονατριαιμία και Na<sup>+</sup> ορού 120 mEq/L, η χορήγηση 2 L διαλύματος NaCl 0,9% αναμένεται να αυξήσει το Na<sup>+</sup> του ορού κατά  $2 \times (154 - 120) : (0,6 \times 70 + 1) = 1,6$  mEq/L. Εντούτοις καθώς θα αποκατασταθεί ο δραστικός όγκος πλάσματος και θα αρθεί η έκκριση της ADH, η ταχεία αύξηση του αποβαλλόμενου ελεύθερου ύδατος μπορεί να οδηγήσει σε πολύ μεγαλύτερη διόρθωση της υπονατριαιμίας ανά L χορηγούμενου διαλύματος NaCl 0,9%.

Η εξίσωση αυτή, όπως και η χορήγηση NaCl 0,9% δεν έχουν νόημα επί SIADH. Για παράδειγμα ένας ασθενής με SIADH και ωσμωτικότητα ούρων 600 mOsm/kg που λαμβάνει 1 L διαλύματος NaCl 0,9% (ωσμωτικότητα περίπου 300 mOsm/kg) θα αποβάλλει αυτό το φορτίο σε 500 ml ούρων. Άλλα 500 ml ελεύθερου ύδατος θα κατακρατηθούν επιδεινώνοντας την υπονατριαιμία. Η θεραπεία του SIADH πρέπει να αρχίζει με περιορισμό του ύδατος. Επί συμπτωματικής υπονατριαιμίας θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή διάλυμα NaCl 3%. Η ταυτόχρονη χορήγηση ενός διουρητικού της αγκύλης του Henle, ελατώνοντας την περισωληναριακή ωσμωτικότητα προκαλεί αντίσταση στη δράση της ADH και αυξάνει την αποβολή ελευθέρου ύδατος.

Τέλος η διόρθωση της υποκαλιαιμίας που συχνά συνοδεύει την υπονατριαιμία, μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη διόρθωση της τελευταίας. Αυτό επειδή τα K<sup>+</sup> είναι ωσμωτικά δραστικό και μετακινούμενο ενδοκυττάρια θα

προκαλέσει τελικά είσοδο ύδατος από τον εξωκυττάριο προς τον ενδοκυττάριο χώρο και αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού. Έτσι όταν χορηγείται και  $\text{K}^+$  η εξίσωση των Adrogue-Madias πρέπει τροποποιείται ως εξής:

$$\text{Αύξηση } \text{Na}^+ \text{ ορού} = (\text{χορηγούμενο } [\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Na}^+] \text{ ορού}) : (\text{TBW} + 1)$$

Αν για παράδειγμα σε μία γυναίκα 60 kg με  $\text{Na}^+$  120 mEq/L και  $\text{K}^+$  2 mEq/L εξαιτίας χρήσης θειαζιδικών διουρητικών χορηγηθούν 3 L διαλύματος  $\text{NaCl}$  0,9% με 45 mEq  $\text{K}^+$  σε κάθε L, η αναμενόμενη διόρθωση του  $\text{Na}^+$  θα είναι  $3 \times [(154 + 45) - 120] : [(0,5 \times 60) + 1] = 7,6$  mEq/L, ενώ χωρίς το  $\text{K}^+$  μόνο 3,3 mEq/L. Εντούτοις στην ασθενή αυτή καθώς θα αποκατασταθεί η ευογκαιμία και θα αρθεί η έκκριση της ADH, η ταχεία αύξηση του αποβαλλόμενου ελεύθερου ύδατος θα οδηγήσει σε πολύ μεγαλύτερη και πιθανά επικίνδυνη διόρθωση της υπονατριαιμίας.

Σε μία μελέτη σε 62 ασθενείς με μέση τιμή  $\text{Na}^+$  112 mEq/L η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  οδήγησε σε μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη από τις εξισώσεις διόρθωση στο 74% των περιπτώσεων. Μάλιστα η διόρθωση ξεπέρασε το ανώτερο συνιστώμενο όριο για το πρώτο 24ωρο και 48ωρο στο 11 και στο 10% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Σε σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων η υπερδιόρθωση οφείλονταν σε αυξημένη αποβολή ελεύθερου ύδατος, η οποία μπορεί να συμβεί αν αποκατασταθεί η ευογκαιμία και θα αρθεί η έκκριση της ADH.

**Ανταγωνιστές του υποδοχέα της ADH** Η ADH δρα στα αθροιστικά σωληνάρια. Αφού συνδεθεί στον υποδοχέα  $V_2$  στη βασική πλευρά των επιθηλιακών κυττάρων, ενεργοποιεί μία αδενυλική κυκλάση, το cAMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A που αυξάνει την έκφραση, αλλά και τη μεταφορά της υδατοπορίνης-2 (AQP-2) στην πλευρά της κυτταροπλάσματικής μεμβράνης προς τον ουροφόρο αυλό. Έτσι επιτρέπεται η επαναρρόφηση ύδατος προς τον υπέρτονο διάμεσο ιστό του νεφρικού μυελού. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της ADH (βαπτάνες) προκαλούν απώλεια ελεύθερου ύδατος. Εκτός από τον υποδοχέα  $V_2$ , υπάρχουν και οι υποδοχείς  $V_{1a}$  και  $V_{1b}$  που προκαλούν αγγειοσύσπαση και έκκριση ACTH αντίστοιχα. Η τολβαπτάνη χορηγείται από το στόμα και είναι εκλεκτική για τον υποδοχέα  $V_2$ , ενώ η κονιβαπτάνη ενδοφλέβια και δεν είναι εκλεκτική. Ο ανταγωνισμός των  $V_{1a}$ -υποδοχέων από την κονιβαπτάνη πιθανά να δημιουργεί προβλή-



ματα επί ηπατικής νόσου, διότι η ADH χρησιμοποιείται στη θεραπεία της αιμορραγίας από ρήξη των κισρών οισοφάγου, ενώ ο  $V_{1a}$  διεγέρτης τερλιπρεσσίνη στη θεραπεία το ηπατονεφρικού συνδρόμου.

Στις μελέτες SALT-1, SALT-2 και SALTWATER η χορήγηση της τολβαππάνης σε ασθενείς με SIADH, καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση με υπονατριαιμία ήταν αποτελεσματική. Αν και στην κίρρωση το αποτέλεσμα ήταν πρόσκαιρο, καθώς η υπονατριαιμία επανέρχονταν κατά τη 10<sup>η</sup> ημέρα της θεραπείας. Η τολβαππάνη αρχίζει με δόση 15 mg την ημέρα που μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στα 30-60 mg. Η δράση της αρχίζει σε 2-4 ώρες και ο χρόνος ημιζωής είναι 12 ώρες. Η κονιβαππάνη χορηγείται σε δόση 20 mg την ημέρα με άπαξ ενδοφλέβια έγχυση που επαναλαμβάνεται τις επόμενες τρεις ημέρες. Εξαιτίας του μεταβολισμού τους από το CYP3A η ταυτόχρονη χορήγησή τους με ισχυρούς αναστολείς του ενζύμου αυτού, όπως η κετοκοναζόλη, η κλαριθρομυκίνη κ.ά. πρέπει να αποφεύγεται.

Οι βαππάνες έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ευογκαιμικής υπονατριαιμίας επί SIADH, υποθυρεοειδισμού και υποαλδοστερονισμού και της υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας επί καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν όμως σοβαρούς περιορισμούς. Το κόστος είναι υψηλό. Μία συχνή παρενέργεια είναι η αύξηση του αισθήματος της δίψας που μπορεί να ελαττώσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Στις μελέτες SALT 1,8% των ασθενών παρουσίασε ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας με βάση τα τότε όρια που ήταν τα 12 mEq/L στο πρώτο 24ωρο. Το ποσοστό αυτό θα ήταν υψηλότερο με βάση το σημερινό όριο των 9 mEq/L για το πρώτο 24ωρο. Στις μελέτη TEMPO η τολβαππάνη προκάλεσε αύξηση των ηπατικών ενζύμων και σήμερα ο FDA συνιστά να μη χορηγείται πέρα των 30 ημερών και ποτέ σε ασθενείς με ηπατική νόσο, καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης που χρειάστηκαν μεταμόσχευση ή οδήγησαν σε θάνατο.

## 5. Θεραπεία υπονατριαιμίας αναλόγως των συμπτωμάτων

*Σοβαρά συμπτώματα* από την υπονατριαιμία συνηθέστερα παρατηρούνται στη σοβαρή υπονατριαιμία που σχετίζεται με την άθληση, τη χρήση ecstasy, την πρωτοπαθή πολυδιψία και μετεγχειρητικά στις προεμμηνοπαισιακές γυναίκες ή σε ασθενείς με SIADH εγκεφαλικής αιτιολογίας. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγείται διάλυμα NaCl 3% όγκου 100 ml bolus, το οποίο αυξάνει τα  $Na^+$  του ορού κατά 2-3 mEq/L και ελαττώνει το εγκεφαλικό

οίδημα. Αν τα συμπτώματα επιμένουν το παραπάνω μπορεί να επαναληφθεί άλλη μία ή δύο φορές με μεσοδιάστημα 10 λεπτών. Η αύξηση του  $\text{Na}^+$  του ορού κατά 4-6 mEq/L συνήθως αναστρέφει τα σοβαρά συμπτώματα όπως τους σπασμούς. Έτσι ο αρχικός στόχος είναι τα 4-6 mEq/L το πρώτο 24ωρο με ανώτατο όριο τα 9 mEq/L. Ο στόχος των 4-6 mEq/L μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε 6 ώρες και μετά τα επίπεδα να διατηρηθούν σταθερά στο υπόλοιπο 24ωρο για να αποφευχθεί η υπερταχεία διόρθωση.

Λιγότερο σοβαρά συμπτώματα παρατηρούνται σε σοβαρή υπονατριαιμία (<120 mEq/L) που αναπτύσσεται σε περισσότερο από 48 ώρες ή σε ασθενείς με μέτρια υπονατριαιμία (120-129 mEq/L). Στη περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας και της κίρρωσης, η υπονατριαιμία σε επίπεδα κάτω των 130 mEq/L συνήθως υποδηλώνει νόσο τελικού σταδίου. Γενικά στην *υπερογκαιμική υπονατριαιμία με οίδημα* (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο) επιχειρείται περιορισμός του ύδατος και του  $\text{Na}^+$  και η χορήγηση ενός διουρητικού της αγκύλης, το οποίο ελαττώνοντας την περιωληναριακή ωσμωτικότητα προκαλεί αντίσταση στη δράση της ADH και αυξάνει την αποβολή ελευθέρου ύδατος. Στις περιπτώσεις αυτές η αντίσταση στα διουρητικά είναι συνηθισμένη και γι' αυτό απαιτούνται μεγάλες δόσεις ή και ενδοφλέβια στάγδην έγχυση. Οι βαππάνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην υπονατριαιμία της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά όχι της κίρρωσης του ήπατος, εξαιτίας των περιορισμών που περιγράφηκαν. Η προσπάθεια να βελτιωθεί το αίτιο έκκρισης της ADH με χορήγηση λ.χ. λευκωματίνης επί κίρρωσης ή φαρμάκων που βελτιώνουν την καρδιακή παροχή επί καρδιακής ανεπάρκειας έχει νόημα.

Σε *μέτρια συμπτώματα* (σύγχυση, λήθαργος) επί SIADH χορηγείται διάλυμα  $\text{NaCl}$  3% με ρυθμό 1 ml/kgΣΒ/ώρα, με σκοπό μία αύξηση του  $\text{Na}^+$  κατά 0,5-1 mEq/L/ώρα τις πρώτες 4 ώρες. Το  $\text{Na}^+$  θα πρέπει να προσδιορίζεται κάθε 2-3 ώρες. Ο στόχος είναι τα 4-6 mEq/L το πρώτο 24ωρο και ο ίδιος και για τα επόμενα 24ωρα. Η ταυτόχρονη χορήγηση δεσμοπρεσίνης (1-2 mcg ενδοφλέβια ή υποδόρια κάθε 8 ώρες για 24 ή 48 ώρες) προκαλώντας ένα ιατρογενές SIADH κάνει τη χορήγηση του υπέρτονου διαλύματος πιο προβλέψιμη και βοηθά στην αποφυγή υπερταχείας διόρθωσης. Στους ασθενείς με μέτρια συμπτώματα και υπογκαιμία χορηγείται διάλυμα  $\text{NaCl}$  0,9%. Αν και το χορηγούμενο  $\text{Na}^+$  είναι λίγο, η αποκατάσταση της ευογκαιμίας θα καταστείλει την έκκριση της ADH, με συνέπεια την αυξημένη αποβολή ελευθέρου ύδατος και την αποκατάσταση της υπονατριαιμίας.

Υπάρχει διαμέσου του μηχανισμού αυτού και ο κίνδυνος της υπερταχείας διόρθωσης. Για το λόγο αυτό αν οι μετρήσεις δείξουν κάτι τέτοιο θα πρέπει να χορηγηθεί διάλυμα γλυκόζης 5% με ή χωρίς δεσμοπρεσσίνη.

Ασθενείς με *ήπια συμπτώματα* (καταβολή, διαταραχές μνήμης, διαταραχές βιάδισης) έχουν συνήθως  $\text{Na}^+ > 120 \text{ mEq/L}$  και αντιμετωπίζονται πιο συντηρητικά. Επί SIADH η αγωγή αρχίζει με περιορισμό της κατανάλωσης υγρών και δισκία άλατος. Αν τα μέτρα αυτά αποτύχουν χορηγείται ένα διουρητικό της αγκύλης ή μία βαπτάνη. Σε ασθενείς με υπογκαιμική υπονατριαιμία χορηγείται διάλυμα  $\text{NaCl}$  0,9% ή δισκία άλατος και θεραπεύεται η αιτία της υπογκαιμίας.

Εν τούτοις οι ασθενείς με χρόνια μέτρια υπονατριαιμία (120-129 mEq/L) συχνά φαίνονται *ασυμπτωματικοί*. Έχει όμως βρεθεί ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν διαταραχές της βιάδισης με αυξημένες πτώσεις, οστεοπόρωση και διανοητικές διαταραχές. Έτσι μία προσπάθεια για διατήρηση των επιπέδων  $\text{Na}^+$  περί τα 130 mEq/L ή και ψηλότερα έχει νόημα ιδίως αν το αίτιο είναι το SIADH. Πιθανά δεν έχει νόημα σε ασθενείς με κίρρωση ή καρδιακή ανεπάρκεια, διότι σ' αυτούς  $\text{Na}^+$  ορού χαμηλότερο από 130 mEq/L συνήθως σημαίνει τελικό στάδιο της νόσου και έχει κακή πρόγνωση.

## 6. Πρόληψη του συνδρόμου ωσμωτικής απομυελίνωσης επί υπερταχείας διόρθωσης της υπονατριαιμίας

Όπως αναφέρθηκε η υπερταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας συνήθως προκύπτει από υπερβολική χορήγηση υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  ή από την άρση της αιτίας της υπονατριαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας της.

Η επανελάττωση των επιπέδων  $\text{Na}^+$  μετά από μεγάλη και ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας προλαμβάνει τα νευρολογικά συμπτώματα και το θάνατο σε πειραματικά μοντέλα. Έτσι σε περίπτωση που η διόρθωση της υπονατριαιμίας έχει υπερβεί τα επιθυμητά όρια των 9 mEq/L στο πρώτο 24ωρο ή των 18 mEq/L στο πρώτο 24ωρο θα πρέπει να ληφθούν άμεσα μέτρα, ώστε τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  να ξαναπέσουν και η διόρθωση να επανέλθει στα επιθυμητά όρια.

Για το σκοπό αυτό συστήνεται η χρήση δεσμοπρεσσίνης και διαλύματος γλυκόζης 5%. Η χορήγηση του τελευταίου διαλύματος σε δόση 6 ml/kgΣΒ (500 ml επί βάρους σώματος 80 kg), μέσα σε δύο ώρες αναμένεται να ελατ-

τώσει το  $\text{Na}^+$  του ορού κατά 2 mEq/L και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μέχρι την επίτευξη του στόχου. Η δεσμοπρεσσίνη χορηγείται ενδοφλέβια ή υποδόρια σε δόση 2-4 mcg κάθε 6 ώρες. Η χορήγησή της θα πρέπει να συνεχίζεται και μετά τη διακοπή της χορήγησης του διαλύματος γλυκόζης για να προληφθεί η επαναμείωση των επιπέδων  $\text{Na}^+$  σε περίπτωση αύξησης της αποβολής ελευθέρου ύδατος. Ο ρυθμός ελάττωσης των επιπέδων  $\text{Na}^+$  θα πρέπει να είναι περίπου 1 mEq/L/ώρα. Έτσι αν το  $\text{Na}^+$  ενός ασθενούς υπερδιορθώθηκε από τα 110 mEq/L στα 123 mEq/L σε 12 ώρες, τότε θα πρέπει να χορηγηθούν δεσμοπρεσσίνη και τόσο διάλυμα γλυκόζης 5% ώστε μέσα στις επόμενες 12 ώρες το  $\text{Na}^+$  να είναι λίγο λιγότερο από τα 119 mEq/L. Αν πάλι οι μετρήσεις δείχνουν ότι ο ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας είναι τέτοιος που θα υπερβεί τα επιθυμητά όρια, τότε μπορεί να χορηγηθεί δεσμοπρεσσίνη για να επιβραδυνθεί η διόρθωση.

Η προσπάθεια ελάττωσης του  $\text{Na}^+$  έχει πιθανά νόημα και αφού εκδηλωθεί το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης. Μάλιστα η διόρθωση θα πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατό γρηγορότερα από την εκδήλωση των νευρολογικών συμπτωμάτων. Αυτό έχει τεκμηριωθεί σε πειραματικές μελέτες. Ασφαλώς τέτοιες μελέτες είναι αδύνατο να γίνουν σε ανθρώπους, έχουν όμως περιγραφεί περιστατικά όπου η τακτική αυτή ήταν σωτήρια. Στις περιπτώσεις αυτές ο στόχος της πτώσης του  $\text{Na}^+$  είναι στο επίπεδο των 18 mEq/L πάνω από το επίπεδο του  $\text{Na}^+$  πριν την έναρξη της θεραπείας της υπονατριαιμίας. Η επιλογή του ορίου διόρθωσης των 48 ωρών βασίζεται στο ότι η ωσμωτική απομυελίνωση τυπικά εκδηλώνεται 2-6 ημέρες μετά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Διάλυμα γλυκόζης 5% και δεσμοπρεσσίνη χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό κατά τον τρόπο που έχει ήδη περιγραφεί.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342(21): 1581-1589.
2. Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ. Aquaporin expression in normal human kidney and in renal disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14(10): 2581-2587.
3. Calakos N, Fischbein N, Baringer JR, Jay C. Cortical MRI findings associated with rapid correction of hyponatremia. Neurology 2000; 55(7):

1048-1051.

4. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(5): 960-955.
5. Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract* 2011; 119(1): c62-c73.
6. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci* 2010; 339(6): 561-567.
7. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998; 352(9123): 220-228.
8. Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 364-76
9. Millionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166(8): 1056-1062.
10. Mount DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Semin Nephrol* 2009; 29(3): 196-215.
11. Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L. Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(4): 571-578.
12. 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.
13. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(5): 493-498.
14. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treating profound hyponatremia: a strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(4): 774-779.
15. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126(10 Suppl 1): S1-S42.

## Ερωτήσεις

**1. Σε ασθενή με σωματικό βάρος 60 kg σε συνήθη διατροφή ποιο είναι το μέγιστο ποσό ούρων που μπορεί να αποβάλει;**

- α) 6 L;
- β) 12 L;
- γ) 24 L;

**2. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος;**

- α) Σε ασθενή με SIADH και υπονατριαιμία χορηγείται διάλυμα NaCl 0,9%;
- β) Σε ασθενή με σοβαρά συμπτώματα σοβαρής υπονατριαιμίας χορηγείται διάλυμα NaCl 3%;
- γ) Σε ασθενή με υπογκαιμική υπονατριαιμία χορηγείται διάλυμα NaCl 0,9%;

**3. Σε ποια από τις παρακάτω περιπτώσεις είναι σωστή η χορήγηση βαπτάνης;**

- α) Υπερογκαιμική υπονατριαιμία από κίρρωση ήπατος;
- β) Υπογκαιμική υπονατριαιμία από κατάχρηση διουρητικών;
- γ) Υπερογκαιμική υπονατριαιμία από καρδιακή ανεπάρκεια;

**4. Σε έναν ασθενή με αρχικό Na<sup>+</sup> ορού 115 mEq/L, η χορήγηση διαλύματος NaCl 3% οδήγησε μέσα σε 12 ώρες σε Na<sup>+</sup> ορού 130 mEq/L. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος;**

- α) Το Na<sup>+</sup> του ορού μέσα στις επόμενες 12 ώρες πρέπει να γίνει λιγότερο από 124 mEq/L;
- β) Θα πρέπει να διακοπεί η έγχυση του υπέρτονου διαλύματος NaCl και να χορηγηθεί ένα διουρητικό της αγκύλης, ώστε να αποβληθεί η περίσσεια Na<sup>+</sup>;
- γ) Θα πρέπει αρχίσει αγωγή με διάλυμα γλυκόζης 5% και δεσμοπρεσσίνη;

**5. Γυναίκα 30 ετών και σωματικού βάρους 60 kg προσέρχεται λόγω γαστρεντερίτιδας με υπόταση, χαμηλή κεντρική φλεβική πίεση, Na<sup>+</sup> ορού 120 mEq/L και K<sup>+</sup> ορού 2 mEq/L. Αποφασίζεται η χορήγηση 4 L διαλύματος NaCl 0,9% με 30 mEq/L KCl σε κάθε L σε 24 ώρες. Με βάση την εξίσωση αύξηση Na<sup>+</sup>/L χορηγούμενου διαλύματος = (χορη-**

γούμενο  $[Na^+]-[Na^+]$  ορού): $(TBW+1)$  αναμένεται ότι η χορήγηση των 4 L θα αυξήσει το  $Na^+$  κατά 4,4 mEq/L, δηλαδή πολύ κάτω από το όριο των 9 mEq/L. Την επόμενη μέρα η ασθενής ήταν σε άριστη κλινική κατάσταση. Στην πραγματικότητα, όπως διαπιστώθηκε και εργαστηριακά, η ασθενής βρισκονταν σε μεγάλο κίνδυνο για το σύνδρομο της ωσμωτικής απομυελίνωσης για τους παρακάτω λόγους εκτός από έναν, ποιον;

α) Διότι με την διαστολή του εξωκυττάριου χώρου αυξάνεται η νεφρική αποβολή ελευθέρου ύδατος;

β) Διότι δεν ελήφθη υπόψη κατά τους υπολογισμούς η ταυτόχρονη διόρθωση του  $K^+$ ;

γ) Διότι η προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο για το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης;

### Απαντήσεις

1. β
2. α
3. γ
4. β
5. γ





**Στρογγυλό τραπέζι VI: Διαταραχές ισοζυγίου του ύδατος και νατρίου στη ΜΕΘ**

**Προεδρείο: Νικόλαος Ζουμπαρίδης, Στυλιανός Παναγούτσος**

Υπονατριαιμία και εγκεφαλικό οίδημα στη ΜΕΘ (αιτιολογία, αντιμετώπιση)

**Γεώργιος Φιλντίσης**

Η υπο- και υπερογκαιμία στη ΜΕΘ (αίτια, διάγνωση, αντιμετώπιση)

**Αλεξάνδρα Γαβαλά**

Πρόγνωση και αντιμετώπιση υπονατριαιμίας ασθενών της ΜΕΘ

**Δημήτριος Λαγονίδης**

Νοσηρότητα και θνητότητα της υπονατριαιμίας της ΜΕΘ

**Βασιλική Καραλή**

Σχόλια - Παραδείγματα: Γεώργιος Μπαλτόπουλος

## Υπονατριαιμία και εγκεφαλικό οίδημα στη ΜΕΘ (αιτιολογία, αντιμετώπιση)

**Κώστα Ναταλία**

Ειδικός Παθολόγος - Εντατικολόγος

**Φιλντίσης Γεώργιος**

Καθηγητής Εντατικολογίας και Υπερβαρικής Ιατρικής,  
Κλινική Εντατικής Νοσηλείας, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ,  
ΓΟΝ Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

### Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς και αντανακλά διαταραχές της ισορροπίας του ύδατος
- Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπονατριαιμίας αφορούν κατά βάση το ΚΝΣ και εξαρτώνται από την ταχύτητα εμφάνισης και τη βαρύτητα της διαταραχής
- Ο εγκέφαλος διαθέτει ικανότητα προσαρμογής στην υπονατριαιμία, η οποία ολοκληρώνεται σχεδόν στις 48 ώρες
- Η οξεία σοβαρή υπονατριαιμία συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα
- Το εγκεφαλικό οίδημα είναι η σημαντικότερη επιπλοκή της οξείας υπονατριαιμίας εξαιτίας του επακλόουθου κινδύνου εγχολεασμού
- Το SIADH αποτελεί την κυριότερη αιτία υπονατριαιμίας στους βαριά πάσχοντες
- Η χορήγηση υπότονων υγρών συνιστά τον σημαντικότερο παράγοντα για την ανάπτυξη υπονατριαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς
- Η σωστή διάγνωση αποτελεί κλειδί για την εφαρμογή κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης
- Η ταχεία διόρθωση της χρόνιας υπονατριαιμίας μπορεί να προκαλέσει μυελι-νόλυση με σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα και θάνατο

### 1. Εισαγωγή

Η υπονατριαιμία, δηλαδή η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$  στον ορό, αποτελεί την συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς, με συχνότητα 15-30%. Σε ποσοστό >50% των περιπτώσε-

ων η υπονατριαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους<sup>(1)</sup>. Ειδικότερα στους βαριά πάσχοντες η υπονατριαιμία είναι πολύ συχνή και συνδέεται με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα που φθάνει ~40% για  $\text{Na}^+$  ορού <130 mEq/L. Παρατηρείται στο 30-40% των ασθενών, ενώ η επίπτωσή της κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ κυμαίνεται σε ποσοστό περίπου 14% (για  $\text{Na}^+$  ορού <130 mEq/L)<sup>(2)</sup>.

Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στην αυξημένη συχνότητα της υπονατριαιμίας στη ΜΕΘ, όπως χορήγηση υπότονων ορών σε ασθενείς με διαταραγμένη ικανότητα διαχείρισής τους, χειρουργικές επεμβάσεις, τραύμα, φάρμακα και διάφορες παθήσεις. Αναλόγως της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στον ορό διακρίνεται σε ήπια ( $\text{Na}^+=130-135$  mEq/L), μέτρια ( $\text{Na}^+=125-129$  mEq/L) ή βαριά ( $\text{Na}^+<125$  mEq/L)<sup>(3)</sup>. Κατά κύριο λόγο πρόκειται για υποτονική υπονατριαιμία (δηλαδή περίσσεια ύδατος σε σχέση με το  $\text{Na}^+$  στο εξωκυττάριο υγρό), ισογκαιμική ή υπερογκαιμική περίπτωση στα τρία τέταρτα των περιπτώσεων.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπονατριαιμίας εξαρτώνται από την ταχύτητα εμφάνισης και τη βαρύτητα της διαταραχής, τείνουν δε να είναι σοβαρότερες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική ιδίως όταν είναι χρόνια ( $\geq 48$  ώρες), όμως η οξεία έναρξη υπονατριαιμίας (<48 ώρες) προκαλεί ένα ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων. Με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στον ορό, η υπονατριαιμία είναι δυνατό να είναι μετρίως σοβαρή ή σοβαρή όταν υπάρχουν εκδηλώσεις ενδοκράνιας υπέρτασης και εγκεφαλικού οιδήματος (**Εικ. 1**). Εξάλλου οι κυριότερες κλινικές επιπτώσεις της υπονατριαιμίας αφορούν τον εγκέφαλο και αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της ωσμωτικής εξοίδησης των κυττάρων από την είσοδο ύδατος, καθώς ελαττώνεται η εξωκυττάρια τονικότητα. Η υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια εκδηλώνεται με ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία, εμετό, ενώ η επιδείνωση της ενδοκράνιας υπέρτασης και του εγκεφαλικού οιδήματος μπορεί να οδηγήσει σε έκπτωση του επιπέδου συνείδησης, σπασμούς, κώμα, εγκολεασμό, καρδιοαναπνευστική ανακοπή και θάνατο. Η υπονατριαιμία μάλιστα ευθύνεται για το 30% των πρωτοεμφανιζόμενων σπασμών στη ΜΕΘ και αποτελεί συχνή αιτία παραληρήματος (delirium) στους βαριά πάσχοντες (~8%)<sup>(2,4)</sup>.

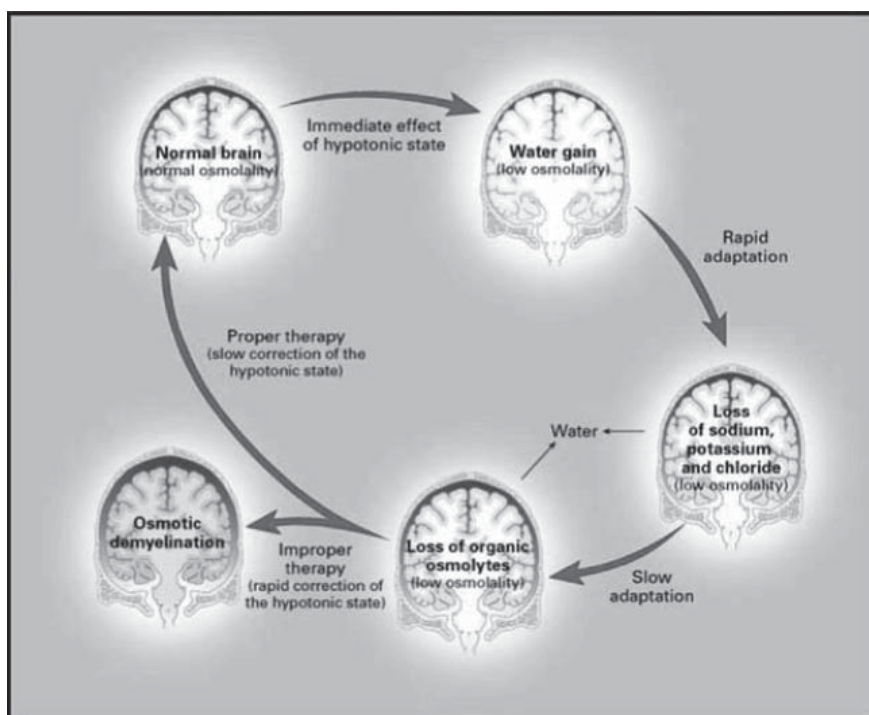
Βαρύτητα	Συμπτώματα
Μετρίως σοβαρή	Ναυτία (με απουσία εμετών)
	Σύγχυση
	Κεφαλαλγία
Σοβαρή	Εμετοί
	Καρδιοαναπνευστική δυσχέρεια
	Βυθιότητα
	Σπασμοί
	Κώμα (GCS<8)

**Εικόνα 1:** Βαρύτητα υπονατριάμιας και συμπτώματα<sup>(3)</sup> (GCS=Glasgow coma score)

## 2. Εγκέφαλος και υπονατριάμια

Σε φυσιολογικές συνθήκες η ωσμωτικότητα του εξωκυττάριου χώρου είναι ίση με εκείνη του ενδοκυττάριου και κυμαίνεται μεταξύ 280-295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, με φυσιολογική ενυδάτωση. Το ύδωρ διαπερνά ευκολότερα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) συγκριτικά με το Na<sup>+</sup>, ως αποτέλεσμα ωσμωτικών διαφορών. Η ελάττωση της εξωκυττάριας ωσμωτικότητας που προκαλεί, σε συνδυασμό με τη χαμηλή συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> στον ορό, οδηγεί στη μετακίνηση ύδατος στον εγκεφαλικό διάμεσο χώρο και στα εγκεφαλικά κύτταρα και ως εκ τούτου στην εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος, ιδίως όταν η υπονατριάμια αναπτύσσεται οξέως (<48 ώρες)<sup>(5)</sup>. Προϊόντος του χρόνου ο εγκέφαλος προσαρμόζεται στην υπονατριάμια αρχικά (μέσα σε λίγες ώρες), διαμέσου της μετακίνησης εξωκυττάριου υγρού προς το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) και από εκεί στην κυκλοφορία και εν συνεχεία διαμέσου απέκκρισης από τα εγκεφαλικά κύτταρα ηλεκτρολυτών, κατά βάση Na<sup>+</sup> και σε μικρότερο βαθμό K<sup>+</sup>, ώστε να εξισωθούν η ενδοκυττάρια και η εξωκυττάρια ωσμωτικότητα. Κυρίως όμως η προσαρμογή στηρίζεται στην αποβολή οργανικών ωσμωλίων (φωσφοκρεατίνη, μυοϊνοσιτόλη, γλουταμίνη, ταυρίνη), με σημαντικότερο εξ αυτών τη μυοϊνοσιτόλη<sup>(6,7)</sup>. Αυτοί οι ενδοκυττάριοι ωσμωτικά ενεργοί διαλύτες συμβάλλουν ουσιαστικά στη ρύθμιση της ωσμωτικότητας του ενδοκυττάριου ύδατος, δίχως η μεταβολή της συγκέντρωσής τους να επηρεάζει δυσμενώς τις κυτταρικές λειτουργίες. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται ωσμωτική ισορροπία μεταξύ εγκεφαλικών κυττάρων-πλάσματος και μείωση του εγκεφαλικού οιδήματος. Συνήθως η προσαρμογή ολοκληρώνεται σε 24-48 ώρες<sup>(6)</sup>.

Σε οξεία ανάπτυξη υπονατριαιμίας (λ.χ. δηλητηρίαση με ύδωρ ή σε μαραθνοδρόμους) η ταχεία διόρθωση της διαταραχής βελτιώνει τη συμπτωματολογία, περιορίζει το εγκεφαλικό οίδημα και συνήθως δεν προκαλεί μυελινόλυση. Αντίθετα, στη χρόνια υπονατριαιμία με  $\text{Na}^+$  ορού  $\leq 105$  mEq/L, η διόρθωση  $\geq 18$  mEq/L μέσα σε 48 ώρες, οδηγεί σε παροδικά ή μόνιμα νευρολογικά υπολείμματα, περίπου στο ήμισυ των περιπτώσεων (Εικ. 2).



**Εικόνα 2:** Εγκεφαλική προσαρμογή στην υποτονικότητα<sup>(9)</sup>

Ανεξάρτητα εάν η διόρθωση της υπονατριαιμίας γίνει γρήγορα ή πιο σταδιακά, απαιτούνται αρκετές ημέρες για την επαναφορά των οργανικών ωσμωλίων στα προηγούμενα επίπεδα. Κι αυτό επειδή η επαναπρόσληψή τους από τα εγκεφαλικά κύτταρα είναι βραδύτερη, σε σχέση με την αποβολή που παρατηρείται κατά την προσαρμογή στην υπονατριαιμία. Επιπλέον, η αποκατάσταση συμβαίνει με διαφορετικούς ρυθμούς στα διάφορα εγκεφαλικά τμήματα και μάλιστα οι βλάβες από την μυελινόλυση είναι σοβαρότερες στις περιοχές όπου παρατηρείται και η μεγαλύτερη έλλειψη

οργανικών ωσμωλίων. Ειδικά η περιοχή της γέφυρας παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ευπάθεια, εξαιτίας και της στενής διευθέτησης μεταξύ αξόνων και γλοιοκυττάρων που εμποδίζει τη μηχανική προσαρμογή σε ωσμωτικές αλλαγές<sup>(4,6)</sup>.

Ο ακριβής μηχανισμός ανάπτυξης της ωσμωτικής απομυελίνωσης δεν είναι απολύτως κατανοητός. Σε πειραματικό επίπεδο έχει φανεί ότι η ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας οδηγεί σε διάσπαση του ΑΕΦ, διαμέσου της συρρίκνωσης των εγκεφαλικών ενδοθηλιακών κυττάρων και διαταραχής των μεταξύ τους στερεών συνδέσεων. Κατά συνέπεια μπορεί να επιτρέψει την είσοδο στον εγκέφαλο δυνητικά νευροτοξικών συστατικών (κυτοκίνες και λεμφοκύτταρα) για τα ολιγοδενδροκύτταρα. Άλλες παρατηρήσεις κάνουν λόγο για απευθείας ωσμωτική βλάβη, απότοκη της γρήγορης αύξησης της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού, η οποία διεγείρει την απόπτωση των μυελινοπαραγωγών κυττάρων<sup>(6)</sup>.

Η επαναπρόσληψη της μιοϊνοσιτόλης, ενός βασικού ωσμωλίου που αποβάλλεται από τα εγκεφαλικά κύτταρα κατά την προσαρμογή στην υπονατριαιμία, συμβαίνει γρηγορότερα σε ουραιμικό περιβάλλον και γι' αυτό το λόγο ασθενείς με ουραιμία είναι λιγότερο ευάλωτοι σε ωσμωτική απομυελίνωση. Σε πειραματικό επίπεδο έχει φανεί ότι η εξωγενής χορήγηση μιοϊνοσιτόλης επιταχύνει την επαναπρόσληψη των ωσμωλίων σε χρόνια υπονατριαιμία και μειώνει τη βαρύτητα της μυελινόλυσης και τη θνητότητα που προκαλεί η ταχεία διόρθωση<sup>(6)</sup>.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης μυελινόλυσης (τετραπάρεση ή τετραπληγία, ψευδοπρομηκική παράλυση, σπασμοί, κώμα) εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες. Είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί σε υπονατριαιμικούς ασθενείς για <24 ώρες ή σε τιμές  $\text{Na}^+ > 120 \text{ mEq/L}$ , εκτός εάν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου (κακή θρέψη, υποκαλιαιμία, αλκοολισμός, ηπατική ανεπάρκεια, λήψη θειαζιδικών διουρητικών ή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων)<sup>(3,8)</sup>.

### **3. Υπονατριαιμία στους βαριά πάσχοντες - Αίτια**

Η ανάπτυξη υπονατριαιμίας προϋποθέτει περίσσεια ύδατος συγκριτικά με το συνολικό  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  στον οργανισμό και συνδέεται συνήθως με διαταραχές της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)<sup>(4)</sup>. Μπορεί να προέλθει από ποικίλες καταστάσεις οι οποίες διαταράσσουν την αποβολή του ύδατος

από τους νεφρούς διαμέσου διαφορετικών μηχανισμών και σπανιότερα από υπερβολική πρόσληψη νερού, εφόσον υφίσταται φυσιολογική νεφρική απεκκριτική ικανότητα. Πέραν της κατακράτησης ύδατος, η απώλεια  $\text{Na}^+$  ή ο συνδυασμός τους μπορεί να οδηγήσει σε υπονατριαιμία<sup>(9)</sup>.

Η υπονατριαιμία είναι δυνατό να συνδυάζεται με χαμηλή, φυσιολογική ή υψηλή τονικότητα ορού (**Εικ. 3**). Τονικότητα ή δραστική ωσμωτικότητα είναι η ωσμωτικότητα που προκαλείται από ουσίες ( $\text{Na}^+$ , γλυκόζη), οι οποίες δεν διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και δημιουργούν ωσμωτική κλίση κατά μήκος της, οπότε προκαλούν μετακίνηση ύδατος μεταξύ ενδοκυττάριου - εξωκυττάριου διαμερίσματος.

	[ $\text{Na}^+$ ] ορού (mEq/L)	Ωσμωτικότητα πλάσματος (mOsm/kg $\text{H}_2\text{O}$ )	Συνήθη αίτια
Υποτονική	<135	Χαμηλή (<280)	SIADH Καρδιακή ανεπάρκεια Κίρρωση
Ισοτονική	<135	Φυσιολογική (280-295)	Υπεργλυκαιμία Υπερλιπιδαιμία Υπερπρωτεϊναιμία
Υπερτονική	<135	Υψηλή (>295)	Σοβαρή υπεργλυκαιμία με αφυδάτωση Μαννιτόλη

**Εικόνα 3:** Κατάταξη υπονατριαιμίας βάσει της τονικότητας του πλάσματος <sup>8</sup>

### 3.1. Μη υποτονική υπονατριαιμία

Διακρίνονται τρία είδη μη υποτονικής υπονατριαιμίας:

- Υπερτονική
- Ισοτονική
- Ψευδοϋπονατριαιμία

#### 3.1.1. Ισοτονική και υπερτονική υπονατριαιμία

Η παρουσία στον εξωκυττάριο χώρο ωσμωτικά δραστικών ουσιών, άλλων πέραν του  $\text{Na}^+$ , όπως για παράδειγμα γλυκόζη, μαννιτόλη, που διαπερνούν δύσκολα τις κυτταρικές μεμβράνες, προκαλεί αύξηση της τονικότητας και ωσμωτικότητάς του. Για την επίτευξη ωσμωτικής ισορροπίας,

ύδωρ μετακινείται από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, προκαλώντας την εμφάνιση υπονατριάμιας<sup>(3,9)</sup>.

Η υπεργλυκαιμία, ιδίως στα πλαίσια αρρυθμιστου σακχαρώδη διαβήτη, αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπερτονικής υπονατριάμιας. Αύξηση κατά 100 mg/dl της συγκέντρωσης της γλυκόζης στον ορό, μειώνει τη συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> κατά 1,6 mEq/L και προκαλεί αύξηση της ωσμωτικότητας κατά περίπου 2 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Παρόμοια δράση έχουν και τα υπέρτονα διαλύματα μαννιτόλης, σορβιτόλης και οι υπερωσμωτικές σκιαγραφικές ουσίες<sup>(5,7)</sup>.

Ισοτονική υπονατριάμια μπορεί να παρατηρηθεί με τη χρήση ισότονων διαλυμάτων γλυκίνης κατά τη διάρκεια ουρολογικών ή γυναικολογικών επεμβάσεων εξαιτίας μαζικής απορρόφησης. Είναι δυνατό επίσης να προέλθει από τη χορήγηση υπότονων διαλυμάτων μαννιτόλης που δεν περιέχουν Na<sup>+</sup><sup>(3,9)</sup>.

### 3.1.2. Ψευδοϋπονατριάμια

Αποτελεί ψευδή μορφή ισοτονικής - ισοωσμωτικής υπονατριάμιας. Παρατηρείται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει σημαντική αύξηση των λιπιδίων (>500 mg/dl) λ.χ σε υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερχοληστερολαιμία ή των πρωτεϊνών του πλάσματος (>10 mg/dl) λ.χ σε πολλαπλό μυέλωμα, μονοκλωνικές γαμμαπάθειες και ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών. Η αύξηση της στερεής φάσης του πλάσματος προκαλεί πλασματικά χαμηλές τιμές Na<sup>+</sup>, καθώς η τιμή του ανάγεται στον ολικό όγκο και όχι μόνο στην υγρή φάση του πλάσματος. Με την εφαρμογή νέων μεθόδων και τη χρήση ειδικών ηλεκτροδίων κατέστη δυνατή η άμεση μέτρηση του Na<sup>+</sup>, περιορίζοντας σημαντικά τις ψευδείς μετρήσεις<sup>(3,9)</sup>.

### 3.2. Υποτονική υπονατριάμια

Η υποτονική υπονατριάμια είναι η συχνότερη μορφή της διαταραχής και προκαλείται από την κατακράτηση - περίσσεια ύδατος. Αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αραίωση των διαλυτών ουσιών και την ανάπτυξη υποωσμωτικότητας και υποτονικότητας<sup>(9)</sup>. Η υποτονική υπονατριάμια είναι δυνατό επίσης να συνοδεύεται από φυσιολογική ή υψηλή ωσμωτικότητα ορού, σε περιπτώσεις κατακράτησης ικανής ποσότητας ουσιών που διαπερνούν ελεύθερα τις μεμβράνες, όπως η ουρία. Ωστόσο, ασθενείς με υποτονική



υπονατριαιμία και φυσιολογική ή αυξημένη ωσμωτικότητα ορού διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών επιπλοκών (λ.χ. εγκεφαλικό οίδημα) με τους ασθενείς που παρουσιάζουν υποτονική υπονατριαιμία με χαμηλή ωσμωτικότητα<sup>(9)</sup>.

Στην υποτονική υπονατριαιμία η ποσότητα του ύδατος είναι μεγαλύτερη από εκείνη του  $\text{Na}^+$ . Το ολικό  $\text{Na}^+$  του οργανισμού μπορεί να είναι μειωμένο (υπογκαιμική υπονατριαιμία), σχεδόν φυσιολογικό (ισογκαιμική υπονατριαιμία) ή αυξημένο (υπερογκαιμική υπονατριαιμία)<sup>(9)</sup>.

### 3.2.1. Υπογκαιμική υπονατριαιμία

Σ' αυτή την περίπτωση υπάρχει έλλειμμα, τόσο του ολικού  $\text{Na}^+$ , όσο και της ποσότητας του ολικού ύδατος του οργανισμού, όμως το έλλειμμα ύδατος είναι μικρότερο από εκείνο του  $\text{Na}^+$ , με συνέπεια την εμφάνιση υπονατριαιμίας. Η υπογκαιμία διεγείρει την έκκριση ADH, διαμέσου των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων, η οποία στη συνέχεια αυξάνει την επαναρρόφηση ύδατος από τα αθροιστικά νεφρικά σωληνάκια<sup>(2,8)</sup>.

Η υπογκαιμία είναι δυνατό να οφείλεται σε νεφρικές, εξωνεφρικές (γαστρεντερικό, δέρμα) απώλειες ή σε απώλεια υγρών στον τρίτο χώρο.

**α) Νεφρικές απώλειες** Τα κυριότερα αίτια νεφρικής απώλειας υγρών συνοψίζονται στην **εικόνα 4**.

**Διουρητικά** Η θεραπεία με διουρητικά αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπογκαιμικής υπονατριαιμίας και συνοδεύεται από αυξημένο  $\text{Na}^+$  ούρων. Αφορά σχεδόν αποκλειστικά τα θειαζιδικά διουρητικά, η λήψη των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε υπονατριαιμία μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Αντίθετα, τα διουρητικά της αγκύλης μπορεί σπάνια να προκαλέσουν υπονατριαιμία, συνήθως μετά αρκετούς μήνες θεραπείας<sup>(3,8,10)</sup>.

**Πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια** Ο υποαλδοστερονισμός προκαλεί νεφρική απώλεια  $\text{Na}^+$  και συστολή του εξωκυττάριου όγκου, οπότε η υπονατριαιμία προκύπτει εξαιτίας αδυναμίας καταστολής έκκρισης της ADH, ως απάντησης στην υπογκαιμία. Υποψία της κατάστασης αυτής θα πρέπει να προκύψει από την παρουσία υπογκαιμίας με αυξημένο  $\text{Na}^+$  ούρων και την συνοδό υπερκαλιαιμία με ελαττωμένο  $\text{K}^+$  ούρων<sup>(3,8,10)</sup>.

**Νεφροπάθεια με απώλεια  $\text{Na}^+$**  Αυξημένη νεφρική απώλεια  $\text{Na}^+$  και υπογκαιμία παρατηρείται σε ασθενείς με πολυκυστικούς νεφρούς, διάμεση

νεφρίτιδα από αναλγητικά, μυελώδη κυστική νόσο των νεφρών, σωληνιακές παθήσεις από χημειοθεραπευτικά. Σ' αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει διαταραχή στη νεφρική επαναρρόφηση της απαραίτητης ποσότητας  $\text{Na}^{+}$ <sup>(3)</sup>.

### **Νατριούρηση κεντρικής αιτιολογίας (Cerebral Salt Wasting, CSW)**

Πρόκειται για σύνδρομο το οποίο παρατηρείται μετά από εγκεφαλική βλάβη/τραύμα, νευροχειρουργικές επεμβάσεις ή υπαραχνοειδή αιμορραγία. Το εναρκτήριο γεγονός για την εμφάνιση υπονατριάμιας σηματοδοτεί η απώλεια  $\text{Na}^{+}$  και  $\text{Cl}^{-}$  στα ούρα, η οποία οδηγεί σε ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου, επακόλουθη διέγερση της έκκρισης της ADH, με τελικό αποτέλεσμα κατακράτηση ύδατος και ανάπτυξη υπονατριάμιας<sup>(8,10)</sup>.

Η επίπτωση του συνδρόμου είναι άγνωστη, αλλά γενικά δεν αποτελεί συχνή διαταραχή. Στην παθογένεια θεωρείται ότι εμπλέκεται το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, η απελευθέρωση του οποίου μετά από βλάβη του εγκεφάλου οδηγεί σε αύξηση της διούρησης και της νεφρικής απώλειας  $\text{Na}^{+}$ .

- Διουρητικά (ιδίως θειαζιδικά)
- Ωσμωτική διούρηση (γλυκόζη, ουρία, μαννιτόλη)
- Ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών
- Νεφροπάθεια με απώλεια  $\text{Na}^{+}$
- Μεταβολική αλκάλωση
- Γλυκοζουρία, δικαρβονατριουρία, κετονουρία
- Νατριούρηση κεντρικής αιτιολογίας (CSW)

### **Εικόνα 4: Νεφρικές απώλειες υγρών<sup>(2,9,10)</sup>**

Εκ πρώτης όψεως το CSW φαίνεται να έχει ομοιότητες με το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone, SIADH) (**Εικ. 5**). Και τα δύο σύνδρομα συνιστούν υπονατριάμικες διαταραχές εμφανιζόμενες μετά από εγκεφαλική βλάβη, με σχετικά αυξημένο  $\text{Na}^{+}$  και ωσμωτικότητα ούρων, σε συνδυασμό με απρόσφορα υψηλές τιμές ADH σε σχέση με την ωσμωτικότητα του ορού. Ωστόσο σε ασθενείς με CSW η αύξηση της ADH είναι δευτεροπαθής εξαιτίας υπογκαιμίας, ενώ αποτελεί το πρωτογενές συμβάν σε ασθενείς με SIADH, οι οποίοι είναι νορμογκαιμικοί ή παρουσιάζουν ελάχιστη αύξηση του όγκου πλάσματος από την κατακράτηση ύδατος. Η διάκριση του CSW από το SIADH στηρίζεται στην παρατήρηση ότι έχει προηγηθεί νατριούρηση και υπογκαιμία πριν από την ανάπτυξη της υπονατριάμιας<sup>(10)</sup>.

	SIADH	CSW
Ουρία ορού	Φυσιολογική- ↓	Φυσιολογική-↑
Ουρικό οξύ ορού	↓	↓
Όγκος ούρων	Φυσιολογικός- ↓	↑
Na <sup>+</sup> ούρων	>30 mEq/L	↑>>30 mEq/L
Αρτηριακή πίεση	Φυσιολογική	Φυσιολογική Ορθοστατική υπόταση
Κεντρική φλεβική πίεση	Φυσιολογική ή ήπια ↑ (6-10 cm H <sub>2</sub> O)	↓ (<6 cm H <sub>2</sub> O)

**Εικόνα 5:** Κυριότερες διαφορές SIADH και CSW<sup>(3)</sup>

**β) Εξωνεφρικές απώλειες** Τα κυριότερα αίτια εξωνεφρικής απώλειας υγρών συνοψίζονται στην **εικόνα 6**.

**Απώλειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα** Το γαστρικό περιεχόμενο και τα κόπρανα είναι υπότονα. Οι παρατεινόμενοι εμετοί ή διάρροιες χωρίς παράλληλη αναπλήρωση με υγρά οδηγούν σε έλλειμμα όγκου και υπερνατριαιμία. Σε περίπτωση όμως που οι ασθενείς λαμβάνουν υγρά και τροφές χαμηλής περιεκτικότητας σε Na<sup>+</sup> (λ.χ τσάι, φρυγανιές), σε συνδυασμό με τη διεγερόμενη διαμέσου τασεοϋποδοχέων έκκριση της ADH, μπορεί αντίθετα να εμφανιστεί υπονατριαιμία<sup>(10)</sup>.

**Απώλειες από το δέρμα** Η εκσημασμένη εφίδρωση είναι δυνατό να οδηγήσει σε μεγάλη διαδερμική απώλεια Na<sup>+</sup>. Αυτό μπορεί να συμβεί σε καταστάσεις διαταραγμένης επαναρρόφησης του Na<sup>+</sup> από τους ιδρωτοποιούς αδένες, όπως σε κυστική ίνωση, αλλά και σε διαταραχή του φυσικού φραγμού του δέρματος, όπως σε εκτεταμένα εγκαύματα<sup>(3)</sup>.

**Απώλειες στον τρίτο χώρο** Οι καταστάσεις που περιγράφονται στην **εικόνα 6** προκαλούν ελάττωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος (ΔΚΟΑ), με αποτέλεσμα την έκκριση ADH και την πρόκληση υπονατριαιμίας. Η χορήγηση υπότονων υγρών σ' αυτές τις περιπτώσεις επιδεινώνει την υπονατριαιμία<sup>(3)</sup>.

Απώλειες από το γαστρεντερικό	Απώλειες από το δέρμα	Απώλειες στον τρίτο χώρο
- Εμετοί - Διάρροιες - Ρινογαστρική παροχέτευση	- Υπερβολική εφίδρωση (λ.χ μαραθωνοδρόμοι) - Ανοιχτά τραύματα δέρματος	- Ειλεός - Εγκαύματα - Παγκρεατίτιδα - Περιτονίτιδα - Ραβδομυόλυση - Σήψη

**Εικόνα 6:** Εξωνεφρικές απώλειες υγρών<sup>(2,9,10)</sup>

### 3.2.2. Ισογαιμική υπονατρίαμια

Στην ισογαιμική υπονατρίαμια η συγκέντρωση του ολικού  $\text{Na}^+$  του οργανισμού είναι σχεδόν φυσιολογική. Η ποσότητα του ολικού ύδατος του οργανισμού είναι δυνατό να είναι ελαφρά αυξημένη, χωρίς όμως οι ασθενείς να είναι οιδηματώδεις. Το  $\text{Na}^+$  των ούρων ανευρίσκεται  $>30 \text{ mEq/L}$  στους περισσότερους ασθενείς με ισογαιμική υπονατρίαμια<sup>(10)</sup>. Τα κυριότερα αίτια φαίνονται στην **εικόνα 7**.

- SIADH
- Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών
- Υποθυρεοειδισμός
- Πόνος
- Ψυχιατρικές διαταραχές
- Φάρμακα
- Χαμηλή πρόσληψη ηλεκτρολυτών
  - Ποτομανία μπύρας
  - Υπολευκωματιναιμική δίαιτα
  - Υπονατρίαμια συνδεδεμένη με άσκηση

**Εικόνα 7:** Αίτια ισογαιμικής υποτονικής υπονατρίαμιας<sup>(2,9,10)</sup>

**SIADH** Αποτελεί τη συχνότερη αιτία ισογαιμικής υπονατρίαμιας, αλλά και την κυριότερη αιτία υπονατρίαμιας στους ασθενείς της ΜΕΘ<sup>(2)</sup>. Χαρακτηρίζεται από τη συνεχιζόμενη έκκριση ADH παρά την ύπαρξη υπονατρίαμιας και υποωσμωτικότητας. Προκαλείται κατακράτηση ύδατος χωρίς όμως ανάπτυξη οιδήματος, αφού αυξάνεται ταυτόχρονα και η νεφρική αποβολή του  $\text{Na}^+$ . Αιτιολογικά συνδέεται με διάφορες διαταραχές (**Εικ. 9**). Η διάγνωση του συνδρόμου στηρίζεται στα κριτήρια της **εικόνας 9**. Θεωρητικά για τη διάγνωση θα πρέπει να πληρούνται όλα τα απαραίτητα κριτήρια. Εάν όχι, τότε η παρουσία των συμπληρωματικών κριτηρίων αυξάνει την πιθανότητα να πρόκειται για SIADH<sup>(3)</sup>.

<p>1. Όγκοι</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Πνεύμονα/Μεσοθωρακίου (βρογχογενής καρκίνος, μεσοθελίωμα, θύμωμα)</li> <li>- Εξωθωρακικοί (καρκίνος 12/δακτύλου, προστάτη, μήτρας, παγκρέατος, λευχαιμία)</li> </ul>
<p>2. Διαταραχές ΚΝΣ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Χωροκατακτητικές εξεργασίες (όγκοι, αποστήματα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα)</li> <li>- Φλεγμονώδη και απομυελινωτικά νοσήματα (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, οξεία διαλείπουσα πορφυρία, πολλαπλή σκλήρυνση, βλάβες νωτιαίου μυελού, σ. Guillain Barre)</li> <li>- Τραύμα</li> </ul>
<p>3. Πνευμονικά νοσήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Λοιμώξεις (ιογενής και βακτηριδιακή πνευμονία, TBC, εμπύημα, ασπεργίλλωση)</li> <li>- Μηχανικός αερισμός θετικών πιέσεων</li> <li>- Άλλα (οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα, πνευμοθώρακας)</li> </ul>
<p>4. Φάρμακα</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Αναστολείς ΜΕΑ</li> <li>- Αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη, θειοριδαζίνη, κλοζαπίνη, φαινοθειαζίδες)</li> <li>- Καρβαμαζεπίνη/Οξακαρβαζεπίνη</li> <li>- Κλοφιμπράτη</li> <li>- Νικοτίνη</li> <li>- Αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών</li> <li>- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης</li> <li>- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά</li> <li>- Ωκυτοκίνη</li> <li>- Οπιοειδή (μορφίνη, μεπεριδίνη)</li> <li>- Ομεπραζόλη</li> <li>- Μεθυλενδιοξิเมθαμφεταμίνη (ecstasy)</li> </ul>
<p>5. Άλλα αίτια</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AIDS</li> <li>- Πόνος</li> <li>- Μετεγχειρητικά</li> <li>- Παρατεταμένη κοπιώδης άσκηση</li> </ul>

**Εικόνα 8:** Αίτια SIADH<sup>(2,9,10)</sup>

<p><b>A. Απαραίτητα κριτήρια</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Δραστική ωσμωτικότητα ορού &lt;275 mOsm/kg H<sub>2</sub>O</li> <li>2. Ωσμωτικότητα ούρων &gt;100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O</li> <li>3. Κλινική ευογκαιμία</li> <li>4. Na<sup>+</sup> ούρων &gt;30 mEq/L με φυσιολογική διαιτητική πρόσληψη Na<sup>+</sup> και νερού</li> <li>5. Απουσία επινεφριδιακής, θυροειδικής, υποφυσιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας</li> <li>6. Απουσία πρόσφατης χρήσης διουρητικών (ιδίως θειαζιδικών)</li> </ol>
---

### **Β. Συμπληρωματικά κριτήρια**

1. Ουρικό οξύ ορού <4 mg/dl
2. Ουρία ορού <21,6 mg/dl
3. Αποτυχία διόρθωσης υπονατριαιμίας με χορήγηση ισότονου 0,9% NaCl
4. Κλασματική απέκκριση  $\text{Na}^+$ >0,5%
5. Κλασματική απέκκριση ουρίας>55%
6. Κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος>12%
7. Διόρθωση της υπονατριαιμίας με στέρηση υγρών

**Εικόνα 9:** Διαγνωστικά κριτήρια SIADH<sup>(3)</sup>

**Δευτεροπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια (υποϋποφυσισμός)** Οι επίμονα χαμηλές συγκεντρώσεις κορτιζόλης σ' αυτή την περίπτωση οδηγούν σε αδυναμία καταστολής της έκκρισης ADH, παρά την απουσία υποκαιμίας, κατακράτησης ελευθέρου ύδατος και υπονατριαιμίας<sup>(3,8,10)</sup>.

**Υποθυρεοειδισμός** Η υπονατριαιμία εξαιτίας υποθυρεοειδισμού (πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς) είναι γενικά πολύ σπάνια και αφορά κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς με μυξοίδημα. Δεδομένου ότι η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  μειώνεται κατά 0,14 mEq/L για κάθε αύξηση της TSH κατά 10 mU, μόνο κλινικά έκδηλες περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού μπορεί να προκαλέσουν και κλινικά σημαντική υπονατριαιμία<sup>(3)</sup>. Αν και ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης της υπονατριαιμίας δεν είναι γνωστός, φαίνεται εντούτοις να συνδέεται με τη διαταραγμένη απέκκριση ύδατος, εξαιτίας της μειωμένης καρδιακής παροχής και της ελάττωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, που παρατηρείται στο σοβαρό υποθυρεοειδισμό. Στον μη επιπλεγμένο υποθυρεοειδισμό παρατηρείται μικρή μόνο αύξηση των επιπέδων της ADH στο πλάσμα. Σε σοβαρή όμως διαταραχή ο ελαττωμένος δραστικός όγκος αίματος μπορεί να διεγείρει την έκκριση ADH, μεταβάλλοντας έτσι τη νεφρική απέκκριση  $\text{Na}^+$  και ύδατος<sup>(3,8,10)</sup>.

**Ψυχιατρικές διαταραχές** Η πολυδιψία παρατηρείται σε ποσοστό που φτάνει το 20% σε ψυχιατρικούς ασθενείς, ενώ η επίπτωση των επεισοδίων της υπονατριαιμίας κυμαίνεται στο 5-10%. Ο φυσιολογικός νεφρός είναι σε θέση να απομακρύνει την περίσσεια του ύδατος με ρυθμό που ξεπερνά τα 20 L/24ωρο. Επομένως η υπερβολική πρόσληψη νερού στην ψυχογενή πολυδιψία δεν είναι σε θέση από μόνη της να προκαλέσει υπονατριαιμία, εκτός και αν υπάρχει διαταραγμένη νεφρική αποβολή<sup>(8,10)</sup>.

Ασθενείς με οξεία ψυχωσική συνδρομή προδιατίθενται στην εμφάνιση υπονατριαιμίας. Στην εκδήλωση της διαταραχής μπορεί να παίζουν ρόλο η

πολυδιψία, η επαναρρύθμιση του ωσμωστάτη που οδηγεί σε έκκριση ADH σε χαμηλότερα επίπεδα ωσμωτικότητας και πιθανά η λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων<sup>(8,10)</sup>.

**Υπονατρίαμια συνδεδεμένη με άσκηση** Παρατηρείται σε αθλητές (μαραθωνοδρόμους) εξαιτίας υπερευδάτωσης, από την υπερβολική πρόσληψη νερού κατά τη διάρκεια του αγώνα, η αποβολή του οποίου περιορίζεται από την ωσμωτικά διεγερόμενη έκκριση ADH<sup>(8,10)</sup>.

### 3.2.3. Υπερογκαιμική υπονατρίαμια

Στην υπερογκαιμική υπονατρίαμια το ολικό Na<sup>+</sup> και ύδωρ είναι αυξημένα, όμως η αύξηση του ολικού ύδατος είναι μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνη του Na<sup>+</sup>. Τυπικά αίτια αποτελούν η συμφορητική καρδιακή και η ηπατική ανεπάρκεια (**Εικ. 10**). Στις καταστάσεις αυτές υπάρχει μείωση του ΔΚΟΑ, με αποτέλεσμα την κατακράτηση Na<sup>+</sup> και ύδατος από το νεφρό, με τη διαμεσολάβηση της ADH. Ο εξωκυττάριος όγκος όμως είναι αυξημένος και ως εκ τούτου οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν περιφερικά οιδήματα, ασκίτη, πνευμονική συμφόρηση ή πλευριτικές συλλογές<sup>(6,8)</sup>. Σ' αυτές τις περιπτώσεις το μετρούμενο Na<sup>+</sup> ούρων είναι <30 mEq/L.

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Κίρρωση/Ηπατική ανεπάρκεια
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Νεφρική ανεπάρκεια (Οξεία/Χρόνια)
- Εγκυμοσύνη

**Εικόνα 10:** Αίτια υπερογκαιμικής υποτονικής υπονατρίαμιας<sup>(2,9,10)</sup>

**Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια** Η υπονατρίαμια είναι σχετικά συχνή, τόσο σε οξεία, όσο και σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Υπονατρίαμια εμφανίζει περίπου το 20-30% των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ III, IV). Συνδέεται με αυξημένη βαρύτητα της νόσου και αποτελεί δυσμενή παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων συνοδών νόσων. Η ελάττωση του ΔΚΟΑ, απότοκα της χαμηλής καρδιακής παροχής, προκαλεί μη ωσμωτική απελευθέρωση ADH από την υπόφυση, ενώ παράλληλα η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης οδηγεί σε κατακράτηση Na<sup>+</sup> και ύδατος<sup>(3)</sup>.

**Ηπατική ανεπάρκεια** Η ανάπτυξη υπονατριάμιας παρατηρείται συχνά σε κίρρωτικούς ασθενείς (στο 30-35%), ιδίως σ' αυτούς με χρόνια προχωρημένη νόσο. Συνδέεται και εδώ με δυσμενή έκβαση. Η συστηματική αγγειοσύσπασση και η παρουσία αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων μειώνουν τον ΔΚΟΑ και διεγείρουν την έκκριση ADH. Στην εμφάνιση υπονατριάμιας συμβάλλουν επιπλέον η χρήση ανταγωνιστών της αλδοστερόνης και διουρητικών της αγκύλης, ώστε να ελαττωθεί η κατακράτηση του Na<sup>+</sup>(3).

**Νεφρωσικό σύνδρομο** Η υπονατριάμια δεν είναι συχνή, εκτός κι αν υπάρχει σημαντική ελάττωση της σπειραματικής διήθησης. Σε σοβαρή όμως υπολευκωματιναιμία (τιμή αλβουμίνης <2 g/dl), η ανάπτυξη ενδαγγειακής υπογκαιμίας προκαλεί μη ωσμωτική απελευθέρωση ADH, με αποτέλεσμα την κατακράτηση των χορηγούμενων από το στόμα ή παρεντερικά υπότονων υγρών(8,10).

**Νεφρική ανεπάρκεια** Σε σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια παραβλάπεται η απεκκριτική ικανότητα των νεφρών, οδηγώντας έτσι σε κατακράτηση υγρών και υπονατριάμια(3,8).

### 3.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η σωστή διάγνωση αποτελεί το βασικότερο βήμα για την εφαρμογή των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων αντιμετώπισης της υπονατριάμιας. Η αποκατάσταση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> σε ασφαλή επίπεδα, προλαμβάνει τις επιπλοκές, μειώνοντας τη διάρκεια νοσηλείας και τη θνητότητα.

Η σοβαρή συμπτωματική υπονατριάμια, οξεία ή χρόνια, αποτελεί επείγουσα κατάσταση και χρήζει άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης (**Εικ. 11**) καθώς υποδηλώνει την παρουσία εγκεφαλικού οιδήματος. Το εγκεφαλικό οίδημα αποτελεί και τη σοβαρότερη επιπλοκή της υπονατριάμιας, αφού είναι δυνητικά θανατηφόρο. Από την άλλη μεριά, η ταχεία διόρθωση της χρόνιας υπονατριάμιας μπορεί να οδηγήσει σε ωσμωτική απομυελίνωση και μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα. Δεδομένου του οξέος κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς για εμφάνιση εκτεταμένης εγκεφαλικής βλάβης, άμεση προτεραιότητα θα πρέπει να αποτελεί ο περιορισμός του εγκεφαλικού οιδήματος. Ο κίνδυνος σ' αυτή την περίπτωση ξεπερνά αυτόν της πιθανής εμφάνισης μυελινολύσης ή της υπερυδάτωσης(3). Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει επίσης να δίδεται στην αποτροπή δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης εξαιτίας της υποξίας, υπερκαπνίας και υποαιμάτωσης με εφαρμογή του αλγορίθμου ABC(11).



<p><b>A. Αντιμετώπιση εντός της πρώτης ώρας</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Άμεση χορήγηση 150 ml υπέρτονου NaCl 3% ΕΦ (ή 2 ml/kgΣΒ) μέσα σε 20 min</li> <li>2. Έλεγχος της τιμής Na<sup>+</sup> ορού μετά 20 min και επανάληψη της έγχυσης 150 ml υπέρτονου NaCl 3% ΕΦ στα επόμενα 20 min</li> <li>3. Επανάληψη των βημάτων 1 και 2 δύο φορές ή μέχρις επίτευξης αύξησης της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> κατά 5 mEq/L</li> </ol>
<p><b>B. Επί βελτίωσης των συμπτωμάτων μετά την άνοδο της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> κατά 5 mEq/L μέσα στην πρώτη ώρα</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Διακοπή έγχυσης του υπέρτονου NaCl ορού</li> <li>2. Διατήρηση της ενδοφλέβιας οδού, με χορήγηση του μικρότερου δυνατού όγκου NaCl 0,9% μέχρι την έναρξη αιτιολογικής θεραπείας</li> <li>3. Έναρξη αιτιολογικής θεραπείας, εφόσον είναι εφικτό, με στόχο τη σταθεροποίηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup></li> <li>4. Περιορισμός της ανόδου της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> κατά 10 mEq/L μέσα στο πρώτο 24ωρο και κατά 8 mEq/L/24ωρο τις επόμενες ημέρες, μέχρι την αποκατάσταση συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> στα 130 mEq/L</li> <li>5. Προσδιορισμός των επιπέδων συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> κάθε 6-12 ώρες και εν συνεχεία καθημερινά μετά τη σταθεροποίηση της τιμής του Na<sup>+</sup></li> </ol>
<p><b>Γ. Επί μη βελτίωσης των συμπτωμάτων μετά την άνοδο της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> κατά 5 mEq/L μέσα στην πρώτη ώρα</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ενδοφλέβια έγχυση υπέρτονου NaCl 3% ορού με στόχο την επιπλέον αύξηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> του ορού κατά 1 mEq/L/ώρα</li> <li>2. Διακοπή της έγχυσης υπέρτονου ορού, εφόσον τα συμπτώματα βελτιωθούν ή η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> αυξηθεί συνολικά κατά 10 mEq/L ή η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> φθάσει στα 130 mEq/L (οποιοδήποτε συμβεί πρώτο)</li> <li>3. Συστήνεται επιπρόσθετα διαγνωστικός έλεγχος για τυχόν παρουσία άλλης αιτίας των συμπτωμάτων πέραν της υπονατριάμιας</li> <li>4. Έλεγχος του Na<sup>+</sup> ανά 4ωρο για όσο διάστημα συνεχίζεται η έγχυση υπέρτονου NaCl 3% ορού</li> </ol>

**Εικόνα 11:** Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπονατριάμιας με σοβαρά συμπτώματα εντός της 1<sup>ης</sup> ώρας (ανεξαρτήτως οξείας ή χρόνιας μορφής)<sup>(3)</sup>

Η άμεση χορήγηση υπέρτονου ορού NaCl (3%) αποτελεί δραστικό μέτρο για την αύξηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> και της δραστικής ωσμωτικότητας, βελτιώνοντας έτσι τα σοβαρά συμπτώματα της υπονατριάμιας και εμποδίζοντας τον επικείμενο εγκελοεασμό του εγκεφάλου. Θα πρέπει όμως παράλληλα να γίνεται και υποκατάσταση των ηλεκτρολυτών (K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>) αναλόγως των αναγκών, καθώς η υποκαλιαιμία και η υποφωσφαταιμία έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη μυελινόλυσης<sup>(4)</sup>.

Η υπονατριάμια με μετρίως σοβαρά συμπτώματα αποτελεί επίσης επικίνδυνη κατάσταση, παρότι δεν είναι άμεσα απειλητική για τη ζωή. Περαιτέρω όμως μείωση της τιμής του Na<sup>+</sup> μπορεί να επιδεινώσει γρήγορα την

κατάσταση του ασθενή. Δίδει όμως τον απαιτούμενο χρόνο για διαγνωστική διερεύνηση και εφαρμογή αιτιολογικής θεραπείας (**Εικ. 12**)<sup>(3)</sup>.

1. Άμεση έναρξη διαγνωστικής διερεύνησης
2. Διακοπή εφόσον είναι εφικτό των φαρμάκων και άλλων παραγόντων που συμβάλλουν ή προκαλούν υπονατρίαιμία
3. Εφαρμογή αιτιολογικής θεραπείας
4. Άμεση χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 150 ml υπέρτονου NaCl 3% ΕΦ μέσα σε 20 min
5. Στόχος η άνοδος της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> του ορού κατά 5 mEq/L στις 24 ώρες
6. Περιορισμός της ανόδου της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> κατά 10 mEq/L μέσα στο πρώτο 24ωρο και κατά 8 mEq/L/24ωρο τις επόμενες ημέρες, μέχρι την αποκατάσταση συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> του ορού στα 130 mEq/L
7. Προσδιορισμός των επιπέδων του Na<sup>+</sup> μετά 1, 6 και 12 ώρες
8. Επιπρόσθετος διαγνωστικός έλεγχος για τυχόν παρουσία άλλης αιτίας των συμπτωμάτων, εάν αυτά δεν βελτιωθούν μετά την αύξηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> του ορού
9. Αντιμετώπιση του ασθενή ως επί σοβαρής συμπτωματικής υπονατρίαιμίας, εάν η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> του ελαττωθεί περαιτέρω, παρά τη θεραπευτική αντιμετώπιση με βάση την υποκείμενη διάγνωση

**Εικόνα 12:** Αντιμετώπιση της υπονατρίαιμίας με μετρίως σοβαρά συμπτώματα<sup>3</sup>

#### 4. Συμπεράσματα

Η υπονατρίαιμία αποτελεί συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους βαριά πάσχοντες ασθενείς και συνδέεται με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Η οξεία ανάπτυξη υπονατρίαιμίας συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές, ιδίως την ανάπτυξη δυνητικά θανατηφόρου εγκεφαλικού οίδηματος. Ο εγκέφαλος διαθέτει ικανότητα προσαρμογής στην υπονατρίαιμία διαμέσου απέκκρισης από τα εγκεφαλικά κύτταρα ηλεκτρολυτών (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) και οργανικών ωσμωλίων (κυρίως μυοϊνοσιτόλης) περιορίζοντας έτσι το εγκεφαλικό οίδημα.

Σε νοσηλευόμενους ασθενείς η χορήγηση υπότονων υγρών συνιστά το βασικότερο αίτιο ιατρογενούς υπονατρίαιμίας. Στους ασθενείς της ΜΕΘ η υπονατρίαιμία συνδέεται αιτιολογικά με ποικίλες νόσους, φαίνεται όμως ότι το SIADH αποτελεί την κυριότερη αιτία. Πιθανά αυτό να είναι απότοκο και της ευρείας ποικιλίας καταστάσεων που σχετίζονται με την εμφάνισή του.

Κύριοι στόχοι της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών είναι η διόρ-

θωση της υπονατριαιμίας σε ασφαλή επίπεδα, η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας και η αποφυγή επιπλοκών από την εφαρμογή της θεραπείας. Η σοβαρή συμπτωματική υπονατριαιμία απαιτεί επείγουσα παρέμβαση, με στόχο τον περιορισμό του εγκεφαλικού οιδήματος και την αποτροπή μόνιμων νευρολογικών βλαβών. Ο επικείμενος κίνδυνος εμφάνισης μυελινόλυσης από την ταχεία διόρθωση της διαταραχής υποσκελίζεται από εκείνον του πιθανού εγκελοασμού του εγκεφάλου με δυσμενή έκβαση.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 627-634.
2. Friedman B, Cirulli J. Hyponatremia in critical care patients: frequency, outcome, characteristics, and treatment with the vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan. *J Crit Care* 2013; 28: 219.e1-12. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.06.001. Epub 2012 Aug 9.
3. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(3): G1-G47.
4. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD. Electrolyte disturbances in the Intensive care unit. *Semin Dial* 2006; 19(6): 496-501.
5. Sterns RH, Hix JK, Silver SM. Management of hyponatremia in the ICU. *Chest* 2013; 144(2): 672-679.
6. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006; 119(S1):S12-S16.
7. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14(6): 627-634.
8. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126: S1-S42.
9. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342:1581-9
10. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120(Suppl 1): S1-S21.
11. Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: Practical ap-

proach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. Crit Care 2013; 17(1): 206.

## Ερωτήσεις

### 1. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων της υπονατριαιμίας εξαρτάται κυρίως από:

- α) Την απόλυτη τιμή της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού;
- β) Την ταχύτητα μεταβολής της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού;
- γ) Την ηλικία του ασθενούς;
- δ) Παρουσία συνοδών νόσων;

### 2. Η εγκεφαλική προσαρμογή στην υπονατριαιμία περιλαμβάνει:

- α) Μετακίνηση εξωκυττάριου ύδατος προς το ΕΝΥ;
- β) Αποβολή ηλεκτρολυτών ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) από τα εγκεφαλικά κύτταρα;
- γ) Αποβολή ωσμωλίων από τα εγκεφαλικά κύτταρα;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 3. Ποια είναι η κυριότερη αιτία υπονατριαιμίας στους ασθενείς της ΜΕΘ;

- α) Το SIADH;
- β) Το CSW;
- γ) Η χορήγηση διουρητικών;
- δ) Η χορήγηση υπότονων υγρών;

### 4. Ποια η ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση της σοβαρής συμπτωματικής υπονατριαιμίας;

- α) Στέρση υγρών;
- β) Χορήγηση υπέρτονου  $\text{NaCl}$  3%;
- γ) Χορήγηση φυσιολογικού ορού ( $\text{NaCl}$  0,9%);
- δ) Περιορισμός του  $\text{Na}^+$  και διουρητικά αγκύλης;

**5. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ωσμωτικής μυελινόλυσης εξαρτάται από:**

- α) Το ρυθμό διόρθωσης-αύξησης της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού;
- β) Υποκείμενες νόσους (αλκοολισμός, ηπατική ανεπάρκεια, υποθρεψία, υποκαλιαιμία);
- γ) Την αρχική τιμή και διάρκεια της υπονατριαιμίας;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. δ
- 3. α
- 4. β
- 5. δ

## Υπογκαιμία και υπερογκαιμία στη ΜΕΘ - Αίτια, διάγνωση και θεραπεία

**Αλεξάνδρα Γαβαλά**

Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α, Πανεπιστημιακή ΜΕΘ,  
ΓΟΝΚ «οι Άγιοι Ανάργυροι»

### **Κύρια σημεία**

- Η υπογκαιμία και η υπερογκαιμία είναι συχνές στους βαριά πάσχοντες και συνήθως αποτελούν σύνθετο πρόβλημα, που εμπλέκει ποικίλους μηχανισμούς
- Υπογκαιμία είναι η μείωση του ενδαγγειακού όγκου και μπορεί να συνοδεύεται από ελαττωμένο, φυσιολογικό ή και αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών
- Υπερογκαιμία είναι η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών και μπορεί να συνοδεύεται από ελαττωμένο, φυσιολογικό ή και αυξημένο ενδαγγειακό όγκο
- Η παρακολούθηση του ισοζυγίου του ύδατος στους βαριά πάσχοντες είναι πολυπαραγοντική
- Δίχως κατάλληλη αντιμετώπιση, η υπογκαιμία οδηγεί σε υποάρδευση και ισχαιμία ιστών και οργάνων
- Η μη αναγκαία χορήγηση υγρών μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση της κυκλοφορίας και υπερογκαιμία, που συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα
- Σοβαρές επιπλοκές της υπερογκαιμίας είναι το εγκεφαλικό οίδημα, το πνευμονικό οίδημα και το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος
- Η σωστή εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου στο βαριά πάσχοντα αποτελεί πρόκληση στην κλινική πράξη
- Οι στατικές πιέσεις πλήρωσης της καρδιάς, όπως η CVP, δεν είναι αξιόπιστοι δείκτες για την εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου
- Οι τελοδιαστολικές παράμετροι, όπως ο τελοδιαστολικός όγκος της αριστεράς κοιλίας, αποτελούν αξιόπιστο τρόπο εκτίμησης του προφορτίου, αλλά έχουν περιορισμένη προγνωστική ικανότητα για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών
- Δυναμικοί δείκτες, όπως η διακύμανση της πίεσης του σφυγμού και η διακύμανση του όγκου παλμού, είναι αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες της ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών, σε ασθενείς υπό ΜΥΑ
- Η αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή υπογκαιμία και με σημεία ιστικής υποάρδευσης και κυκλοφορικής καταπληξίας αποτελεί επείγουσα κατάσταση
- Η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου γίνεται με χορήγηση φόρτισης υγρών ενδοφλέβια
- Κατά την ανάνηψη με υγρά μπορούν να χρησιμοποιηθούν κρυσταλλοειδή ή και

κολλοειδή διαλύματα, ενώ σε περιπτώσεις αιμορραγίας επιβάλλεται και η μετάγγιση παραγώγων αίματος

- Τα κρυσταλλοειδή είναι τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα διαλύματα και ενδείκνυνται στην πλειοψηφία των ασθενών

- Τα ημισυνθετικά κολλοειδή σχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Σε σοβαρή υπογκαιμία, με απειλητική για τη ζωή υπόταση, συστήνεται η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ως επείγον μέτρο, για τη διατήρηση της ζωής

- Στα μέτρα, για την αντιμετώπιση της υπερογκαιμίας με αυξημένο ενδαγγειακό όγκο, περιλαμβάνονται ο περιορισμός των υγρών, η ενίσχυση της διούρησης, η χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων, η φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση, η αποφυγή της υπογκαιμίας

- Σε όλες τις περιπτώσεις, στόχος είναι η επαρκής αιμάτωση και οξυγόνωση ιστών και οργάνων

## 1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές της ομοιόστασης του ύδατος απαντώνται συχνά σε ασθενείς στη ΜΕΘ και συνήθως αποτελούν σύνθετο πρόβλημα, που εμπλέκει ποικίλους μηχανισμούς και παραμέτρους. Η διαταραχή του ισοζυγίου των υγρών δυνατό να αφορά σε υπογκαιμία, διαταραχή της κατανομής τους ή και υπερογκαιμία.

Σε κάθε περίπτωση, κύρια προτεραιότητα για την επαρκή και κατάλληλη αντιμετώπιση των ασθενών είναι η υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών, με στόχο την επαρκή αιμάτωση και οξυγόνωση των ιστών, μέχρι να αναστραφεί η υποκείμενη αιτιοπαθογενετική κατάσταση, με την εφαρμογή της κατάλληλης αιτιολογικής θεραπείας.

Η αιτιολογική διάγνωση των διαταραχών αυτών μπορεί να είναι απλή σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά η συμβολή πολλών αιτιολογικών παραγόντων ή και υποκείμενων συνοδών παθολογικών καταστάσεων, είναι πιθανό να δημιουργήσουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα. Κατά συνέπεια, στους βαριά πάσχοντες συχνά δεν είναι ξεκάθαρο ποια είναι η καταλληλότερη θεραπευτική προσέγγιση, προκειμένου να επιτευχθεί επαρκής ιστική οξυγόνωση και άρδευση. Έτσι συχνά υπάρχει κλινικό δίλλημα, καθώς δεν είναι κλινικά εμφανές εάν ο ασθενής χρειάζεται χορήγηση υγρών, αγγειοσυσπαστικών, ινóτροπων φαρμάκων, συνδυασμού ή διουρητικών.

Η μη έγκαιρη και επαρκής αντιμετώπιση της υπογκαιμίας οδηγεί σε ιστική υποάρδευση και πολυοργανική δυσλειτουργία. Από την άλλη πλευρά είναι γνωστό ότι η μη αναγκαία χορήγηση υγρών μπορεί να οδηγήσει σε

υπερφόρτωση της κυκλοφορίας και υπερογκαιμία, πνευμονικό οίδημα, επιδείνωση της ανταλλαγής αερίων και οξέωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ή και νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης, η υπερβολική χορήγηση υγρών συσχετίζεται με αύξηση του χρόνου νοσηλείας, καθώς και με αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας.

Στο κείμενο που ακολουθεί παρουσιάζονται τα κύρια αίτια της υπογκαιμίας και της υπερογκαιμίας, η αιμοδυναμική παρακολούθηση και η προσέγγιση των ασθενών για την εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου, καθώς και τα κύρια υποστηρικτικά μέτρα αντιμετώπισης.

## 2. Υπογκαιμία

Ο όρος υπογκαιμία αφορά στη μείωση του ενδαγγειακού όγκου, που μπορεί να συνοδεύεται από ελαττωμένο, φυσιολογικό ή και αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών.

**Υπογκαιμία με ελαττωμένο εξωκυττάριο όγκο (απόλυτη)** Στην κλινική πράξη, η υπογκαιμία με ελαττωμένο εξωκυττάριο όγκο αποτελεί την συχνότερη μορφή υπογκαιμίας, που οφείλεται σε αυξημένες απώλειες εξωκυττάρων υγρών, όπως σε:

- Αιμορραγία (εξωτερική ή εσωτερική)
- Απώλειες υγρών από το ΓΕΣ, λ.χ. διάρροιες, έμμετοι, συρίγγια
- Απώλειες υγρών από τους νεφρούς, λ.χ. άποιος διαβήτης, διουρητικά, ωσμωτική διούρηση
- Απώλειες υγρών από το δέρμα, λ.χ. σε εκτεταμένο έγκαυμα.

**Υπογκαιμία με φυσιολογικό εξωκυττάριο όγκο** Η υπογκαιμία με φυσιολογικό εξωκυττάριο όγκο υγρών οφείλεται σε καταστάσεις, όπου υπάρχει διαταραχή της κατανομής των υγρών μεταξύ ενδαγγειακού και εξωαγγειακού χώρου. Η διαταραχή οφείλεται σε αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, με αποτέλεσμα την εξαγγείωση υγρών (σχετική υπογκαιμία). Οι συνηθέστερες παθολογικές καταστάσεις, που προκαλούν οξέως σχετική υπογκαιμία στους βαριά πάσχοντες, είναι η σήψη και το σύνδρομο διαφυγής άλλης αιτιολογίας (στο πλαίσιο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης μη λοιμώδους αιτιολογίας, όπως σε τραύμα και παγκρεατίτιδα), όπου παρατηρείται μείωση του αγγειακού τόνου και αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών, με αποτέλεσμα την ταχεία εξαγγείωση υγρού και την ανάπτυξη υπογκαιμίας ή και υπογκαιμικής καταπληξίας. Παρόμοια διαταραχή παρατηρείται και σε σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.



**Υπογκαιμία με αυξημένο εξωκυττάριο όγκο** Η υπογκαιμία με αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών οφείλεται σε καταστάσεις, που συνοδεύονται από μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης ενδαγγειακά, αύξηση της υδροστατικής πίεσης των αγγείων ή σε συνδυασμούς των παραπάνω. Τέτοιες καταστάσεις είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εξαιτίας αύξησης της υδροστατικής πίεσης στα αγγεία και η υπολευκωματιναιμία, όπως σε σήψη, νεφρωσικό σύνδρομο και κίρρωση του ήπατος, που προκαλεί μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης.

Στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ η εκδήλωση υπογκαιμίας συχνά είναι πολυπαραγοντική, εμπλέκοντας ταυτόχρονα πολλούς από τους μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν.

## 2.1. Κλινική εικόνα

Τα σημεία και συμπτώματα της υπογκαιμίας είναι μη ειδικά και σχετίζονται με την αιμοδυναμική κατάσταση και την άρδευση των ιστών και οργάνων, καθώς και με την αιτιολογία της υπογκαιμίας (**Εικ. 1**). Στο πλαίσιο αυτό μπορεί να σημειωθούν ελάχιστα σημεία και συμπτώματα έως και σημαντικές εκδηλώσεις, όπως διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, μέχρι εκδήλωση κώματος, αιμοδυναμική αστάθεια, εκδηλώσεις ισχαιμίας ιστών και οργάνων, έως και πολυοργανική δυσλειτουργία.

Η αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το είδος, τη διάρκεια και το ρυθμό των απωλειών σε υγρά, την υποκείμενη κατάσταση και την παρουσία συνοδών παθολογικών καταστάσεων.

Σημεία και συμπτώματα
Ταχύπνοια
Ταχυκαρδία
Βραδυκαρδία (παράδοξη, προ της αιμοδυναμικής κατάρριψης)
Υπόταση
Διαταραχές του επιπέδου συνείδησης
Ολιγουρία
Νηματοειδής ή αδύναμος σφυγμός
Καθυστερημένη επαναπλήρωση των τριχοειδών (>2 sec)
Ωχρο - Ψυχρό δέρμα
Γαλακτική οξέωση
Αυξημένο έλλειμμα βάσης

**Εικόνα 1:** Σημεία και συμπτώματα υπογκαιμίας και υπογκαιμικής καταπληξίας

Η μείωση του ενδαγγειακού όγκου οδηγεί σε μείωση του όγκου παλμού, που αρχικά αντιρροπείται με ανάπτυξη περιφερικής αγγειοσύσπασης και αύξηση της καρδιακής συχνότητας, με αποτέλεσμα τη διατήρηση επαρκούς καρδιακής παροχής και ιστικής άρδευσης. Ωστόσο, όταν η μείωση του ενδαγγειακού όγκου είναι σημαντική, προκαλεί μείωση της καρδιακής παροχής, πτώση της αρτηριακής πίεσης και ιστική υποάρδευση και υποξία, που εάν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα οδηγούν σε πολυοργανική δυσλειτουργία και θάνατο.

### 3. Υπερογκαιμία

Ο όρος αφορά στην αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών, που μπορεί να συνοδεύεται από ελαττωμένο, φυσιολογικό ή και αυξημένο ενδαγγειακό όγκο.

Συνήθεις καταστάσεις στους βαριά πάσχοντες ασθενείς, όπου παρατηρείται αύξηση του εξωκυττάριου χώρου, εξαιτίας κατακράτησης  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$ , είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η σήψη ή και άλλες παθολογικές καταστάσεις με συνοδό υπολευκωματιναιμία. Άλλα αίτια κατακράτησης  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  στη ΜΕΘ είναι η υπέρμετρη χορήγηση υγρών με  $\text{Na}^+$  (ιατρογενής υπερογκαιμία) και η νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και η χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων, που περιορίζουν την απέκκριση του  $\text{Na}^+$ . Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλες αυτές οι καταστάσεις και παράγοντες ή συνδυασμοί τους είναι δυνατό να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή.

**Συνήθεις εκδηλώσεις της υπερογκαιμίας** είναι τα περιφερικά οιδήματα, που συνήθως αναπτύσσονται στα κατωφέρεστερα σημεία του σώματος, οι πλευριτικές συλλογές και ο ασκίτης, με τα ανάλογα ευρήματα.

Οι σοβαρότερες συνέπειες της υπερογκαιμίας, που απαιτούν άμεση και επείγουσα αντιμετώπιση είναι:

- Το εγκεφαλικό οίδημα ή η επιδείνωσή του (κίνδυνος εγκολεασμού), όπως σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση και ενδοκράνια υπέρταση
- Η αναπνευστική ανεπάρκεια, εξαιτίας ανάπτυξης πνευμονικού οιδήματος
- Το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος, λ.χ. σε ασθενείς χειρουργημένους στην κοιλιά και σε ασθενείς με ειλεό.

Σε περιπτώσεις υπερογκαιμίας με μείωση του ενδαγγειακού όγκου κυ-

ριαρχούν τα σημεία και συμπτώματα της υπογκαιμίας.

#### **4. Διαγνωστική προσέγγιση της υπερογκαιμίας και υπογκαιμίας στη ΜΕΘ**

Η παρακολούθηση του ισοζυγίου του  $H_2O$  στους βαριά πάσχοντες είναι πολυπαραγοντική και κατέχει κεντρικό ρόλο στην πρώιμη αναγνώριση και την κατάλληλη (αιτιολογική και συμπτωματική) αντιμετώπιση των διαταραχών της και περιλαμβάνει:

- Την κλινική εξέταση
- Την εργαστηριακή εκτίμηση και παρακολούθηση διαφόρων παραμέτρων του αίματος και των ούρων
- Τον απεικονιστικό/υπερηχοτομογραφικό έλεγχο των πνευμόνων και της καρδιάς

Κεντρικό ρόλο στην κλινική εξέταση και προσέγγιση των ασθενών με διαταραχές των υγρών κατέχει:

- Η αιμοδυναμική παρακολούθηση, με κύριο στόχο την εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου και της άρδευσης των ιστών.

##### **4.1. Κλινική εξέταση**

Η κλινική εξέταση συμβάλλει σημαντικά στην εκτίμηση, αλλά και την παρακολούθηση του ισοζυγίου του  $H_2O$  στο βαριά πάσχοντα. Σε κάθε ασθενή θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας, του αγγειακού τόνου και του δραστικού ενδαγγειακού όγκου αίματος.

Εξετάζονται πέρα από τα ζωτικά σημεία και την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή, σημεία ιστικής άρδευσης και οξυγόνωσης, η σπαργή του δέρματος, η παρουσία οιδημάτων, το ισοζύγιο προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών και η μεταβολή του σωματικού βάρους, όταν είναι εφικτή.

##### **4.2. Εργαστηριακός - Απεικονιστικός έλεγχος**

Γενικές εργαστηριακές εξετάσεις του αίματος, όπως για τη μέτρηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, δείκτες του βιοχημικού ελέγχου, όπως κρεατινίνη, ουρία, τρανσαμινάσες και λευκώματα/αλβουμίνη, οι ηλεκτρολύ-

τες του αίματος και των ούρων, η ωσμωτικότητα του αίματος και των ούρων, καθώς και η εκτίμηση της ανταλλαγής των αερίων και της οξεοβασικής ισορροπίας, με τη λήψη αερίων αρτηριακού αίματος, συμβάλλουν επίσης σημαντικά στην εκτίμηση των διαταραχών του ισοζυγίου των υγρών στους βαριά πάσχοντες.

Στο πλαίσιο του εργαστηριακού ελέγχου, το υπερηχοτομογράφημα της καρδιάς, η ακτινολογική απεικόνιση των πνευμόνων, αλλά και το υπερηχοτομογράφημα των πνευμόνων, επίσης συμβάλλουν στην εκτίμηση της υδατικής ισορροπίας σε ασθενείς στη ΜΕΘ.

### **4.3. Αιμοδυναμική παρακολούθηση στη ΜΕΘ**

Βασικοί στόχοι της αιμοδυναμικής παρακολούθησης των ασθενών στη ΜΕΘ είναι:

- Η εκτίμηση της διατήρησης επαρκούς άρδευσης και οξυγόνωσης των ιστών και
- Η εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου.

#### **4.3.1. Εκτίμηση της άρδευσης ιστών και οργάνων**

Κατά την αντιμετώπιση των βαριά πασχόντων ασθενών στη ΜΕΘ πρωταρχικός στόχος είναι η διατήρηση επαρκούς ιστικής άρδευσης και οξυγόνωσης, καθώς η ιστική υποάρδευση εμπλέκεται στην παθογένεια της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Κατά συνέπεια, η εκτίμηση και παρακολούθηση της ιστικής άρδευσης κατέχει κεντρικό ρόλο για την έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με διαταραχές των υγρών στη ΜΕΘ.

Συνήθεις δείκτες της ιστικής οξυγόνωσης, που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, είναι η αρτηριακή πίεση (ΑΠ), η διούρηση, καθώς και η συγκέντρωση του γαλακτικού στο αίμα και ο κορεσμός του μικτού ή του κεντρικού φλεβικού αίματος.

**Αρτηριακή πίεση** Η ΑΠ δεν συσχετίζεται πάντοτε με την αιμάτωση και οξυγόνωση των ιστών. Για παράδειγμα χαμηλή ΑΠ είναι δυνατό να υπάρχει, τόσο σε ασθενείς με υπογκαιμία, όσο και σε σηπτικούς ασθενείς με υπερδυναμική κυκλοφορία και υψηλή κεντρική φλεβική πίεση. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίε-

σης (ΜΑΠ)  $\geq 65$  mmHg συσχετίζεται με καλύτερη έκβαση των ασθενών και κατά συνέπεια θεωρείται επαρκής για την εξασφάλιση ικανοποιητικής ιστικής άρδευσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις, ο στόχος διατήρησης της ΜΑΠ στα 65 mmHg δεν είναι επαρκής, όπως σε ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και ιδιαίτερα ηλικιωμένους, σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση ή και σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος, όπου χρειάζεται διατήρηση υψηλότερης ΜΑΠ και συνεπώς απαιτείται εξατομίκευση αναλόγως ενδείξεων.

Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν ότι ο λόγος της καρδιακής συχνότητας προς τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΚΣ/ΣΑΠ: shock index, φυσιολογικά  $< 0,8$ ) συμβάλλει αποτελεσματικότερα στην αναγνώριση της ιστικής υποάρδευσης, ιδιαίτερα σε νορμοτασικούς ασθενείς.

**Διούρηση** Η μείωση του ενδοαγγειακού όγκου αίματος προκαλεί μείωση της ροής αίματος στους νεφρούς, που εκφράζεται όχι μόνο με αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας στο αίμα, αλλά και με μείωση της παραγωγής ούρων (υπογκαιμία μη νεφρικής αιτιολογίας). Η μείωση κρίνεται σοβαρή όταν η ωριαία διούρηση είναι μικρότερη από 0,5 ml/kgΣΒ. Στόχος κατά την αιμοδυναμική υποστήριξη των ασθενών είναι η διατήρηση της ωριαίας διούρησης  $\geq 0,5$  ml/kgΣΒ.

**Έλλειμμα βάσης** Το έλλειμμα βάσης υπολογίζεται από τη μερική πίεση του  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ), το pH και τη συγκέντρωση των διπτανθρακικών στο αίμα και αφορά τον προσδιορισμό της βάσης, που απαιτείται για την επαναφορά του pH του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη ιστικής υποάρδευσης συγκριτικά με το pH ή τη συγκέντρωση των διπτανθρακικών στο αίμα. Το έλλειμμα βάσης έχει φυσιολογικό εύρος από -2 έως 2 και έχει προγνωστική αξία κυρίως κατά την αρχική ανάνηψη σε πολυτραυματίες.

**Γαλακτικό οξύ** Το γαλακτικό οξύ παράγεται από τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης σε συνθήκες υποξίας και αποτελεί δείκτη συστηματικής οξυγόνωσης. Όταν η συγκέντρωση του γαλακτικού είναι  $> 2$  mmol/L θεωρείται παθολογική, ενώ συγκέντρωση γαλακτικού  $> 4$  mmol/L αποτελεί δείκτη ιστικής υποάρδευσης και συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Υπάρχουν δεδομένα, που δείχνουν ότι η κάθαρση του γαλακτικού [(lactate initial - lactate delayed)/lactate initial  $\times 100$ ] αποτελεί επιπρόσθετο εργαλείο για την εκτίμηση της ιστικής άρδευσης. Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, κατά τη διάρκεια της πρώιμης ανάνηψης, όταν η κάθαρση του γαλακτικού είναι

μικρότερη από 10% υποδηλώνει ιστική υποάρδευση. Αντίθετα, όταν είναι μεγαλύτερη από 10% υποδηλώνει επάρκεια της ανάνηψης. Κατά συνέπεια, στην κλινική πράξη μεγαλύτερη σημασία και χρησιμότητα έχουν οι διαδοχικές μετρήσεις της συγκέντρωσης του γαλακτικού στο αίμα και όχι η μέτρηση σε ένα μόνο δείγμα.

Η μέτρηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού μπορεί να γίνει στο αρτηριακό, στο μικτό φλεβικό ή σε περιφερικό φλεβικό αίμα. Στην τελευταία περίπτωση δεν συστήνεται η χρήση αιμοστατικού επιδέσμου κατά την αιμοληψία, για την αποφυγή ψευδών αποτελεσμάτων.

**Κορεσμός σε οξυγόνο του μικτού ή του κεντρικού φλεβικού αίματος** Ο κορεσμός του μικτού φλεβικού αίματος ( $SvO_2$ ) και ο κορεσμός του κεντρικού φλεβικού αίματος ( $ScvO_2$ ) αποτελούν δείκτες παρακολούθησης της συστηματικής οξυγόνωσης και αντικατοπτρίζουν την ισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης  $O_2$ , αλλά δεν παρέχουν επαρκείς πληροφορίες για την άρδευση και οξυγόνωση σε επίπεδο ιστών και οργάνων.

Το σημείο μέτρησης του  $SvO_2$  είναι η πνευμονική αρτηρία και αντιπροσωπεύει το οξυγόνο που απομένει στη φλεβική κυκλοφορία μετά τη διέλευσή του απ' όλο το σώμα. Ο  $ScvO_2$  αντιπροσωπεύει το  $O_2$  που απομένει μετά τη διέλευση του αίματος από τον εγκέφαλο και το άνω τμήμα του σώματος και το σημείο μέτρησής του είναι στην άνω κοίλη φλέβα.

Φυσιολογικά ο κορεσμός του μικτού φλεβικού αίματος είναι μεγαλύτερος από τον κορεσμό του κεντρικού φλεβικού αίματος κατά 2-3%, εξαιτίας του ότι το κατώτερο τμήμα του σώματος δεσμεύει λιγότερο  $O_2$ . Ωστόσο η διαφορά τους αλλάζει σε συνθήκες καταπληξίας. Για παράδειγμα στη σηπτική καταπληξία ο  $SvO_2$  είναι μεγαλύτερος από τον  $ScvO_2$ , καθώς διατηρείται η αιμάτωση του εγκεφάλου, ενώ μειώνεται η αιμάτωση του πεπτικού. Παρά τη μεταξύ τους διαφορά, οι μεταβολές του κορεσμού του μικτού φλεβικού αίματος αντικατοπτρίζονται από μεταβολές του κορεσμού του κεντρικού φλεβικού αίματος, γι' αυτό και θεωρούνται ισοδύναμοι. Κατά συνέπεια, η μέτρηση του  $ScvO_2$  αποτελεί ελκυστική εναλλακτική προσέγγιση, καθώς μπορεί να μετρηθεί πιο εύκολα, με την τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής στην έσω σφαγίτιδα ή την υποκλείδιο φλέβα και με λιγότερους κινδύνους συγκριτικά με τον καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας, που απαιτείται για τη μέτρηση του  $SvO_2$ .

Τόσο η συγκέντρωση του γαλακτικού στο αίμα, όσο και ο κορεσμός του μικτού ή του κεντρικού φλεβικού αίματος αποτελούν δείκτες συστηματικής

οξυγόνωσης, αλλά δεν παρέχουν επαρκείς πληροφορίες για την άρδευση και οξυγόνωση σε επίπεδο ιστών και οργάνων. Για το σκοπό αυτό γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης νεότερων, πιο αξιόπιστων μεθόδων, που σε συνδυασμό με τους δείκτες συστηματικής οξυγόνωσης, θα είναι δυνατό να εξασφαλίσουν την καλύτερη αξιολόγηση της ιστικής άρδευσης, επιτρέποντας την κατάλληλα στοχευμένη και έγκαιρη αντιμετώπιση των ασθενών (Εικ. 2).

<b>Δείκτες της ιστικής άρδευσης / οξυγόνωσης</b>
Μέση αρτηριακή πίεση
Διούρηση
Επίπεδο συνείδησης - Διανοητική κατάσταση
Τριχοειδική επαναπλήρωση
Αιμάτωση του δέρματος
Κρύα άκρα (και γόνατα)
Γαλακτικό οξύ αίματος
Αρτηριακό pH, έλλειμμα βάσης και συγκέντρωση $\text{HCO}_3^-$
Κορεσμός του μικτού φλεβικού αίματος - $\text{SvO}_2$ (πνευμονική αρτηρία)
Κορεσμός του κεντρικού φλεβικού αίματος - $\text{ScvO}_2$ (άνω κοίλη φλέβα)
$\text{PCO}_2$ στο μικτό φλεβικό αίμα (πνευμονική αρτηρία)
Ιστική $\text{pCO}_2$ (γαστρική τονομετρία και υπογλώσσια καπνομετρία)
Ιστική οξυγόνωση των σκελετικών μυών ( $\text{StO}_2$ ) (με υπέρυθρη φασματοσκοπία)

**Εικόνα 2:** Κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες της επάρκειας της ιστικής άρδευσης/οξυγόνωσης ( $\text{HCO}_3^-$ =διπτανθρακικά,  $\text{pCO}_2$ =μερική πίεση του διοξειδίου)

#### 4.3.2. Εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου στη ΜΕΘ

Το πρώτο βήμα για την ανάνηψη αιμοδυναμικά ασταθών ασθενών, με υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία, αποτελεί η φόρτιση με υγρά (ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση). Ωστόσο, πλήθος μελετών έχει δείξει ότι μόλις το 50% των ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια στη ΜΕΘ ανταποκρίνονται στη χορήγηση υγρών.

Δίχως κατάλληλη αντιμετώπιση, η υπογκαιμία, εξαιτίας της επακόλουθης αιμοδυναμικής αστάθειας, συχνά οδηγεί σε ακατάλληλη χορήγηση αγγειοδραστικών παραγόντων, που είναι δυνατό να επιδεινώσουν την υποάρδευση και τελικά την ισχαιμία των ιστών και των οργάνων.

Από την άλλη πλευρά, η υπερβολική χορήγηση υγρών για την αιμοδυναμική ανάνηψη των ασθενών έχει συσχετιστεί με αύξηση της νοσηρότητας, αύξηση του χρόνου νοσηλείας στη ΜΕΘ και της ενδονοσοκομειακής

νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα.

Κατά συνέπεια, απαραίτητη προϋπόθεση για την κατάλληλη διαχείριση των ασθενών με διαταραχές της ισορροπίας των υγρών στη ΜΕΘ είναι:

- Η ακριβής εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου, καθώς και
- Η εκτίμηση/πρόβλεψη της αιμοδυναμικής απόκρισης στη χορήγηση υγρών.

Η σωστή εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου στο βαριά πάσχοντα αποτελεί πρόκληση στην κλινική πράξη και απαιτεί τη συνδυαστική εκτίμηση πολλών παραμέτρων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η κλινική εικόνα των ασθενών δεν επαρκεί από μόνη της για την εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου. Τα σημεία και συμπτώματα της υπογκαιμίας είναι μη ειδικά. Η αρτηριακή πίεση (συστολική ή μέση - ΜΑΠ) είναι δυνατό να διατηρείται σε ικανοποιητικά επίπεδα, διαμέσου αντιρροπιστικών μηχανισμών, παρά την παρουσία υπογκαιμίας, ενώ η ταχυκαρδία είναι δυνατό να απουσιάζει.

Παρόμοια, τα κλινικά σημεία και ακτινολογικά ευρήματα, που είναι συμβατά με υπερογκαιμία και σοβαρές επιπλοκές της, όπως επακόλουθο πνευμονικό οίδημα, εκδηλώνονται καθυστερημένα, μη επιτρέποντας την πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση.

#### **4.3.2.1. Στατικοί δείκτες εκτίμησης του ενδαγγειακού όγκου**

Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται διάφοροι στατικοί δείκτες για την εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου (**Εικ. 3**), οι οποίοι παρουσιάζουν ποικίλους περιορισμούς. Γενικά, οι στατικές πιέσεις πλήρωσης της καρδιάς, όπως η κεντρική φλεβική πίεση (CVP) και η πίεση ενσφήνωσης ή πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας (PAOP), έχουν μικρή αξία τόσο για την εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου, όσο και ως προγνωστικοί δείκτες της ανταπόκρισης στα υγρά. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η CVP χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη μέχρι σήμερα.

Ο τελοδιαστολικός όγκος της αριστεράς κοιλίας αποτελεί αξιόπιστο τρόπο εκτίμησης του προφορτίου, αλλά στερείται της δυνατότητας πρόβλεψης της βελτίωσης ή μη της καρδιακής παροχής μετά χορήγηση υγρών. Γενικά, οι τελοδιαστολικές παράμετροι της καρδιάς αποτελούν αξιόπιστους δείκτες εκτίμησης του προφορτίου της καρδιάς και της καρδιακής λειτουργίας. Ωστόσο, στην κλινική πράξη η μέτρησή τους παρουσιάζει δυσκολίες.



Στατικοί δείκτες εκτίμησης του ενδαγγειακού όγκου
Αρτηριακή πίεση
Κεντρική φλεβική πίεση (CVP)
Διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας
Πίεση ενσφύνωσης ή αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery occlusion pressure - PAOP)
Τελοδιαστολικός όγκος της δεξιάς κοιλίας (RVEDV)
Δείκτης του τελοδιαστολικού όγκου της δεξιάς κοιλίας (RVEDVI)
Τελοδιαστολικός όγκος της αριστεράς κοιλίας (LVEDV)
Τελοδιαστολική περιοχή της αριστεράς κοιλίας (LVEDA)
Συνολικός τελοδιαστολικός όγκος (GEDV)
Καρδιακή παροχή

**Εικόνα 3:** Στατικοί δείκτες εκτίμησης του ενδαγγειακού όγκου

**Κεντρική φλεβική πίεση (Central Venous Pressure, CVP)** Η CVP είναι η πίεση του φλεβικού αίματος στην άνω κοίλη φλέβα, που λόγω γειτνίασης με το δεξιό κόλπο, θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την πίεση πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας και κατ' επέκταση η μέτρησή της αποτελεί έμμεσο τρόπο μέτρησης του προφορτίου της αριστεράς κοιλίας. Ωστόσο, στους βαριά πάσχοντες ασθενείς υπάρχει φτωχή συσχέτιση της CVP με τον τελοδιαστολικό όγκο της δεξιάς κοιλίας, εξαιτίας ποικίλων παραγόντων. Σύμφωνα με επιστημονικά δεδομένα, αφενός δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ της CVP και του κυκλοφορούντος όγκου αίματος και αφετέρου η μέτρηση της CVP δε μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση στη χορήγηση υγρών. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η μέτρηση της CVP δεν συστήνεται σε ασθενείς της ΜΕΘ, του χειρουργείου ή του ΤΕΠ.

Παρόλα αυτά, η CVP χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πράξη, για την εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου και της ανάγκης χορήγησης υγρών. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι χαμηλή CVP σημαίνει υπογκαιμία, ενώ υψηλή CVP σημαίνει υπερφόρτωση με υγρά της κυκλοφορίας. Ο κανόνας «5-2», που ήταν ιδιαίτερα δημοφιλής τη 10ετία '70, χρησιμοποιείται ευρέως μέχρι σήμερα, προκειμένου να καθοδηγήσει τη θεραπευτική χορήγηση υγρών. Σύμφωνα με αυτό τον κανόνα, η μεταβολή της CVP μετά από φόρτιση με υγρά κατευθύνει την απόφαση για περαιτέρω χορήγηση υγρών.

Σε αρκετά πρωτόκολλα ανάνηψης με υγρά συστήνεται διατήρηση της CVP γύρω στα 8-12 mmHg ή μεγαλύτερη (CVP=12-15 mmHg) σε ασθενείς υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, σε ασθενείς με μειωμένη ενδοτικότητα, διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, πνευμονική υπέρταση ή και αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση.

#### 4.3.2.2. Δυναμικοί δείκτες εκτίμησης του ενδαγγειακού όγκου

**Δοκιμασία φόρτισης με υγρά** Συνήθη προσέγγιση για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών αποτελεί η δοκιμασία φόρτισης με υγρά, όπου χορηγείται συγκεκριμένη ποσότητα ενδοφλέβια, σε περιορισμένο χρόνο και αξιολογείται η επίδραση στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή (καρδιακή παροχή).

**Παθητική ανύψωση των κάτω άκρων** Αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση της προηγούμενης δοκιμασίας, που γίνεται με παρακολούθηση της μεταβολής του όγκου παλμού ή της αιματικής ροής στην αορτή (υπερηχοτομογραφικά), που ακολουθεί την ανύψωση των κάτω άκρων (στις 45°) και άρα την αύξηση της φλεβικής επιστροφής του αίματος.

Την τελευταία 10ετία, σε διασωληνωμένους ασθενείς, έχουν μελετηθεί διάφοροι δυναμικοί δείκτες, που στηρίζονται στις αλληλεπιδράσεις των πνευμόνων και της καρδιάς κατά τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με θετική πίεση, προκειμένου να προσδιοριστεί ποιοι θα ανταποκριθούν στη χορήγηση υγρών (**Εικ. 4**).

Δυναμικοί δείκτες
Διακύμανση της πίεσης του σφυγμού Διακύμανση του όγκου παλμού Διακύμανση της ταχύτητας της μέγιστης αορτικής αιματικής ροής Διακύμανση της διαμέτρου της άνω ή και κάτω κοίλης φλέβας Ανάλυση της κυματομορφής του αρτηριακού σφυγμού

**Εικόνα 4:** Δυναμικοί δείκτες εκτίμησης του ενδαγγειακού όγκου

Τέτοιοι δείκτες είναι:

- **Η διακύμανση της πίεσης του σφυγμού (pulse pressure variation, PPV)** και
- **Η διακύμανση του όγκου παλμού (stroke volume variation, SVV)** που έχειδειχτεί ότι είναι δυνατό να προβλέψουν αξιόπιστα την απόκριση στην αναπλήρωση με υγρά στους βαριά πάσχοντες.

Η PPV προκύπτει από την ανάλυση της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης και προϋποθέτει τον καθετηριασμό αρτηρίας ( $PPV = \frac{P_{rmax} - P_{rmin}}{PP \text{ mean}}$  με φυσιολογικό εύρος <13%).

Η SVV μελετάται με συστήματα μέτρησης της καρδιακής παροχής και υπολογισμού του όγκου παλμού, διαμέσου ανάλυσης του αρτηριακού κύ-

ματος και προϋποθέτει τον καθετηριασμό αρτηρίας και κεντρικής φλέβας ( $SVV = SV_{max} - SV_{min}/SV_{mean}$  με φυσιολογικό εύρος  $\leq 10-15\%$ ).

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι δείκτες αυτοί δεν αποτελούν δείκτες προφορτίου, αλλά δείκτες ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών.

Σε διασωληνωμένους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό (με θετική πίεση κατά την εισπνοή), οι μεταβολές των ενδοθωρακικών πιέσεων κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου προκαλούν μεταβολές στο προφορτίο και μεταφορτίο της δεξιάς και της αριστεράς κοιλίας. Συγκεκριμένα κατά την εισπνοή, η αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης προκαλεί μείωση της φλεβικής επανόδου του αίματος, μείωση της πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας και αύξηση του μεταφορτίου της, με αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου παλμού και της αρτηριακής πίεσης. Τα αντίθετα φαινόμενα συμβαίνουν κατά την εκπνευστική φάση του αναπνευστικού κύκλου, που είναι παθητική.

#### 4.3.2.3. Δείκτες υπερφόρτωσης με υγρά

Βασικός στόχος της χορήγησης υγρών είναι η αποκατάσταση της ιστικής αιμάτωσης με αποφυγή της δημιουργίας οίδηματος στους ιστούς και τα όργανα. Οι δυναμικοί δείκτες, που προαναφέρθηκαν, σε συνδυασμό με την υπερηχοτομογραφική εκτίμηση της λειτουργικότητας και του μεγέθους της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για το προφορτίο και την ανταπόκριση στην αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου με υγρά, αλλά δεν χρησιμεύουν για την εκτίμηση της υπερυδάτωσης.

Τα κλινικά σημεία και ακτινολογικά ευρήματα, που είναι συμβατά με υπερογκαιμία, εκδηλώνονται καθυστερημένα και δεν είναι δυνατό να αποτελέσουν οδηγό για τη διακοπή της ανάνηψης με υγρά ή τον περιορισμό της χορήγησης υγρών έγκαιρα και πρώιμα. Επίσης, η μέτρηση στατικών δεικτών, όπως η CVP και η PAOP δεν είναι αξιόπιστοι δείκτες της υπερυδάτωσης.

Το εξωαγγειακό υγρό των πνευμόνων (Extravascular lung water, EVLW) και η παρακολούθηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (intra abdominal pressure, IAP) αποτελούν τεχνικές μέτρησης του όγκου των υγρών, που συσσωρεύεται στο διάμεσο χώρο των ιστών (οίδημα) και είναι δυνατό να συμβάλουν στον προσδιορισμό της υπερυδάτωσης.

**Εξωαγγειακό υγρό των πνευμόνων (EVLW)** Η υπέρμετρη χορήγηση

υγρών είναι δυνατό να οδηγήσει σε υπερογκαιμία (αυξημένος ενδοαγγειακός και εξωκυττάριος όγκος υγρών) και ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος. Η μέτρηση του εξωαγγειακού υγρού των πνευμόνων χρησιμεύει για την πρώιμη διάγνωση του πνευμονικού οιδήματος, καθώς και για την καθοδήγηση της στρατηγικής χορήγησης υγρών. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για τη μέτρηση του EVLW.

Η ακτινογραφία του θώρακα, παρά το ότι είναι χρήσιμη για τη διάγνωση του πνευμονικού οιδήματος και την εκτίμηση του EVLW, έχει περιορισμένη αξία σε βαριά πάσχοντες κατακεκλιμένους ασθενείς. Το υπερηχοτομογράφημα των πνευμόνων παρέχει επίσης τη δυνατότητα της ημιποσοτικής εκτίμησης του EVLW, αλλά αποτελεί υποκειμενική μέθοδο, που χρήζει της ανάλογης εκπαίδευσης. Άλλες μέθοδοι για τη μέτρηση του EVLW, όπως με αξονική ή μαγνητική τομογραφία κ.ά, είναι δύσκολο να εφαρμοστούν στην καθ' ημέρα κλινική πράξη και επιπλέον δεν επιτρέπουν τη συνεχή παρακολούθηση.

Οι τεχνικές αραίωσης ενός ή δύο δεικτών αποτελούν αξιόπιστες μεθόδους για τη μέτρηση του EVLW, που εφαρμόζονται παρακλίνια με τον ανάλογο εξοπλισμό.

Το εξωαγγειακό υγρό των πνευμόνων περιλαμβάνει το διάμεσο και κυψελιδικό υγρό και φυσιολογικά, η τιμή του είναι 5-7 ml/kg ιδανικού βάρους σώματος. Σε περιπτώσεις σοβαρού πνευμονικού οιδήματος, η τιμή του είναι δυνατό να φτάσει έως και 30 ml/kgΣΒ. Στην κλινική πράξη, η παρακολούθηση του προφορτίου και της απάντησης στη χορήγηση υγρών σε συνδυασμό με την παρακολούθηση του EVLW είναι δυνατό να επιτρέψουν τη βέλτιστη στρατηγική χορήγησης υγρών σε βαριά πάσχοντες στη ΜΕΘ.

**Ενδοκοιλιακή πίεση (Intra abdominal pressure, IAP)** Η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης είναι εφικτή με τη μέτρηση της ενδοκυστικής πίεσης, διαμέσου του ουροκαθετήρα. Ενδοκοιλιακή υπέρταση ορίζεται η κατάσταση, όπου η IAP είναι >12 mmHg, ενώ το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος αφορά σε τιμή IAP>20 mmHg με συνοδά σημεία οργανικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας.

Η μέτρηση και παρακολούθηση της IAP ενδείκνυται σ' όλους τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ενδοκοιλιακής υπέρτασης, όπως ασθενείς με σοβαρό τραύμα ή χειρουργείο κοιλιάς, μαζική μετάγγιση (>10 μονάδες/24ωρο), ανάνηψη με μεγάλο όγκο υγρών (>3.500 ml/24ωρο), εκτεταμένο έγκαυμα, με ειλεό, ηπατική ανεπάρκεια με ασκίτη, σοβαρή πα-

γκρεατίτιδα και μεταμόσχευση ήπατος. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η παθολογική αύξηση της τιμής της IAP θα πρέπει να συνεπάγεται τον περιορισμό της ανάνηψης με υγρά και την επιδίωξη αρνητικού ισοζυγίου υγρών.

## **5. Συμπτωματική θεραπευτική προσέγγιση στη ΜΕΘ - Μέτρα συμπτωματικής αντιμετώπισης της υπογκαιμίας**

### **5.1. Ανάνηψη με υγρά**

Η αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή υπογκαιμία και σημεία ιστικής υποάρδευσης και κυκλοφορικής καταπληξίας αποτελεί επείγουσα κατάσταση. Πρωταρχικά εξασφαλίζεται ο ανώτερος αεραγωγός, η αναπνοή (σε μη διασωληνωμένους ασθενείς) και η κυκλοφορία.

Το πρώτο βήμα της αιμοδυναμικής υποστήριξης είναι η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου με ενδοφλέβια φόρτιση υγρών. Η φόρτιση με υγρά διαφέρει από την απλή χορήγηση υγρών (προς κάλυψη των ημερήσιων αναγκών σε υγρά), καθώς αφορά στη χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών σε περιορισμένο χρόνο, ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό εντατική παρακολούθηση για την εκτίμηση της ανταπόκρισης (αρτηριακή πίεση, σφύξεις, διούρηση κ.ά) και για την αποφυγή επιπλοκών (ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος).

Η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών θα πρέπει να διέπεται από τους κανόνες, που ακολουθούνται κατά την ενδοφλέβια χορήγηση οποιουδήποτε φαρμάκου. Παράμετροι που θα πρέπει να εξετάζονται και να συνυπολογίζονται, προκειμένου να επιλεγεί το καταλληλότερο είδος και ποσότητα των ενδοφλέβια χορηγούμενων υγρών είναι:

- Το αίτιο της υπογκαιμίας
- Το είδος και η ποσότητα των απωλεσθέντων υγρών
- Η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> στο αίμα, η ωσμωτικότητα του αίματος και η οξεοβασική ισορροπία
- Το πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενή.

#### **5.1.1. Είδος χορηγούμενων υγρών**

Κατά την ανάνηψη με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν κρυσταλλο-

ειδή ή και κολλοειδή διαλύματα (**Εικ. 5**), ενώ σε περιπτώσεις αιμορραγίας επιβάλλεται και η μετάγγιση παραγώγων αίματος.

<b>Κρυσταλλοειδή διαλύματα</b>	<b>Κολλοειδή διαλύματα</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαλύματα ιόντων που διέρχονται ελεύθερα από τις μεμβράνες των αγγείων</li> <li>• Αυξάνουν τον όγκο υγρών τόσο στον ενδαγγειακό όσο και στο διάμεσο χώρο</li> <li>• Διακρίνονται σε:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ισότονα                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• NaCl 0.9% NaCl</li> <li>• Lactated Ringer's</li> <li>• Dextrose 5%</li> <li>• Ringer's solution</li> </ul> </li> <li>2. Υπότονα</li> <li>3. Υπέρτονα</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαλύματα μορίων με μεγάλο μοριακό βάρος, που δεν διέρχονται από τις υγιείς ημιδιαπερατές τριχοειδικές μεμβράνες και αυξάνουν την κολλοειδοσμωτική πίεση, προκαλώντας μετακίνηση υγρών από τον εξωκυττάριο χώρο ενδαγγειακά</li> <li>• Διακρίνονται σε:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Αλβουμίνη</li> <li>2. Ημισυνθετικά κολλοειδή:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υδροξυαιθυλάμυλο (HES): το συνηθέστερο</li> <li>• Ζελατίνες</li> <li>• Δεξτράνες</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul>

**Εικόνα 5:** Κρυσταλλοειδή και κολλοειδή διαλύματα

Μέχρι σήμερα δεν έχει κατασκευαστεί το ιδανικό διάλυμα ανάνηψης.

Τα **κρυσταλλοειδή** είναι τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα διαλύματα και ενδείκνυνται στην πλειοψηφία των ασθενών. Είναι φθηνότερα και εξίσου αποτελεσματικά με τα κολλοειδή. Ωστόσο, επειδή έχουν μεγαλύτερο όγκο κατανομής, απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες και προκαλούν μεγαλύτερο οίδημα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το διάλυμα D/W 5%, παρά το ότι θεωρείται ισότονο, συμπεριφέρεται ως υπότονο, εξαιτίας του μεταβολισμού της γλυκόζης, προκαλώντας ενδοκυττάρια μετακίνηση υγρών.

Τα **κολλοειδή** συγκριτικά με τα κρυσταλλοειδή είναι αποτελεσματικότερα στην έκπτυξη του ενδαγγειακού διαμερίσματος, έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και μικρότερο όγκο κατανομής. Τα ημισυνθετικά κολλοειδή έχουν μικρότερη διάρκεια δράσης σε σχέση με την αλβουμίνη (της οποίας η δράση διαρκεί 24 ώρες).

Μειονεκτήματα των κολλοειδών διαλυμάτων είναι ότι έχουν μεγαλύτερο κόστος και επίσης παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αλλεργικές αντιδράσεις (ζελατίνες>δεξτράνες>HES), διαταραχές πήξης, ωσμωτική διούρηση, νεφρική δυσλειτουργία και ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος.

Στην **εικόνα 6** παρουσιάζονται συστάσεις για το είδος των υγρών, που θα πρέπει να επιλέγονται, κατά την ανάνηψη με υγρά σε διάφορες κατηγο-

ρίες βαριά πασχόντων ασθενών.

<b>Ειδικές συστάσεις</b>
<p>Τα ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα είναι τα ενδεικνυόμενα υγρά αναζωογόνησης για τους περισσότερους ασθενείς</p> <p>Σε ασθενείς με υπογκαιμία και αλκάλωση είναι προτιμότερη η χορήγηση φυσιολογικού NaCl ορού 0,9%</p> <p>Τα ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα ενδείκνυνται για ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση</p> <p>Ο υπέρτονος φυσιολογικός ορός δεν έχει φανεί να πλεονεκτεί ως υγρό αναζωογόνησης, ενώ επιπρόσθετα δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της χρήσης του</p> <p>Η αλβουμίνη έχει ρόλο στην πρώιμη ανάνηψη των ασθενών με σοβαρή σήψη</p> <p>Η αλβουμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση</p> <p>Το υδροξυαιθυλάμυλο (HES) αντενδείκνύεται σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή και οξεία νεφρική βλάβη</p> <p>Η ασφάλεια της χρήσης των άλλων ημισυνθετικών κολλοειδών διαλυμάτων, εκτός του HES, δεν έχει επιβεβαιωθεί και κατά συνέπεια δεν συστήνεται η χρήση τους</p> <p>Όταν το αίτιο της υπογκαιμίας είναι η αιμορραγία, απαιτείται η λήψη μέτρων για τον έλεγχο της και η μετάγγιση συμπτωκνωμένων ερυθρών και παραγώγων αίματος, αναλόγως των ενδείξεων</p> <p>Δεν έχει προσδιοριστεί το κατάλληλο είδος και δοσολογία υγρών, που θα πρέπει να χορηγείται κατά την ανάνηψη με υγρά, σε ασθενείς με εκτεταμένο έγκαυμα</p>

**Εικόνα 6:** Συστάσεις για το είδος των χορηγούμενων υγρών κατά τη φάση της ανάνηψης, σε διαφορετικά αίτια υπογκαιμίας

### 5.1.2. Ποσότητα χορηγούμενων υγρών

Το έλλειμμα όγκου των ασθενών με υπογκαιμία ποικίλλει, εξαρτώμενο από ποικίλους παράγοντες. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα όχι μόνο για το είδος, αλλά ούτε για την ποσότητα των υγρών που θα πρέπει χορηγούνται. Με δεδομένο ότι το θετικό ισοζύγιο υγρών έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, είναι σκόπιμο η χορήγηση υγρών στους βαριά πάσχοντες να γίνεται με συγκεκριμένους στόχους και κανόνες (**Εικ. 7**). Θα πρέπει να επισημανθεί ότι όταν επιτυγχάνεται ο στόχος της ανάνηψης, η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών θα πρέπει να περιορίζεται και να κατευθύνεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή.

Στόχοι αρχικής ανάνηψης (πρώτες 6 ώρες)
<b>ΠΡΩΤΕΣ 3 ΩΡΕΣ</b>
Μέτρηση γαλακτικού Χορήγηση 30 ml/kgΣΒ κρυσταλλοειδών επί υπότασης ή αν γαλακτικό $\geq 4$ mmol/L
<b>ΠΡΩΤΕΣ 6 ΩΡΕΣ</b>
<b>Κεντρική φλεβική πίεση (CVP)</b> 8-12 mmHg ή μεγαλύτερη (CVP=12-15 mmHg) σε ασθενείς με μειωμένη ενδοτικότητα, διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, πνευμονική υπέρταση, αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση ή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με θετικές πιέσεις <b>Μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ)</b> $\geq 65$ mmHg <b>Διούρηση ανά ώρα</b> $\geq 0,5$ ml/kgΣΒ <b>Επαναφορά του γαλακτικού στο φυσιολογικό</b> το συντομότερο δυνατό <b>Κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος SvO<sub>2</sub></b> $\geq 65\%$ ή <b>Κορεσμός κεντρικού φλεβικού αίματος S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub></b> $\geq 70\%$

*Εικόνα 7: Πρωτοκολλοποιημένη, ποσοτική αναζωογόνηση ασθενών με υποάρδευση λόγω σήψης*

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ορισμένες ομάδες ασθενών, όπου γενικά συστήνεται συντηρητική στρατηγική στη χορήγηση υγρών. Αυτή (με στόχο μικρότερη CVP  $\leq 4$  mmHg ή και PAOP  $\leq 8$  mmHg) συστήνεται σε ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη, καθώς συσχετίζεται με βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων, μείωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και μείωση του χρόνου νοσηλείας στη ΜΕΘ. Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη το θετικό ισοζύγιο υγρών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνητότητα.

## 5.2. Χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων

Σε ασθενείς με σοβαρή υπογκαιμία, που παρουσιάζουν απειλητική για τη ζωή υπόταση, συστήνεται η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ως επείγον μέτρο για τη διατήρηση της ζωής, ακόμη και πριν από την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου με υγρά. Στόχος είναι η διατήρηση ΜΑΠ  $\geq 65$  mmHg. Επισημαίνεται ότι υποκείμενη νοσηρότητα είναι δυνατό να τροποποιεί το στόχο, λ.χ σε ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης.

Τα αγγειοδραστικά, που συνήθως χρησιμοποιούνται, είναι αδρενεργικοί παράγοντες και διακρίνονται σε αγγειοσυσπαστικά και ινότροπα, ανάλογα με τη δράση στους  $\alpha$ - και  $\beta$ -αδρενεργικούς υποδοχείς. Πρώτης επιλογής αγγειοσυσπαστικό είναι η νορεπινεφρίνη, η οποία θα πρέπει πάντοτε να



χορηγείται από κεντρική φλεβική γραμμή (κίνδυνος ιστικής νέκρωσης σε περίπτωση εξαγγείωσης).

Σ' όλους τους ασθενείς που χρήζουν χορήγησης αγγειοδραστικών, θα πρέπει να γίνεται τοποθέτηση αρτηριακού καθετήρα, για συνεχή και αξιόπιστη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Σε ασθενείς, που παρά την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, παραμένουν τα σημεία χαμηλής καρδιακής παροχής και ιστικής υποάρδευσης, θα πρέπει να γίνεται υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας και εκτίμηση για την ανάγκη χορήγησης ινότροπων φαρμάκων.

### 5.3. Μέτρα συμπτωματικής αντιμετώπισης της υπερογκαιμίας

**A. Πρωταρχικό μέλημα σε ασθενείς στη ΜΕΘ με υπερογκαιμία και μειωμένο δραστικό ενδαγγειακό όγκο αίματος,** είναι η αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου και η εξασφάλιση επαρκούς άρδευσης και οξυγόνωσης των ιστών και των οργάνων, όπως περιγράφηκε πιο πάνω.

**B. Σε ασθενείς με υπερογκαιμία και αυξημένο ενδαγγειακό όγκο,** υπερισχύουν οι εκδηλώσεις από την υπερυδάτωση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος συνήθως αφορά ασθενείς με καρδιακή ή και νεφρική δυσλειτουργία.

Πρωταρχικά επιβάλλεται η υποστήριξη της αναπνοής με χορήγηση οξυγόνου, εφαρμογή *μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού* ή και διασωλήνωση και ΜΥΑ με θετική πίεση (σε μη διασωληνωμένους ασθενείς) ή τροποποίηση των ρυθμίσεων της μηχανικής αναπνοής (σε διασωληνωμένους ασθενείς), εξαιτίας επιδείνωσης της ανταλλαγής των αερίων και ανάπτυξης αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Θεραπευτικά κύριο στόχος είναι το αρνητικό ισοζύγιο των υγρών. Προς αυτή την κατεύθυνση γίνονται τα ακόλουθα:

- **Περιορισμός των χορηγούμενων υγρών** και του NaCl
- **Ενίσχυση της διούρησης,** για την αποβολή της περίσσειας άλατος και ύδατος, με ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης (20-80 mg ΕΦ bolus, που ακολουθείται από στάγδην ΕΦ έγχυση με ροή 5-10 mg/ώρα ή και περισσότερο)
- **Διατήρηση επαρκούς καρδιακής παροχής και αρτηριακής πίεσης**

- **Χορήγηση ινοτρόπων - Αντιαρρυθμική αγωγή:** Σε βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ, στους οποίους παρά τον αυξημένο ενδαγγειακό όγκο, συνυπάρχει υπόταση, μείωση της καρδιακής παροχής ή και σημεία υποάρδευσης, όπως σε ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία της καρδιάς, θα πρέπει να λαμβάνονται συμπληρωματικά μέτρα, προκειμένου να βελτιωθεί η καρδιακή λειτουργία και παροχή, όπως αντιμετώπιση τυχόν αρρυθμιών ή και χορήγηση ινοτρόπων φαρμάκων, όπως δοβουταμίνης, αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης ή λεβοσιμεντάνης. Επίσης η χορήγηση ινοτρόπων φαρμάκων έχει ένδειξη σε ασθενείς με ηπιότερη δυσλειτουργία της καρδιάς και οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη διουρητική αγωγή ή και επιδεινώνουν τη νεφρική λειτουργία.
- **Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών (νορεπινεφρίνης)** πιθανά να ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, προς διατήρηση επαρκούς συστολικής αρτηριακής πίεσης και κατά συνέπεια ικανοποιητικής πίεσης άρδευσης των νεφρών ή και σε ασθενείς με μειωμένο αγγειακό τόνο, όπως στη σήψη.
- **Μηχανική υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας** (συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση, ΣΦΦΑ) ενδείκνυται σε ασθενείς στη ΜΕΘ με νεφρική ανεπάρκεια ή με καρδιακή ανεπάρκεια και περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα λοιπά θεραπευτικά μέτρα. Αποτελεί δε την αποτελεσματικότερη παρέμβαση για την επίτευξη αρνητικού ισοζυγίου υγρών.
- **Αποφυγή επιπλοκών:** Κατά την αντιμετώπιση των ασθενών, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην αιμοδυναμική παρακολούθηση και την επάρκεια της ιστικής άρδευσης, προκειμένου να αποφεύγεται ο κίνδυνος μείωσης του δραστικού ενδαγγειακού όγκου υγρών. Επιπλέον, χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών του αίματος για την έγκαιρη αντιμετώπιση των ανάλογων διαταραχών.

## 6. Συμπέρασμα

Η υπογκαιμία και η υπερογκαιμία αποτελούν συνήθεις καταστάσεις σε βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώ-

πιση των διαταραχών αυτών έχει ιδιαίτερη σημασία για την τελική έκβαση των ασθενών. Στο πλαίσιο αυτό απαιτείται εκτός της αιτιολογικής θεραπείας, υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών, με στόχο τη διατήρηση επαρκούς αιμάτωσης και οξυγόνωσης των ιστών και οργάνων. Σε αυτό συμβάλλει η συνεκτίμηση των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων, των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των δεικτών οξυγόνωσης.

Η προσέγγιση και στρατηγική αντιμετώπισης των ασθενών αυτών με κεντρικό άξονα την αρτηριακή πίεση, την κεντρική φλεβική πίεση και την ωριαία διούρηση φαίνεται να αποτελεί υπεραπλούστευση. Η εκτίμηση και παρακολούθηση του προφορτίου, με τη μέτρηση τελοδιαστολικών παραμέτρων της καρδιάς και της ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών, με δυναμικούς δείκτες (όπως η PPV και η SVV), σε συνδυασμό με την παρακολούθηση του EVLW ή και της IAP (αναλόγως ενδείξεων), είναι δυνατόν να επιτρέψουν τη βέλτιστη στρατηγική χορήγησης υγρών σε βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Strehlow CM. Early identification of shock in critically ill patients. *Emerg Med Clin North Am* 2010; 28: 57-66.
2. Marik EP. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2009; 24: 329-337.
3. Busse L, Davison LD, Junker C, Chawla SL. Hemodynamic monitoring in the critical care environment. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 21-29.
4. Hollenberg MS. Hemodynamic monitoring. *Chest* 2013; 143(5): 1480-1488.
5. Myburgh AJ, Mythen GM. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013; 369:1243-1251.
6. Myburgh AJ, Finfer S, Bellomo R. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1209759.
7. Angus CD, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-851.

## Ερωτήσεις

### 1. Ποιο από τα πιο κάτω είναι σωστό:

- α) Η υπερογκαιμία σημαίνει πάντοτε ότι ο ενδαγγειακός όγκος υγρών είναι αυξημένος;
- β) Η υπογκαιμία σημαίνει πάντοτε ότι ο ενδαγγειακός όγκος υγρών είναι μειωμένος;
- γ) Η υπογκαιμία δεν συνοδεύεται ποτέ από αυξημένο εξωκυττάριο όγκο;
- δ) Η υπογκαιμία μπορεί να συνοδεύεται από ελαττωμένο, φυσιολογικό ή και αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών;
- ε) Το β και το δ;

### 2. Γενικά, για τη διατήρηση επαρκούς ιστικής αιμάτωσης, η τιμή της μέσης αρτηριακής πίεσης πρέπει να είναι:

- α)  $ΜΑΠ \geq 60 \text{ mmHg}$ ;
- β)  $ΜΑΠ \geq 65 \text{ mmHg}$ ;
- γ)  $ΜΑΠ \geq 70 \text{ mmHg}$ ;
- δ)  $ΜΑΠ \geq 75 \text{ mmHg}$ ;
- ε) Κανένα από τα πιο πάνω;

### 3. Για την εκτίμηση της ιστικής άρδευσης και οξυγόνωσης:

- α) Επαρκεί η μέτρηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού στο αίμα και του κορεσμού του  $O_2$  στο μικτό ( $SvO_2$ ) ή στο κεντρικό φλεβικό αίμα ( $ScvO_2$ );
- β) Δεν επαρκεί η μέτρηση των πιο πάνω, διότι είναι δείκτες συστηματικής οξυγόνωσης;
- γ) Γίνεται έρευνα για νεότερες πιο αξιόπιστες μεθόδους;
- δ) Ισχύουν τα α και γ;
- ε) Ισχύουν τα β και γ;

### 4. Για την εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου και της ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών:

- α) Οι πιέσεις πλήρωσης της καρδιάς, όπως η κεντρική φλεβική πίεση και η πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας, είναι επαρκείς;
- β) Δυναμικοί δείκτες, όπως η διακύμανση της πίεσης του σφυγμού και η διακύμανση του όγκου παλμού, επαρκούν για την εκτίμηση απόκρισης στα υγρά;

- γ) Δυναμικοί δείκτες, όπως η PPV και η SVV, δεν επαρκούν για την εκτίμηση του προφορτίου;
- δ) Ισχύουν τα α και β;
- ε) Ισχύουν τα β και γ;

**5. Ποιο από τα πιο κάτω είναι σωστό για την εκτίμηση της υπερφόρτωσης με υγρά:**

- α) Η μέτρηση στατικών δεικτών, όπως η CVP και η PAOP, δεν είναι αξιόπιστα δείκτες;
- β) Τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα επαρκούν για την έγκαιρη διάγνωση;
- γ) Η μέτρηση του εξωαγγειακού υγρού των πνευμόνων επαρκεί από μόνη της;
- δ) Ισχύουν τα α και γ;
- ε) Όλα τα πιο πάνω ισχύουν;

**Απαντήσεις**

1. ε
2. β
3. ε
4. ε
5. α

## Πρόγνωση και αντιμετώπιση της υπονατριάμιας σε ασθενείς της ΜΕΘ

**Λαγονίδης Δημήτριος**

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Δ/ντής ΜΕΘ ΓΝ Γιαννιτσών

### Κύρια σημεία

- Η υπονατριάμια είναι η συχνότερη διαταραχή στο ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών που συναντά ο κλινικός γιατρός στην καθημερινή του πρακτική

- Συνοδεύεται από ποικιλία συμπτωμάτων που μπορεί να οδηγήσουν σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις και συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα όχι μόνο στη ΜΕΘ, αλλά και σε άλλα τμήματα του νοσοκομείου

- Για τη στοχευμένη και αιτιολογημένη αντιμετώπιση της υπονατριάμιας είναι απαραίτητη η μεθοδική διαγνωστική προσέγγιση και η διαφορική της διάγνωση (ψευδοϋπονατριάμια, ιστονική και υπερτονική υπονατριάμια)

- Κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει μόνο η υποτονική υπονατριάμια με συμπτωματολογία που μπορεί να κυμανθεί από ήπια και μέτρια, μέχρι μετρίως σοβαρή και σοβαρή (Εικ. 1)

- Στην αντιμετώπιση της υποτονικής υπονατριάμιας η μεθοδική προσέγγιση είναι άκρως απαραίτητη. Θεμελιώδη βήματα (κατά σειρά) στον αλγόριθμο αποτελούν η ύπαρξη σοβαρών συμπτωμάτων, η ύπαρξη μετρίως σοβαρών συμπτωμάτων, η οξεία εγκατάσταση της υπονατριάμιας, η ελάττωση του κυκλοφορούντος όγκου και τέλος η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου

- Εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων σε έδαφος οξείας ή χρόνιας υπονατριάμιας ισοδυναμεί με ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος και απαιτεί άμεση παρέμβαση με χορήγηση συγκεκριμένης ποσότητας υπέρτονου διαλύματος NaCl 3%, γνωρίζοντας όχι μόνο τους στόχους, αλλά και τα όρια της θεραπείας, με παράλληλη στενή παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης και της συγκέντρωσης Na<sup>+</sup> στον ορό.

- Στη χρόνια υπονατριάμια η ταχεία και υπερβολική αύξηση του Na<sup>+</sup> μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο της ωσμωτικής μυελινόλυσης, με όλες τις δραματικές συνέπειές του

### 1. Εισαγωγή

Η υπονατριάμια (συγκέντρωση Na<sup>+</sup> στον ορό <135 mEq/L) αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή στο ισοζύγιο του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Συμβαίνει σε 30% περίπου των νοσηλευόμενων ασθενών, καθώς και σε 15-

20% των επειγόντων εισαγωγών στο νοσοκομείο, ενώ συνοδεύεται από ποικιλία συμπτωμάτων και σημείων, από τα πιο ήπια και μη ειδικά, μέχρι τα πιο σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή. Επιπλέον συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, νοσηρότητα και παραμονή στο νοσοκομείο. Σε ασθενείς της ΜΕΘ η υπονατριαιμία εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι 30%, ενώ είναι συχνότερη σε νευροχειρουργικούς ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία και σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση.

Παρόλα ταύτα η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας παραμένει προβληματική, διότι αφενός λαμβάνει χώρα κάτω από υπερβολικά ευρύ φάσμα καταστάσεων και αφετέρου αντιμετωπίζεται από γιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, με διαφορετικό θεωρητικό και πρακτικό υπόβαθρο.

Μέχρι σήμερα οι παραπάνω αιτίες έχουν οδηγήσει στη θέσπιση προσεγγίσεων στη διάγνωση και αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας, που είναι όμως διαφορετικές, όσον αφορά στο κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα και στην κάθε ιατρική ειδικότητα. Στην πραγματικότητα οι παραπάνω προσεγγίσεις έχουν στηριχτεί περισσότερο στην εμπειρία και την πρακτική, παρά σε καλά τεκμηριωμένη βιβλιογραφία, μια που δεν υπήρχαν καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες πάνω στο θέμα αυτό.

Πολύ πρόσφατα, το Μάρτιο του 2014, δημοσιεύτηκαν οι κατευθυντήριες κλινικές οδηγίες πάνω στη διάγνωση και αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας μετά από σύμπραξη τριών επιστημονικών Ευρωπαϊκών Εταιρειών (European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Endocrinology, European Renal Association-European Dialysis and Transplant association). Το παρακάτω κείμενο, όσον αφορά στη θεραπεία της υπονατριαιμίας, βασίζεται σχεδόν καθ' ολοκληρία σ' αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες μια και αποτελούν ότι πιο πρόσφατο και ολοκληρωμένο, με βάση τη τεκμηριωμένη ιατρική, υπάρχει στη Διεθνή βιβλιογραφία.

Σοβαρότητα	Συμπτώματα
Μετρίως σοβαρά	Ναυτία χωρίς εμέτους Σύγχυση Κεφαλαλγία
Σοβαρά	Έμετοι Καρδιοαναπνευστικό distress Παθολογική και βαθιά υπνηλία Σπασμοί Κώμα (Glasgow Coma Score $\leq$ 8)

**Εικόνα 1:** Ταξινόμηση των συμπτωμάτων της υπονατριαιμίας

## 2. Πρόγνωση

Η συμπτωματική υπονατρίαμια με νευρολογικές εκδηλώσεις συσχετίζεται με θνητότητα που μπορεί να προσεγγίσει το 50%. Η θνητότητα σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπονατρίαμια κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο κυμαίνεται από 3,4-22,5%, ενώ σ' εκείνους που αναπτύσσουν υπονατρίαμια κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ από 2,9-15%. Σύμφωνα με άλλες αναφορές η θνητότητα σε ασθενείς της ΜΕΘ που παρουσιάζουν πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπονατρίαμια κυμαίνονται από 23,8-73,1% και 10,5-28% αντίστοιχα.

Στη ΜΕΘ οι παράγοντες που προδιαθέτουν σε διαταραχές του  $\text{Na}^+$  μπορεί να έχουν σχέση με τη υποκείμενη νόσο, καθώς και με τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Το σίγουρο όμως είναι ότι η υπονατρίαμια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θανάτου σε ασθενείς της ΜΕΘ.

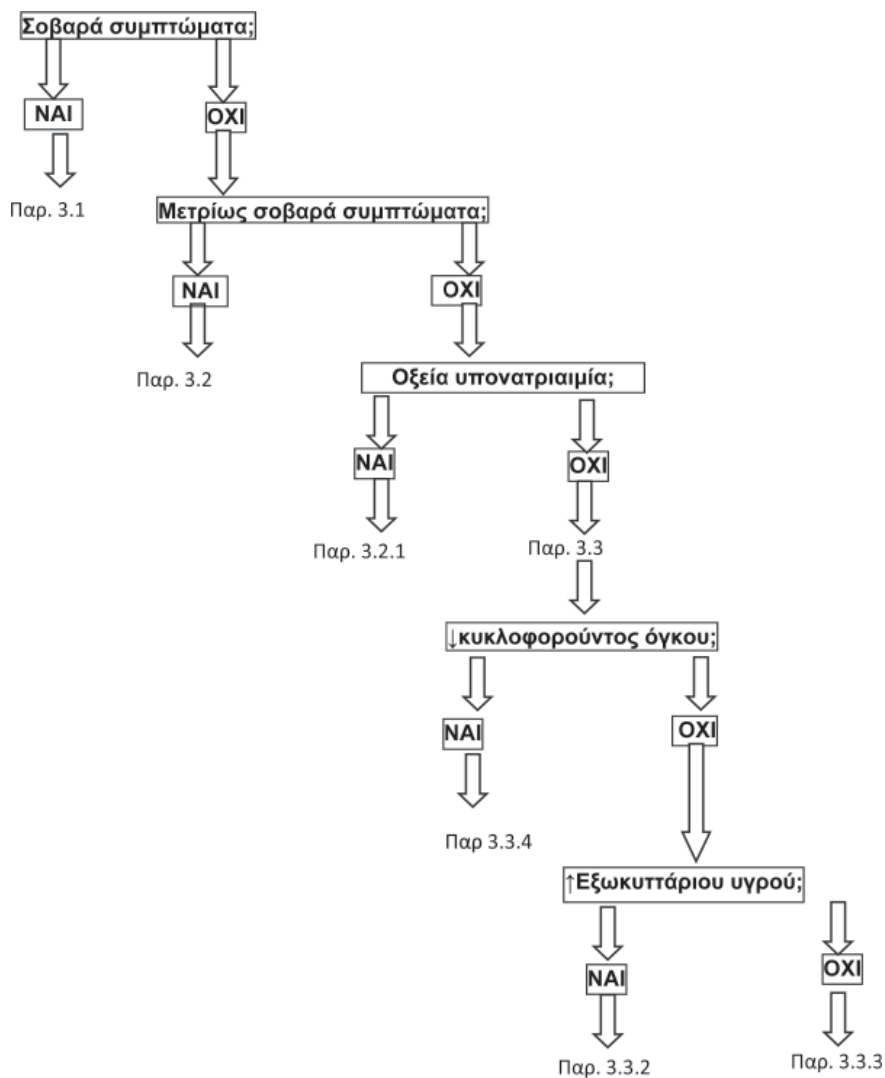
Η αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με υπονατρίαμια εξηγείται τουλάχιστον μερικώς, από τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, τις συννοσηρότητες και από τις νευρολογικές επιπλοκές. Αναμφισβήτητη η θνητότητα είναι περισσότερο αυξημένη κυρίως στους χειρουργικούς ασθενείς της ΜΕΘ. Μάλιστα σε μετεγχειρητικούς ασθενείς έχει βρεθεί ότι υπάρχει δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της διακύμανσης της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο ορό και της έκβασης.

## 3. Θεραπεία της υποτονικής υπονατρίαμιας

Οι παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες μαζί με το θεραπευτικό αλγόριθμο (**Εικ. 2**) αναφέρονται μόνο στη θεραπεία της υποτονικής υπονατρίαμιας και όχι της ψευδοϋπονατρίαμιας, της ισοτονικής και της υπερτονικής υπονατρίαμιας. Είναι γνωστό ότι η υποτονική υπονατρίαμια συσχετίζεται με την εμφάνιση των περισσότερων συμπτωμάτων και οφείλεται στην αληθή υποτονία που αναπτύσσεται στον οργανισμό. Η διαβάθμιση που αφορά στο επίπεδο τεκμηρίωσης και σύστασης αναφέρονται στις **εικόνες 3** και **4**.

Αξίζει να τονιστεί ότι η διαγνωστική προσέγγιση και η διαφορική διάγνωση της υποτονικής υπονατρίαμιας είναι απαραίτητες στην περισσότερο στοχευμένη θεραπεία της με βάση την υποκείμενη αιτία, αλλά η αναφορά σ' αυτές ξεφεύγει από τον σκοπό της παρούσας εισήγησης.





*Εικόνα 2: Αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της υποτονικής υπονατριάμιας*

### 3.1. Υπονατριάμια με σοβαρά συμπτώματα

3.1.1. Όσον αφορά στην αντιμετώπισή της την πρώτη ώρα συστήνονται τα παρακάτω, ανεξάρτητα εάν η υπονατριάμια είναι οξεία ή χρόνια:

- Άμεση ενδοφλέβια χορήγηση 150 ml υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% σε διάρκεια 20 min (1D)

- Έλεγχος του  $\text{Na}^+$  στον ορό μετά από 20 min, καθώς επαναλαμβάνεται η χορήγηση 150 ml υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% σε διάρκεια 20 min **(2D)**
- Επανάληψη των προηγούμενων θεραπευτικών βημάτων δύο φορές ή μέχρι να επιτευχθεί ο στόχος που είναι αύξηση των επιπέδων του  $\text{Na}^+$  στο ορό κατά 5 mEq/L **(2D)**
- Παρακολούθηση ασθενών με υπονατριαιμία και σοβαρά συμπτώματα προτείνεται να λαμβάνει χώρα σε περιβάλλον όπου να είναι δυνατή, τόσο η στενή κλινική παρακολούθησή τους (με δυνατότητα για άμεση διασωλήνωση της τραχείας), όσο και η στενή παρακολούθηση των βιοχημικών δεικτών **(σύσταση μη διαβαθμισμένη)**

**3.1.2. Σε περίπτωση βελτίωσης των συμπτωμάτων μετά την αύξηση του  $\text{Na}^+$  κατά 5 mEq/L την πρώτη ώρα, συστήνονται τα παρακάτω σχετικά με την περαιτέρω αντιμετώπιση, ανεξάρτητα εάν η υπονατριαιμία είναι οξεία ή χρόνια:**

- Διακοπή της χορήγησης υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% **(1D)**
- Χορήγηση της μικρότερης δυνατής ποσότητας ορού  $\text{NaCl}$  0,9%, μέχρι να αρχίσει η αιτιολογική θεραπεία **(1D)**
- Στόχος της αιτιολογικής με βάση τη διάγνωση θεραπείας είναι η σταθεροποίηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  **(1D)**
- Περιορισμός της αύξησης του  $\text{Na}^+$  συνολικά κατά 10 mEq/L στη διάρκεια του πρώτου 24ώρου και επιπρόσθετα κατά 8 mEq/L σε κάθε επόμενο 24ωρο μέχρις ότου το  $\text{Na}^+$  προσεγγίσει τη τιμή 130 mEq/L **(1D)**
- Έλεγχος του  $\text{Na}^+$  μετά από 6 και 12 ώρες και μετά μία φορά το 24ωρο, μέχρι τη σταθεροποίηση του  $\text{Na}^+$  **(2D)**

**3.1.3. Σε περίπτωση μη βελτίωσης των συμπτωμάτων μετά την αύξηση του  $\text{Na}^+$  κατά 5 mEq/L την πρώτη ώρα συστήνονται τα παρακάτω, ανεξάρτητα εάν η υπονατριαιμία είναι οξεία ή χρόνια:**

- Συνέχιση της χορήγησης υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% ή ισοδύναμου διαλύματος με στόχο την περαιτέρω αύξηση του  $\text{Na}^+$  κατά 1 mEq/L ανά ώρα **(1D)**

- Διακοπή της χορήγησης υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% όταν βελτιωθούν τα συμπτώματα, όταν η αύξηση του Na<sup>+</sup> αγγίξει τα 10 mEq/L συνολικά ή όταν η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> στον ορό φτάσει 130 mEq/L, ανεξάρτητα ποιο από τα προηγούμενα συμβεί πρώτο **(1D)**
- Συνέχιση του διαγνωστικού ελέγχου για άλλες αιτίες των συμπτωμάτων εκτός της υπονατριαιμίας **(1D)**
- Παρακολούθηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> στον ορό κάθε 4 ώρες, όσο συνεχίζεται η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% ή ισοδύναμου διαλύματος **(2D)**

## Επισημάνσεις

Σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας με σοβαρά συμπτώματα η εμφάνιση *εγκεφαλικού οιδήματος* είναι σχεδόν βέβαιη, με αποτέλεσμα να επέρχεται ο θάνατος εάν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα. Αντίθετα, εάν η υπονατριαιμία είναι χρόνια και τα επίπεδα του Na<sup>+</sup> αυξηθούν πολύ γρήγορα, τότε αναπτύσσεται *το σύνδρομο της ωσμωτικής μυελινόλυσης*, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση μόνιμης εγκεφαλικής βλάβης, κυρίως στη γέφυρα. Το σύνδρομο αυτό είναι βέβαια σπάνιο και εξαρτάται όχι μόνο από το ρυθμό αύξησης της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> στον ορό και τη χρονιότητα της υπονατριαιμίας, αλλά και από την παρουσία παραγόντων κινδύνου, όπως είναι ο αλκοολισμός, η χρήση θειαζιδικών διουρητικών, τα ηπατικά νοσήματα και η χρήση αντικαταθλιπτικών. Επομένως η διόρθωση της χρόνιας υπονατριαιμίας πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή

Η άμεση χορήγηση υπέρτονου ορού μπορεί να σώσει ζωές. Προτείνεται η κάτω από άσηπτες συνθήκες προπαρασκευή τέτοιων διαλυμάτων από το φαρμακείο του νοσοκομείου και η αποθήκευσή τους σε χώρο άμεσα προσβάσιμο προς αποφυγή καθυστέρησης στην έναρξη της θεραπείας

Στις περιπτώσεις που το σωματικό βάρος (ΣΒ) των ασθενών ξεφεύγει από τα συνηθισμένα όρια, προτείνεται η χορήγηση ορού με βάση το ΣΒ (2 ml/kgΣΒ) και όχι η καθορισμένη ποσότητα των 150 ml διαλύματος NaCl 3%

Οι ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα και υπονατριαιμία δεν αναμένεται να συνέλθουν ολοκληρωτικά και αμέσως, διότι απαιτείται κάποιο χρονικό διάστημα για να αναλάβει ο εγκέφαλος

Στις περιπτώσεις που συνυπάρχει υποκαλιαιμία, η διόρθωσή της μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στον ορό

Για να υπολογιστεί η αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στον ορό κατά 1 mEq/L μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εξίσωση των Adrogue-Madias (δες παρακάτω), αλλά αξίζει να σημειωθεί ότι η πραγματική αύξηση του  $\text{Na}^+$  μπορεί να υπερβεί την υπολογισθείσα αύξηση

Μεταβολή  $[\text{Na}^+] = \text{Χορηγούμενο } [\text{Na}^+] - [\text{Na}^+] \text{ ορού/συνολικό } \dot{\text{u}}\text{δωρ σώματος} + 1$

Μεταβολή  $[\text{Na}^+] = \text{Χορηγούμενο } [\text{Na}^+] + \text{Χορηγούμενο } [\text{K}^+] - [\text{Na}^+] \text{ ορού/συνολικό } \dot{\text{u}}\text{δωρ σώματος} + 1,$

(όπου  $[\text{Na}^+]$  συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  σε mEq/L και  $[\text{K}^+]$  συγκέντρωση  $\text{K}^+$  σε mEq/L).

Το συνολικό  $\dot{\text{u}}\text{δωρ}$  του οργανισμού υπολογίζεται με βάση το κλάσμα του ΣΒ. Αυτό είναι 0,6 για τους μη ηλικιωμένους άνδρες και 0,5 για τις μη ηλικιωμένες γυναίκες, ενώ για τους ηλικιωμένους άνδρες είναι 0,5 και για τις ηλικιωμένες γυναίκες 0,45. Φυσιολογικά το εξωκυττάριο και το ενδοκυττάριο υγρό κατέχουν το 40% και 60% αντίστοιχα του συνολικού  $\dot{\text{u}}\text{δατος}$  του οργανισμού.

### **3.2. Υπονατριαιμία με μετρίως σοβαρά συμπτώματα συστήνονται τα παρακάτω:**

- Άμεση έναρξη διαγνωστικού ελέγχου **(1D)**
- Εάν είναι δυνατό διακοπή των φαρμάκων ή άλλων παραγόντων που πιθανά συμμετέχουν στη ή προκαλούν την υπονατριαιμία **(σύσταση μη διαβαθμισμένη)**
- Αιτιολογική θεραπεία **(1D)**
- Άμεση έναρξη ενδοφλέβιας χορήγησης 150 ml υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% ή ισοδύναμου διαλύματος σε διάρκεια 20 min **(2D)**
- Στόχος της θεραπείας είναι η αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  κατά 5 mEq/L το 24ωρο **(2D)**
- Περιορισμός της αύξησης του  $\text{Na}^+$  συνολικά κατά 10 mEq/L στη διάρκεια του πρώτου 24ώρου και επιπρόσθετα κατά 8 mEq/L σε κάθε επόμενο 24ωρο, μέχρις ότου το  $\text{Na}^+$  προσεγγίσει την τιμή 130 mEq/L **(2D)**
- Έλεγχος της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  μετά από 1, 6 και 12 ώρες **(2D)**

- Συνέχιση του διαγνωστικού ελέγχου για άλλες αιτίες σε περίπτωση που τα συμπτώματα δεν βελτιωθούν με την αύξηση του  $\text{Na}^+$  **(2D)**
- Η αντιμετώπιση του ασθενούς να γίνεται όπως στην περίπτωση της υπονατριαιμίας με σοβαρά συμπτώματα, εάν η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  συνεχίζει να ελαττώνεται παρά τη θεραπεία με βάση την τρέχουσα διάγνωση **(2D)**

### 3.2.1. Οξεία υπονατριαιμία χωρίς σοβαρά ή μετρίως σοβαρά συμπτώματα συστήνονται τα παρακάτω:

- Σιγουρευτείτε ότι η μέτρηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  έγινε με την ίδια τεχνική όπως και οι προηγούμενες **(σύσταση μη διαβαθμισμένη)**
- Εάν είναι δυνατό σταματήστε τη χορήγηση υγρών, φαρμάκων και άλλων παραγόντων που πιθανά συμμετέχουν ή προκαλούν την υπονατριαιμία **(σύσταση μη διαβαθμισμένη)**
- Άμεση έναρξη κατάλληλου διαγνωστικού ελέγχου **(1D)**
- Έναρξη αιτιολογικής θεραπείας **(2D)**
- Εάν η οξεία ελάττωση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  υπερβαίνει τα 10 mEq/L, συστήνεται η ενδοφλέβια χορήγηση 150 ml υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% σε διάρκεια 20 min **(2D)**
- Έλεγχος της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  μετά από 4 ώρες, χρησιμοποιώντας τις ίδιες τεχνικές όπως προηγουμένως **(2D)**

### Επισημάνσεις

Έχει οριστεί ότι οξεία υπονατριαιμία είναι εκείνη που τεκμηριωμένα εμφανίζεται σε λιγότερο από 48 ώρες. Όμως αν και η απουσία μέτρια σοβαρών ή σοβαρών συμπτωμάτων συνήθως δηλώνει ότι ο ασθενής δεν έχει κλινικά σοβαρό εγκεφαλικό οίδημα, η προσαρμογή του εγκεφάλου μπορεί να μην έχει συμβεί και η περαιτέρω ελάττωση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  ενδεχομένως να οδηγήσει σε ταχεία επιδείνωση της κλινικής κατάστασης. Επομένως γίνεται φανερό ότι η προτεραιότητα επικεντρώνεται περισσότερο στην αποφυγή επιδείνωσης της υπονατριαιμίας και επομένως και των συμπτωμάτων, παρά στον κίνδυνο από την ταχεία διόρθωσή της και την εμφάνιση ωσμωτικής απομυελίνωσης.

### **3.3. Χρόνια υπονατριαιμία χωρίς σοβαρά ή μετρίως σοβαρά συμπτώματα**

#### **3.3.1. Γενικά συστήνονται τα παρακάτω:**

- Διακοπή των μη απαραίτητων υγρών, φαρμάκων ή άλλων παραγόντων που πιθανά συμμετέχουν ή προκαλούν υπονατριαιμία (**σύσταση μη διαβαθμισμένη**)
- Έναρξη αιτιολογικής θεραπείας (**1D**)
- Σε ήπια υπονατριαιμία, η αντιμετώπιση δεν πρέπει να επικεντρώνεται μόνο στην αύξηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> (**2C**)
- Σε μέτρια ή σοβαρή υπονατριαιμία, αποφυγή της αύξησης της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> πάνω από 10 mEq/L κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου και πάνω από 8 mEq/L κατά τη διάρκεια κάθε 24ώρου στη συνέχεια, με σκοπό την αποφυγή του συνδρόμου ωσμωτικής μυελινόλυσης (**1D**)
- Σε μέτρια ή σοβαρή υπονατριαιμία, έλεγχος της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> κάθε 6 ώρες μέχρις ότου σταθεροποιηθεί με την κατάλληλη θεραπεία (**2D**)
- Σε περίπτωση υπονατριαιμίας που επιμένει παρά τις μέχρι τώρα ενέργειες, επανεκτίμηση του διαγνωστικού αλγορίθμου και αναζήτηση συμβουλής από πιάό ειδικούς (**σύσταση μη διαβαθμισμένη**)

#### **3.3.2. Σε ασθενείς με αύξηση του εξωκυττάριου όγκου συστήνονται τα παρακάτω:**

- Σε ήπια υπονατριαιμία, η αντιμετώπιση δεν πρέπει να επικεντρώνεται μόνο στην αύξηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> (**1C**)
- Περιορισμός των χορηγούμενων υγρών, ώστε να αποτρέπεται περαιτέρω υπερφόρτωση με υγρά (**2D**)
- Αποφυγή ανταγωνιστών των υποδοχέων της βαζοπρεσίνης (**1C**)
- Αποφυγή της δεμεκλοκυκλίνης (**1D**)

### **Επισημάνσεις**

- Δεν υπάρχουν ικανοποιητικά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών με μέτρια υπονατριαιμία και αυξημένο

εξωκυττάριο όγκο (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος), όταν διορθώνεται η υπονατριαιμία

- Σε περίπτωση ήπιας ή μέτριας υπονατριαιμίας σε ασθενείς με αυξημένο εξωκυττάριο όγκο είναι προτιμότερη η μη αντιμετώπισή της

- Σε περίπτωση σοβαρής υπονατριαιμίας με αύξηση του εξωκυττάριου όγκου είναι λογικό να αποφεύγεται περαιτέρω ελάττωση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  με παράλληλο περιορισμό των χορηγούμενων υγρών, αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα πάνω στο σημείο αυτό είναι πολύ πενιχρά.

**3.3.3. Σε ασθενείς με σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης (SIAD) συστήνονται τα παρακάτω:**

- Σε μέτρια ή σοβαρή υπονατριαιμία, ο περιορισμός των χορηγούμενων υγρών ως πρώτης γραμμής θεραπεία (**2D**)
- Σε μέτρια ή σοβαρή υπονατριαιμία, ως δεύτερης γραμμής θεραπεία η χορήγηση διαλύματος ουρίας σε συγκέντρωση 0,25-0,50 g/kgΣΒ/24ωρο ή η χορήγηση συνδυασμού χαμηλής δόσης διουρητικών της αγκύλης μαζί με NaCl από το στόμα (**2D**)
- Σε μέτρια ή σοβαρή υπονατριαιμία, η αποφυγή του λιθίου και της δεμεκλοκυκλίνης (**1D**)
- Σε μέτρια υπονατριαιμία, η αποφυγή ανταγωνιστών των υποδοχέων της βαζοπρεσίνης (**1C**)
- Σε σοβαρή υπονατριαιμία, η αποφυγή ανταγωνιστών των υποδοχέων της βαζοπρεσίνης (**1C**)

### Επισημάνσεις

- Συστήνεται να αποφεύγεται η χορήγηση λιθίου και της δεμεκλοκυκλίνης, διότι υπάρχουν λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την πιθανή πρόκληση βλάβης

- Συστήνεται να αποφεύγεται η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της βαζοπρεσίνης, επειδή παρατηρήθηκαν περιπτώσεις πρόκλησης υπερβολικής και ταχείας διόρθωσης της υπονατριαιμίας και επειδή ο λόγος κινδύνου και οφέλους φαίνεται να είναι αρνητικός. Επίσης εγείρονται ζητήματα ασφάλειας σχετικά με τη χρήση της τολβαππάνης, επειδή παρατηρήθηκε ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών

(κατά τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα), που έλαβαν το παραπάνω σκεύασμα σε αυξημένη δόση.

#### 3.3.4. Σε ασθενείς με ελάττωση του κυκλοφορούντος όγκου συστήνονται τα παρακάτω:

- Αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου με ενδοφλέβια χορήγηση NaCl 0,9% ή ισορροπημένου κρυσταλλοειδούς διαλύματος με ρυθμό 0,5-1,0 ml/kgΣΒ/ώρα **(1B)**
- Αντιμετώπιση των ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια σε περιβάλλον όπου μπορούν να εξασφαλιστούν, τόσο η στενή παρακολούθηση του ασθενούς, όσο και η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> **(σύσταση μη διαβαθμισμένη)**
- Σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, η ανάγκη για ταχεία αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου υπερτερεί του κινδύνου για ταχεία αύξηση του Na<sup>+</sup> **(σύσταση μη διαβαθμισμένη)**

#### Επισημάνσεις

- Η υπονατριαιμία που συνοδεύεται από ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου χρήζει διαφορετικής αντιμετώπισης, σε σύγκριση με τις άλλες αιτίες υπονατριαιμίας. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ταυτόχρονα έλλειμμα Na<sup>+</sup> και ύδατος, με φυσιολογική απέκκριση βαζοπρεσίνης. Επομένως παρουσιάζουν ελαττωμένη κάθαρση ελευθέρου ύδατος, με αποτέλεσμα την πρόκληση υπονατριαιμίας από αραίωση

- Είναι λογική η αναπλήρωση του όγκου με ισότονους ορούς, επειδή οι ασθενείς αυτοί έχουν έλλειμμα Na<sup>+</sup> και ύδατος. Από την άλλη πλευρά οι ισότονοι οροί περιέχουν αρκετά υψηλή συγκέντρωση Cl<sup>-</sup>, που μπορεί να επιδράσει αρνητικά στη νεφρική λειτουργία. Πρόσφατα με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες συστήνονται τα ισορροπημένα κρυσταλλοειδή διαλύματα για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, αν και δεν υπάρχουν δεδομένα για τις περιπτώσεις που οι ασθενείς έχουν μαζί με την υπογκαιμία και υπονατριαιμία

- Η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου επιφέρει καταστολή στην έκκριση της βαζοπρεσίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της αποβολής ελευθέρου ύδατος. Επομένως αυτοί οι ασθενείς είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς



στην υπερβολική και ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας. Η αιφνίδια αύξηση της αποβολής ούρων αποτελεί προειδοποιητικό σήμα ότι επέρχεται υπερβολική και ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας

- Η απότομη αύξηση της διούρησης πάνω από 100 ml/ώρα σηματοδοτεί τον αυξημένο κίνδυνο για υπερβολική ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$ . Με την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου η δραστηριότητα της αντιδιουρητικής ορμόνης ξαφνικά καταστέλλεται, με αποτέλεσμα την αποβολή από τους νεφρούς καθαρού ύδατος και την απρόβλεπτη αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στον ορό. Στις περιπτώσεις λοιπόν αιφνίδιας αύξησης της διούρησης συστήνεται η παρακολούθηση του  $\text{Na}^+$  κάθε δύο ώρες, μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάσταση

- Εάν υπάρχει αιμοδυναμική αστάθεια, ο κίνδυνος από την ανεπαρκή αιμάτωση των ιστών είναι σημαντικότερος, σε σύγκριση με τον πιθανό κίνδυνο για υπερβολική και ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$

- Είναι γνωστό ότι η χρόνια υπονατριαιμία είναι συχνή και συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Παρόλα αυτά δεν είναι ξεκάθαρο αν η θνητότητα αυξάνεται περαιτέρω στις περιπτώσεις που το  $\text{Na}^+$  ελαττώνεται ακόμη περισσότερο. Επίσης παραμένει ασαφές, όχι μόνο εάν η υπονατριαιμία αυτή καθεαυτή ή η υποκείμενη νόσος δικαιολογεί την περαιτέρω αύξηση της θνητότητας, αλλά και εάν η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας βελτιώνει την έκβαση

### 3.3.5. Στις περιπτώσεις που η υπονατριαιμία διορθώνεται πολύ γρήγορα συστήνονται τα παρακάτω:

- Άμεση παρέμβαση για ελάττωση του  $\text{Na}^+$ , εάν αυτό αυξηθεί  $>10$  mEq/L κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου ή  $>8$  mEq/L σε κάθε επόμενο 24ωρο **(1D)**
- Διακοπή της συνεχιζόμενης ενεργού θεραπείας **(1D)**
- Κλήση ενός ειδικού πάνω στο θέμα για να απαντήσει στο ερώτημα εάν είναι απαραίτητη η έναρξη χορήγησης ενός διαλύματος ελευθέρου ηλεκτρολυτών (διάλυμα γλυκόζης 5%), με ρυθμό 10 ml/kgΣΒ σε διάρκεια μιας ώρας, κάτω από την αυστηρή παρακολούθηση της αποβολής ούρων και του ισοζυγίου υγρών **(1D)**
- Κλήση ενός ειδικού πάνω στο θέμα για να απαντήσει στο ερώτημα εάν είναι κατάλληλη η προσθήκη δεσμοπρεσσίνης 2 μg, με την

προϋπόθεση ότι αυτό δεν μπορεί να επαναληφθεί συχνότερα από μία φορά το 8ωρο (**1D**)

## Επισημάνσεις

- Η ακριβής συχνότητα της υπερβολικής και ταχείας διόρθωσης της υπονατριάμιας δεν είναι γνωστή

- Η διακοπή των υποκείμενων μηχανισμών που οδήγησαν στη υπονατριάμια μπορεί να επιφέρει υπερβολική και ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$ , που με τη σειρά της πιθανά να προκαλέσει το σύνδρομο της ωσμωτικής μυελινόλυσης

- Είναι πασιφανές ότι η υπερβολική και ταχεία διόρθωση της υπονατριάμιας πρέπει να αποφεύγεται

- Είναι φανερό ότι η υπερβολική και ταχεία διόρθωση της υπονατριάμιας συμβαίνει πιο συχνά όταν η θεραπεία της υποκείμενης αιτίας οδηγεί στην αποκατάσταση της ικανότητας των νεφρών για αποβολή ελεύθερου ύδατος. Τέτοια παραδείγματα είναι η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου σε υπογκαιμία, η χρήση γλυκοκορτικοειδών, η απόσυρση των θειαζιδικών διουρητικών, η απόσυρση άλλων φαρμάκων που προκαλούν SIADH και τέλος ο περιορισμός λήψης ύδατος σε πρωτοπαθή πολυδιψία. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η χορήγηση διαλύματος ελεύθερου ηλεκτρολυτών (διάλυμα γλυκόζης 5%) ή δεσμοπρεσσίνη, κατόπιν συμβουλευτικής παρέμβασης από κάποιο περισσότερο ειδικό.

Βαθμίδα	Επίπεδο ποιότητας	Ορισμός
A	Υψηλό	Υπάρχει βεβαιότητα ότι οι αληθινές επιδράσεις βρίσκονται κοντά στις προβλέψεις για τις επιδράσεις
B	Μέτριο	Οι αληθινές επιδράσεις είναι πιθανό να βρίσκονται κοντά στις προβλέψεις, αλλά υπάρχει πιθανότητα να είναι ουσιαστικά διαφορετικές

C	Χαμηλό	Οι αληθινές επιδράσεις μπορεί να είναι ουσιαστικά διαφορετικές από τις προβλέψεις των επιδράσεων
D	Πολύ χαμηλό	Οι προβλέψεις είναι πολύ αβέβαιες και συχνά βρίσκονται μακριά από την αλήθεια

**Εικόνα 3:** Διαβάθμιση που αφορά στην ποιότητα της τεκμηρίωσης (προσαρμογή από Guyatt et al, BMJ 2008; 336: 924-926)

Βαθμός	Ασθενείς	Γιατροί	Διοικητικοί
<b>Ισχυρή σύσταση «συστήνουμε»</b>	Οι περισσότεροι άνθρωποι μέσα στο νοσηλευτικό ίδρυμα θα ήθελαν να εφαρμόσουν τη σύσταση αυτή, οι λιγότεροι όμως δεν θα ήθελαν	Στους περισσότερους ασθενείς πρέπει να εφαρμόζεται η σύσταση	Η σύσταση αυτή μπορεί να υιοθετηθεί ως στρατηγική/πολιτική στις περισσότερες περιπτώσεις
<b>Ασθενής σύσταση «προτείνουμε»</b>	Οι περισσότεροι άνθρωποι μέσα στο νοσηλευτικό ίδρυμα θα ήθελαν να εφαρμόσουν τη σύσταση αυτή, αρκετοί όμως δεν θα ήθελαν	Πρέπει να αναγνωριστεί ότι διαφορετικές επιλογές μπορεί να εφαρμοστούν σε διαφορετικούς ασθενείς Κάθε ασθενής πρέπει να βοηθηθεί ώστε να καταλήξει σε απόφαση σχετικά με την αντιμετώπισή του που να είναι σύμφωνη με τις αξίες και τις προτιμήσεις του	Για να εφαρμοστεί ως στρατηγική/πολιτική απαιτείται διαβούλευση από διάφορους παράγοντες

**Εικόνα 4:** Εφαρμογές των ισχυρών και ασθενών συστάσεων (προσαρμογή από Guyatt et al, BMJ 2008; 336: 924-926)

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Υποοσμωτικές καταστάσεις-υπονατρίαση. Στο: Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών, University Press Studio, Θεσσαλονίκη 1999, σελ. 132-196.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
3. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589.
4. Sakr Y, Santos C, Rother S. Sodium in critical illness: an overview. In: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2014 Vincent JL (eds) p.p. 595-611.
5. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1-G47.
6. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Intensive Care Med* 2014; 40: 320-331.
7. Herrod PJ, Adwad S, Redfern A, Morgan L, Lobo DN. Hypo- and hypernatremia in surgical patients: is there a room for improvement? *World J Surg* 2010; 34: 495-499.
8. Funk GC, Lindner G, Druml W, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission *Intensive Care Med* 2010; 36: 304-311.
9. Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D, et al. Characterization of intensive care unit acquired hyponatremia and hypernatremia following cardiac surgery. *Can J Anesth* 2010; 57; 650-658.
10. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170: 294-302.
11. Sakr Y, Rother S, Ferreira AM, et al. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Crit Care Med* 2013; 41: 133-142.
12. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and in-

adequate management. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 70-76.

13. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. Ann Neurol 1990; 27: 106-108.

14. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. J Gastroenterol 2010; 44: 220-226.

## Ερωτήσεις

**1. Σχετικά με το σύνδρομο της ωσμωτικής μυελινόλυσης, όλα τα παρακάτω είναι σωστά εκτός από ένα:**

α) Εμφανίζεται σε περιπτώσεις χρόνιας υπονατριαιμίας που διορθώνεται υπερβολικά και ταχέως;

β) Η βλάβη είναι συνήθως μη αναστρέψιμη και εντοπίζεται στη γέφυρα;

γ) Συσχετίζεται όχι μόνο με το ρυθμό αύξησης της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$ , αλλά και με άλλους παράγοντες κινδύνου (κατάχρηση αλκοόλ, χρήση θειαζιδικών και αντικαταθλιπτικών, ηπατικά νοσήματα);

δ) Δεν εξαρτάται από το βαθμό και τη διάρκεια της υπονατριαιμίας;

**2. Στην υπονατριαιμία με σοβαρά συμπτώματα, όταν αυτά δεν βελτιώνονται παρά την αύξηση του  $\text{Na}^+$  κατά 5 mEq/L, ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό:**

α) Δε χρειάζεται η συνέχιση της χορήγησης υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% με στόχο την περαιτέρω αύξηση του  $\text{Na}^+$  κατά 1 mEq/L ανά ώρα;

β) Συστήνεται η διακοπή της χορήγησης υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% όταν βελτιωθούν τα συμπτώματα, όταν η αύξηση του  $\text{Na}^+$  αγγίξει τα 10 mEq/L συνολικά ή όταν η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στον ορό φτάσει 130 mEq/L, ανεξάρτητα ποιο από τα προηγούμενα συμβεί πρώτο;

γ) Δεν απαιτείται συνέχιση του διαγνωστικού ελέγχου για άλλες αιτίες των συμπτωμάτων εκτός της υπονατριαιμίας;

δ) Δεν είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στον ορό κάθε 4 ώρες, όσο συνεχίζεται η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3%;

**3. Στις περιπτώσεις που η υπονατριαιμία διορθώνεται πολύ γρήγορα:**

1) Συστήνεται άμεση παρέμβαση για ελάττωση του  $\text{Na}^+$ , εάν αυτό αυξηθεί  $>10 \text{ mEq/L}$  κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου ή  $>8 \text{ mEq/L}$  σε κάθε επόμενο 24ωρο;

2) Δε χρειάζεται διακοπή της συνεχιζόμενης θεραπείας;

3) Κλήση ενός ειδικού πάνω στο θέμα για να απαντήσει στο ερώτημα εάν είναι απαραίτητη η έναρξη ενός διαλύματος ελεύθερου ηλεκτρολυτών (διάλυμα γλυκόζης 5%), με ρυθμό  $10 \text{ ml/kgSB}$ , σε διάρκεια μιας ώρας, κάτω από την αυστηρή παρακολούθηση της αποβολής ούρων και του ισοζυγίου υγρών;

4) Δεν απαιτείται κλήση ειδικού πάνω στο θέμα για να απαντήσει στο ερώτημα εάν είναι κατάλληλη η προσθήκη δεσμοπρεσσίνης  $2 \mu\text{g}$ ;

α) Το 1 και 3 είναι σωστό;

β) Το 2 και 4 είναι σωστό;

γ) Όλα είναι σωστά;

δ) Κανένα δεν είναι σωστό;

**4. Ποιά από τις παρακάτω προτάσεις είναι σωστή:**

α) Στην υποτονική υπονατριαιμία, όπως και στην ψευδοϋπονατριαιμία, στην ισοτονική και στην υπερτονική υπονατριαιμία, μπορούν να εμφανιστούν σοβαρά συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα;

β) Στην υποτονική υπονατριαιμία με σοβαρά συμπτώματα ο κίνδυνος για εγκεφαλικό οίδημα είναι μικρότερος από εκείνο για το σύνδρομο ωσμωτικής μυελινόλυσης;

γ) Στη θεραπεία της υποτονικής υπονατριαιμίας είναι απαραίτητο να τίθενται όχι μόνο ο στόχος, αλλά και το όριο, όσον αφορά την αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  στο ορό;

δ) Στο θεραπευτικό αλγόριθμο της υποτονικής υπονατριαιμίας το πρώτο βήμα αναφέρεται στο εάν είναι οξεία ή χρόνια;

**5. Στην υπονατριαιμία με σοβαρά συμπτώματα, η αντιμετώπιση μέσα στην πρώτη χρυσή ώρα περιλαμβάνει τα παρακάτω εκτός από ένα:**

α) Άμεση ενδοφλέβια χορήγηση  $150 \text{ ml}$  υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% σε διάρκεια  $20 \text{ min}$ ;

β) Έλεγχος του  $\text{Na}^+$  στον ορό μετά από 20 min, καθώς επαναλαμβάνεται η χορήγηση 150 ml υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% σε διάρκεια 20 min;

γ) Επανάληψη των προηγούμενων θεραπευτικών βημάτων δύο φορές ή μέχρι να επιτευχθεί ο στόχος που είναι αύξηση του επιπέδου  $\text{Na}^+$  στο ορό κατά 5 mEq/L;

δ) Η παρακολούθηση ασθενών δεν συστήνεται να λαμβάνει χώρα σε περιβάλλον όπου να είναι δυνατή, τόσο η στενή κλινική εποπτεία τους (με δυνατότητα για άμεση διασωλήνωση της τραχείας), όσο και η στενή παρακολούθηση των βιοχημικών δεικτών;

### Απαντήσεις

1. δ
2. β
3. α
4. γ
5. δ

## Νοσηρότητα και θνητότητα της υπονατριαιμίας της ΜΕΘ

**Καραλή Βασιλική**

Παθολόγος - Εντατικολόγος, Επιμ. Α', ΜΕΘ Α',  
ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

### Κύρια σημεία

- Υπονατριαιμία στη ΜΕΘ, ακόμη και οριακή, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης νοσοκομειακής θνητότητας και αδιαμφισβήτητο δείκτη δυσμενούς έκβασης, αλλά ο σοβαρότερος βαθμός υπονατριαιμίας δεν σχετίζεται απαραίτητα με υψηλότερη θνητότητα

- Η συσχέτιση υπονατριαιμίας, της συχνότερης ηλεκτρολυτικής διαταραχής νοσηλευόμενων ασθενών και θνητότητας έχει τονιστεί σε πολλές μελέτες, αλλά η αιτιολογία αυτής της συσχέτισης είναι δύσκολο να αποδειχτεί

- Το  $\text{Na}^+$  ορού της εισαγωγής είναι σημαντικός καθοριστικός παράγοντας θνητότητας σε όλους τους παθολογικούς ασθενείς και όχι μόνο σε περιορισμένο υποσύνολο

- Αδιακρίτως αν είναι παρούσα κατά την εισαγωγή, επιδεινούμενη μετά την εισαγωγή ή εμφανίζεται κατά τη νοσηλεία, η υπονατριαιμία σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένη νοσοκομειακή θνητότητα, παράταση παραμονής στο νοσοκομείο, αυξημένη συχνότητα περαιτέρω νοσηλείας σε κέντρο φροντίδας/αποκατάσταση

- Η αυξημένη θνητότητα νοσηλευόμενων ασθενών με υπονατριαιμία θα μπορούσε απλά να αντανακλά τη βαρύτητα των υποκείμενων νοσημάτων, παρά το αποτέλεσμα αυτής καθαυτής της ηλεκτρολυτικής διαταραχής, δηλαδή οι ασθενείς καταλήγουν μάλλον «με» παρά «από» υπονατριαιμία

- Το  $\text{Na}^+$  του ορού από μόνο του σπάνια αποτελεί αιτία θανάτου, αλλά μάλλον θεωρείται δείκτης βαρύτητας της υποκείμενης νόσου

- Τελικά μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει απόδειξη ότι για διάφορες κατηγορίες νοσημάτων, η διόρθωση της υπονατριαιμίας θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτίωση της έκβασης

- Η υπονατριαιμία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα έκβασης σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και κίρρωση ήπατος, όπου μάλλον αντανακλά τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου παρά συμβάλλει στη θνητότητα

- Η υπονατριαιμία έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική εμβολή



- Δεν αποσαφηνίζεται από τα υπάρχοντα δεδομένα αν η επίπτωση υπονατριαιμίας ΜΕΘ στη θνητότητα αντανακλά άμεση επίδραση υπονατριαιμίας, αν αυτή αποτελεί επιφαινόμενο ή αν συνυπάρχουν οι δύο εκδοχές

- Σύγχρονη επαναδιατύπωση του δυσεπίλυτου ζητήματος υπονατριαιμίας και θνητότητας τίθεται με το αινιγματικό ερώτημα, καταλήγουν οι ασθενείς «με» ή «από» υπονατριαιμία;

- Η υπονατριαιμία στη ΜΕΘ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης νοσοκομειακής θνητότητας, όποιος κι αν είναι ο βαθμός και όποτε κι αν καταγράφεται αυτή (κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ή κατά την παραμονή σ' αυτή)

## 1. Εισαγωγή

Ο πληθυσμός της ΜΕΘ παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο δυσνατριαιμίας (υπονατριαιμίας - υπερνατριαιμίας) εξαιτίας της φύσης της οξείας νόσου και της έλλειψης ελεύθερης πρόσβασης στο νερό. Ενδεικτικό της εξέχουσας προγνωστικής σημασίας της δυσνατριαιμίας στη ΜΕΘ είναι ότι τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  του ορού έχουν ενσωματωθεί στις ισχύουσες βαθμολογίες βαρύτητας νόσου, όπως APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score) και SAPS II (Simplified Acute Physiology Score). Διαταραχές  $\text{Na}^+$  ορού στη ΜΕΘ αναπτύσσονται ύπουλα, με μέτριες αποκλίσεις από τα φυσιολογικά όρια. Η αναγνώριση των διαταραχών αυτών μπορεί να διαλάβει της προσοχής των εντατικολόγων, που είναι εκ των προτέρων απασχολημένοι με περισσότερο οξέα παθολογικά ζητήματα ή άλλες εργαστηριακές διερευνήσεις. Επιπλέον, η προηγηθείσα διάρκεια της υπονατριαιμίας που αποκαλύπτεται κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ είναι ως επί το πλείστον άγνωστη.

Ανασκοπούνται οι διαθέσιμες μελέτες ως προς τη νοσηρότητα και την έκβαση της υπονατριαιμίας σε πληθυσμούς ΜΕΘ. Λίγες μελέτες έχουν εκτιμήσει την επίπτωσή της στην έκβαση άλλων κλινικών παραμέτρων πλην της θνητότητας, όπως η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και η ανάγκη περαιτέρω διακομιδής του ασθενούς σε κέντρο φροντίδας/αποκατάστασης.

Υπάρχει δυσκολία στη σύγκριση των μελετών μεταξύ τους, επειδή οι ορισμοί της υπονατριαιμίας ποικίλλουν ευρέως και λίγες μελέτες κάνουν διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας μορφής της, με αποτέλεσμα σχετικά ανομοιογενείς πληθυσμούς. Όλες όμως συγκλίνουν στη διαπίστωση ότι η υπονατριαιμία στη ΜΕΘ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα

αυξημένης νοσοκομειακής θνητότητας και η συσχέτιση αυτή φαίνεται ότι υποδηλώνει συνδυασμό των επιδράσεων της υποκείμενης οργανικής δυσλειτουργίας και των βλαβερών συνεπειών της ίδιας της υπονατριάμιας.

## 2. Επιδημιολογία - Νοσηρότητα υπονατριάμιας

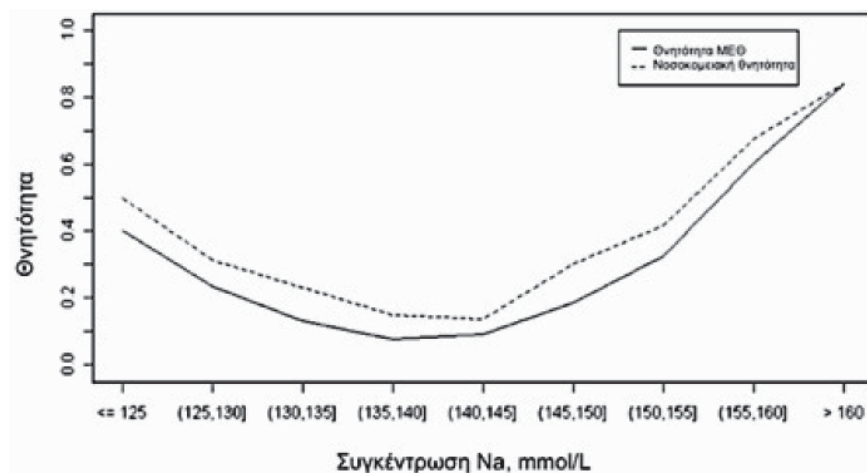
Η εμφάνιση δυσνατριάμιας στη ΜΕΘ παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις από 25-45% και ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο έναρξης, τον χρησιμοποιούμενο ορισμό για τη διάγνωση και τον εκτιμώμενο πληθυσμό ασθενών<sup>(1,2)</sup>. Δημιουργεί σημαντικό φορτίο στους οικονομικούς πόρους της υγείας, εξαιτίας της επίδρασής της στη νοσηρότητα και θνητότητα<sup>(3)</sup>. Μέχρι  $\frac{1}{3}$  των ασθενών παρουσιάζει δυσνατριάμια κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ<sup>(2,4)</sup> κι άλλο  $\frac{1}{3}$  την αναπτύσσει κατά την παραμονή σ' αυτή<sup>(4,5,6)</sup>. Η συχνότητα υπονατριάμιας που είναι παρούσα κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ κυμαίνεται από 13,7-17,7%, αναλόγως των περιπτώσεων και των διαφορών στις τιμές αποκοπής (cutoff)  $\text{Na}^{+(2,4)}$  ενώ σε νοσηλευόμενους ασθενείς ΜΕΘ καταγράφεται συχνότητα μέχρι και 30%<sup>(7,8)</sup>.

Αναφέρονται ποσοστά εκδήλωσης υπονατριάμιας έως 40% κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο<sup>(9)</sup>, ενώ απαντάται στο 30-40% των νοσηλευόμενων ασθενών<sup>(10)</sup>, αποτελώντας τη συνηθέστερη ηλεκτρολυτική διαταραχή<sup>(2,4,8,11)</sup>. Η παρουσία της κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένη ανάγκη νοσηλείας στη ΜΕΘ<sup>(13)</sup>. Η συχνότητά της είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ορισμένες υποομάδες νοσηλευόμενων στη ΜΕΘ, συμπεριλαμβανομένων νευροχειρουργικών ασθενών (αναφέρεται εμφάνιση υπονατριάμιας τουλάχιστον στο  $\frac{1}{3}$  έως και  $\frac{1}{2}$  των πασχόντων από υπαραχνοειδή αιμορραγία και συσχέτιση της με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλικού εμφράκτου σ' αυτούς, ακόμη και χωρίς περιορισμένη χορήγηση υγρών)<sup>(14,15)</sup> και εκείνων με κίρρωση ήπατος<sup>(16)</sup> (καταγράφεται παρουσία υπονατριάμιας σε πάνω από το 50% των κίρρωτικών ασθενών κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και αποτελεί δείκτη φτωχής πρόγνωσης)<sup>(7)</sup>. Κατά τους Uradhyay και συν.<sup>(10)</sup>, η διάγνωση της υπονατριάμιας διαλανθάνει σε μεγάλο βαθμό στους νοσηλευόμενους ασθενείς, επειδή η Διεθνής ταξινόμηση του συστήματος κωδικοποίησης νόσων (International Classification of Diseases coding system, ICD) για την ανίχνευση της υπονατριάμιας κατά την έξοδο από το νοσοκομείο παρουσιάζει πενιχρή ευαισθησία, καταλήγοντας να αντιπροσωπεύει μόνο το  $\frac{1}{3}$  των ασθενών που εισάγονται στο

νοσοκομείο πάσχοντες από υπονατριάμια, ενώ τα  $\frac{2}{3}$  των υπονατριάμικών ταξινομούνται ως νοσηλευθέντες για άλλους λόγους<sup>(17)</sup>.

### 3. Έκβαση υπονατριάμιας

Ήπια έως σοβαρή δυσνατριάμια συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς ΜΕΘ<sup>(2,18,19)</sup> και κατόπιν στατιστικής προσαρμογής για συμπλεκόμενους παράγοντες<sup>(19)</sup>. Η συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  ορού και θνητότητας ακολουθεί σε πολλές μελέτες κατανομή σχήματος «U» με την αυξημένης βαρύτητας υπονατριάμια ή υπερνατριάμια να συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά θνητότητας<sup>(2,6,18,20,21)</sup> (Εικ. 1).



**Εικόνα 1:** Συσχέτιση μέγιστων αποκλίσεων  $\text{Na}^+$  από τα φυσιολογικά όρια και θνητότητας στη ΜΕΘ. Σχέση δόσης - ανταπόκρισης (αποτελέσματος) σχήματος «U», με τα μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας να εμφανίζονται στις ακραίες τιμές υποκα και υπερνατριάμιας (Αναπαραγωγή από Stelfox et al κατόπιν αδείας)

Όμως τα υπάρχοντα δεδομένα δεν αποσαφηνίζουν αν η συσχέτιση υπονατριάμιας-θνητότητας αντανακλά άμεση επίδραση δυσνατριάμιας, αν η δυσνατριάμια αποτελεί επιφαινόμενο ή αν συνυπάρχουν οι δύο εκδοχές. Πολλοί παράγοντες προδιαθέτουν σε υπονατριάμια, συμπεριλαμβανομένων ακραίων ηλικιών, χειρουργικών επεμβάσεων, διουρητικής αγωγής, νεφρικής ανεπάρκειας, επινεφριδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργίας θυρεοειδούς, χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, κίρρωσης, νοσημάτων του

ΚΝΣ και παθήσεων πνευμόνων<sup>(22)</sup>. Αυξάνει την πιθανότητα νοσοκομειακού θανάτου<sup>(21,23,20,24,25)</sup>, ακόμη και στην ήπια μορφή της για την οποία καταγράφεται σημαντικά υψηλή θνητότητα και μεγάλη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο<sup>(6)</sup>. Αναφέρεται θνητότητα πάνω από 50% σε ασθενείς που εισάγονται με υπονατριάμια σε σχέση με νορμονατριάμικούς<sup>(26,23,13)</sup>, κυρίως όταν πρόκειται για συμπτωματική υπονατριάμια με νευρολογικές εκδηλώσεις<sup>(27)</sup>. Τα ποσοστά θνητότητας για πρωτοπαθή υπονατριάμια κατά την προσέλευση στο νοσοκομείο ποικίλλουν από 3,4-22,5%<sup>(20,24)</sup>, ενώ για ασθενείς που την αναπτύσσουν κατά την παραμονή στο νοσοκομείο αναφέρονται ποσοστά 2,9-15%<sup>(7,24,28)</sup>. Για ασθενείς ΜΕΘ που πάσχουν από πρωτοπαθή υπονατριάμια (εισάγονται με υπονατριάμια στη ΜΕΘ) αναφέρονται ποσοστά θνητότητας κυμαινόμενα από 23,8-73,1%<sup>(2,16)</sup>, ενώ για πάσχοντες από δευτεροπαθή υπονατριάμια (εμφανιζόμενη κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ) αναφέρονται ποσοστά θνητότητας από 10,5-28%<sup>(5,6,7)</sup>.

Τα υψηλά ποσοστά θνητότητας σε υπονατριάμια μπορούν να αιτιολογηθούν τουλάχιστον μερικά από την αυξημένη βαρύτητα της νόσου, τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα και τις συνοδές νευρολογικές επιπλοκές των ασθενών αυτών. Η υπονατριάμια αποδεικνύεται ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένης θνητότητας σε χειρουργικούς ασθενείς ΜΕΘ<sup>(7,19)</sup>.

Ορισμένοι ασθενείς (3,6-6,4%) παρουσιάζουν, τόσο υπο- όσο και υπερνατριάμια κάποια χρονική στιγμή κατά την παραμονή στη ΜΕΘ<sup>(5,6,7)</sup>. Και η μικτή δυσνατριάμια μπορεί να σχετίζεται με ποσοστά θνητότητας μέχρι και 42%<sup>(29)</sup>. Επιπρόσθετα, σε μετεγχειρητικούς ασθενείς ΜΕΘ διαπιστώθηκε συσχέτιση δόσης - αποτελέσματος ανάμεσα στις διακυμάνσεις  $\text{Na}^+$  ορού και την έκβαση<sup>(5,7,19)</sup> δηλαδή, κατανομή σχήματος «U» της συσχέτισης μεταξύ συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  ορού και θνητότητας με την αυξημένης βαρύτητας υπονατριάμια να συνοδεύεται από υψηλότερα ποσοστά θνητότητας. Ακόμη και διακυμάνσεις  $\text{Na}^+$  ορού μέσα στα φυσιολογικά όρια σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα σε χειρουργικούς ασθενείς ΜΕΘ<sup>(19)</sup>.

#### 4. Ανασκόπηση μελετών

Οι De Vita και συν.<sup>(8)</sup> διερεύνησαν αναδρομικά 98 ασθενείς ΜΕΘ για 3 μήνες και διαπίστωσαν υπονατριάμια (τουλάχιστον μία τιμή  $\text{Na}^+$  ορού <134 mEq/L) περίπου στο 25% των ασθενών. Διαταραχή αραίωσης ούρων παρατηρήθηκε σε ποσοστό πάνω από 80% των διερευνηθέντων.

Σε μία αναδρομική ανάλυση 5ετίας (1996-2001) πάνω από 2.000 ασθενών παθολογικής ΜΕΘ στη Γαλλία, διαπιστώθηκε από τους Benhenni και συν.<sup>(4)</sup> συχνότητα υπονατριάμιας εισαγωγής ( $\text{Na}^+$  ορού < 130 mEq/L) 14%. Περίπου το ¼ των υπονατριάμικών ασθενών της ΜΕΘ ήταν υπογκαιμικοί, άλλο ¼ υπερογκαιμικοί και περίπου ½ ευογκαιμικοί. Το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας της υπονατριάμιας της ΜΕΘ υπολογίστηκε σε 38% με τη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  ορού < 125 mEq/L να είναι από τους ισχυρότερους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες ενδονοσοκομειακής θνητότητας. Δεν καθορίζεται όμως στη μελέτη αυτή αν ήπια και οριακή υπονατριάμια σχετίζονται επίσης με αυξημένη θνητότητα.

Οι Hoorn και συν.<sup>(9)</sup> διαπίστωσαν συνολική επίπτωση υπονατριάμιας 30% για  $\text{Na}^+$  ορού < 136 mEq/L και 38% συχνότητα στη ΜΕΘ. Σοβαρή υπονατριάμια με  $\text{Na}^+$  ορού < 125 mEq/L, εμφανίστηκε στο 3% των ασθενών και στις μισές περιπτώσεις καταγράφηκε στη διάρκεια της νοσηλείας. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι νοσοκομειακές περιπτώσεις σοβαρής υπονατριάμιας δεν αναγνωρίστηκαν ή δεν αντιμετωπίστηκαν τόσο έγκαιρα, όσο οι υπονατριάμιες που διαγνώστηκαν κατά την εισαγωγή.

Οι Stelfox και συν.<sup>(6)</sup> διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα υπονατριάμιας της ΜΕΘ (11%) ( $\text{Na}^+$  ορού < 133 mEq/L) με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (28%) έναντι 16% για νορμονατριάμικούς ασθενείς, μία διαφορά η οποία καταγράφεται ως στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ ). Πρόκειται για την πρώτη πολυκεντρική μελέτη για δυσνατριάμιες εντός της ΜΕΘ, σε πάνω από 12.700 μη επιλεγμένους παθολογικούς - χειρουργικούς (συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών - νευροχειρουργικών) ασθενείς τριών ΜΕΘ (με φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  ορού κατά την εισαγωγή), που διενεργήθηκε την 7ετία 2000-2006 και ανέδειξε ότι δυσνατριάμια εμφανίζει το ¼ των ασθενών ΜΕΘ. Υψηλότερη βαθμολογία APACHE II και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου για υπονατριάμια. Καταγράφηκε 2πλάσια περίπου συχνότητα υπερνατριάμιας έναντι υπονατριάμιας ΜΕΘ (26% έναντι 11%). Ασθενείς με χειρουργικές, νευρολογικές, νευροχειρουργικές διαγνώσεις εκδήλωναν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση υπονατριάμιας σε σχέση με παθολογικούς ασθενείς. Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με την υπονατριάμια. Η σχέση αυτή είναι πιθανό να αντανάκλα πολλοπλούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της αυξημένης βαρύτητας της νόσου για ασθενείς με μακρά παραμονή στη ΜΕΘ, της παρατεταμένης περιόδου

δου έκθεσης σε δυσμενείς παράγοντες, της απόσπασης της προσοχής του κλινικού, καθώς οι ασθενείς καθίστανται χρονίως πάσχοντες ΜΕΘ<sup>(30)</sup>. Από τις παραπάνω παρατηρήσεις εγείρεται το ερώτημα εάν η δυσνατριαιμία - υπονατριαιμία αποτελεί διαταραχή που αυξάνει ανεξάρτητα τη θνητότητα, εάν αποτελεί δείκτη βαρύτητας της νόσου ή εάν συνυπάρχουν και οι δύο εκδοχές. Υπογραμμίζεται από τους Stelfox και συν.<sup>(6)</sup> ότι οι τιμές  $\text{Na}^+$  ορού έχουν ενσωματωθεί στις ισχύουσες βαθμολογίες βαρύτητας νόσου, όπως το APACHE II score. Όμως στην παρούσα ανάλυση, ακόμη και κατόπιν στατιστικής προσαρμογής στα χαρακτηριστικά του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής λειτουργίας, του μηχανικού αερισμού και της βαθμολογίας APACHE II, η υπονατριαιμία της ΜΕΘ συσχετιζόταν ανεξάρτητα με τη θνητότητα. Διαταραχές  $\text{Na}^+$  ορού στη ΜΕΘ σύμφωνα με τους Stelfox και συν.<sup>(6)</sup> αναπτύσσονται ύπουλα, εμφανίζονται κατά μέσο όρο μέσα σε δύο ημέρες από την εισαγωγή, με μέτριες αποκλίσεις από τα φυσιολογικά όρια (μέσος όρος υπονατριαιμίας 130 mEq/L). Η αναγνώριση των διαταραχών αυτών μπορεί να καθίσταται δύσκολη για κλινικούς γιατρούς που είναι εκ των προτέρων απασχολημένοι με πιο οξεία παθολογικά ζητήματα ή άλλες εργαστηριακές διερευνήσεις. Στη μελέτη των Stelfox και συν.<sup>(6)</sup> ο μέσος όρος εργαστηριακών εξετάσεων που διενεργήθηκαν κυμαίνονταν από 61-74 ανά ασθενή ΜΕΘ ημερησίως και κατά συνέπεια μία μεμονωμένη τιμή  $\text{Na}^+$  ορού μπορεί να χαθεί στο πέλαγος των εργαστηριακών τιμών. Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαφαίνεται ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος δυσνατριαιμίας της ΜΕΘ και τη νοσοκομειακή θνητότητα και υπογραμμίζεται ότι αυτή η συσχέτιση ισχύει ακόμη και για μικρές αποκλίσεις των συγκεντρώσεων  $\text{Na}^+$  ορού από τα φυσιολογικά όρια. Σχολιάζεται επιπλέον ο αυξημένος κίνδυνος ιατρογενών ηλεκτρολυτικών διαταραχών στη ΜΕΘ. Ο αποτελεσματικότερος τρόπος για τη μείωση αυτού του κινδύνου είναι να επιτραπεί στους ασθενείς να αναλάβουν οι ίδιοι το ταχύτερο δυνατό τον έλεγχο και τη ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών και ηλεκτρολυτών.

Οι Funk και συν.<sup>(2)</sup> όρισαν την οριακή, ήπια και σοβαρή υπονατριαιμία ως  $\text{Na}^+$  ορού 130-135 mEq/L, 125-129 mEq/L και <125 mEq/L αντίστοιχα και διαπίστωσαν συνολική επίπτωσή της στο 17,7% των εισαγωγών στη ΜΕΘ και αναλυτικότερα 13,8% για την οριακή, 2,7% για την ήπια και 1,2% για τη σοβαρή. Η υπονατριαιμία όλων των βαθμίδων αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη θνητότητα. Η προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (odds ratios, ORs) για τη θνητότητα κρίθηκε σημα-

ντική για όλα τα επίπεδα, κυμαινόμενη από 1,3 για την οριακή έως 1,8 για τη σοβαρή υπονατριαιμία. Διαπίστωσαν επίσης ότι η υπονατριαιμία που είναι παρούσα κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα φτωχής έκβασης για στατιστικά προσαρμοσμένο κίνδυνο νοσοκομειακής θνητότητας. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε σε 77 παθολογικές, χειρουργικές και μικτές ΜΕΘ στην Αυστρία, με δεδομένα από άνω των 151.000 ασθενών που εισήχθησαν σε μία περίοδο 10 ετών (1998-2007). Αποτελεί τη μεγαλύτερη διαθέσιμη μελέτη όσον αφορά τη συσχέτιση δυσνατριαιμίας και έκβασης στη ΜΕΘ και την πρώτη μελέτη που έδειξε ότι ακόμη και μικρές μειώσεις τιμών  $\text{Na}^+$  σχετίζονται με δυσμενή έκβαση στη ΜΕΘ. Ως προς την υπονατριαιμία, την παρούσα κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ σχολιάζεται στη μελέτη των Funk και συν<sup>(2)</sup> ότι αυτή συνιστά συχνά επακόλουθο χρόνιας οργανικής δυσλειτουργίας όπως η καρδιακή ανεπάρκεια ή η κίρρωση ήπατος, με συνέπεια η ηλεκτρολυτική αυτή διαταραχή κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ να σηματοδοτεί συχνά υποκατάστατο για σοβαρή υποκείμενη συνυπάρχουσα νοσηρότητα και γι' αυτό να συνδέεται με αυξημένη θνητότητα. Όμως στην παρούσα ανάλυση το αποτέλεσμα εκτιμήθηκε με πολυμεταβλητή στατιστική προσαρμογή για συνυπάρχουσα νοσηρότητα, κύρια διάγνωση εισαγωγής στη ΜΕΘ και βαρύτητα της νόσου.

Εξάλλου, εκτός από τη χρόνια καρδιακή και ηπατική νόσο, η υπονατριαιμία μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρήσης διουρητικών, συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH), επινεφριδιακής ανεπάρκειας και εγκεφαλικού (Cerebral Salt - Wasting Syndrome, CSWS) ή νεφρικού συνδρόμου απώλειας άλατος<sup>(31)</sup>. Αυτές οι καταστάσεις είναι δυναμικά συνεμπλεκόμενοι παράγοντες (confounders) στη συσχέτιση υπονατριαιμίας και έκβασης, αλλά εκδηλώνονται τουλάχιστον μερικά με τη μορφή αυξημένης βαθμολογίας SAPS II<sup>(32)</sup>. Πέρα από την στατιστική προσαρμογή για υποκείμενες καταστάσεις, εύλογα ασκεί η υπονατριαιμία από μόνη της δυσμενή επίδραση στην πρόγνωση, καθόσον και η οξεία και η χρόνια αυτή ηλεκτρολυτική διαταραχή συνεπάγονται ζοφερές επιπτώσεις στον εγκέφαλο λ.χ. στην κίρρωση η υπονατριαιμία αποτελεί σίγουρα υποκατάστατο της βαρύτητας της ηπατικής νόσου, επιπρόσθετα όμως συμβάλλει στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια<sup>(33)</sup>.

Πέρα από τις άμεσες εγκεφαλικές συνέπειες, η συσχέτιση της υπονα-

τριαιμίας με την έκβαση μπορεί να εξηγηθεί από την ανεπαρκή αντιμετώπιση της. Ρυθμοί διόρθωσης έως 12 mEq/L/24ωρο συστήνονται ως ασφαλείς, αλλά τα δεδομένα αυτά στηρίζονται μόνο σε αναδρομικά στοιχεία και δεν έχουν δοκιμαστεί σε προοπτικές μελέτες<sup>(34)</sup>. Ωσμωτική απομυελίνωση μπορεί να συμβεί ακόμη και με ρυθμούς διόρθωσης <12 mEq/L/24ωρο, ανάλογα με τον χρόνο ανάπτυξης υπονατρίαμίας του εκάστοτε ασθενούς. Αυτή πρέπει να διορθώνεται οξέως μόνο όταν αποδεδειγμένα έχει αρχίσει σε διάστημα μικρότερο των 48 ωρών. Η προηγηθείσα διάρκεια της υπονατρίαμίας που αποκαλύπτεται κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ (χρόνος έναρξης) είναι ως επί το πλείστον άγνωστη, με αποτέλεσμα η ταχεία διόρθωσή της να μην αποτελεί σπάνιο πρόβλημα.

Ορισμένες διαγνώσεις στη ΜΕΘ συσχετίζονται αφενός με δυσνατρίαμια, αφετέρου με πτωχή πρόγνωση εξαρχής λ.χ. SIADH κατόπιν επιπλακείσας νευροχειρουργικής επέμβασης για υπαραχνοειδή αιμορραγία. Συνολικά, η συσχέτιση δυσνατρίαμίας με αυξημένη θνητότητα φαίνεται ότι αποτελεί συνδυασμό των επιδράσεων της υποκείμενης οργανικής δυσλειτουργίας και των βλαβερών συνεπειών της ίδιας της δυσνατρίαμίας. Σοβαρότερη δυσμενής επίπτωση της δυσνατρίαμίας, καθώς και της ανεπαρκούς αντιμετώπισής της είναι η εγκεφαλική δυσλειτουργία, με συνέπεια οι διαταραχές  $\text{Na}^+$  του ορού να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για παραλήρημα εμφανιζόμενο στη ΜΕΘ<sup>(35)</sup>. Αυτό με τη σειρά του συμβάλλει στην αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στη ΜΕΘ και μπορεί να αιτιολογήσει τουλάχιστον εν μέρει τη συσχέτιση δυσνατρίαμιών με την έκβαση<sup>(36,37)</sup>. Στις δυσνατρίαμιες η προγνωστική σημασία της υπερνατρίαμίας μπορεί να υποεκτιμάται με το SAPS II score, ένα σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμοποιείται Παγκοσμίως για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου, δεδομένου ότι δίνει περισσότερες μονάδες στην υπονατρίαμια απ' ότι στην υπερνατρίαμια. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης των Funk και συν.<sup>(2)</sup>, ότι αυξημένο  $\text{Na}^+$  ορού σχετιζόταν με μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας από παρόμοιες μειώσεις  $\text{Na}^+$  ορού.

Οι Sakr και συν.<sup>(19)</sup> επισημαίνουν τη συσχέτιση διακυμάνσεων των επιπέδων  $\text{Na}^+$  του ορού με αυξημένη θνητότητα σε χειρουργικούς ασθενείς ΜΕΘ. Μελετήθηκε η επιδημιολογία της δυσνατρίαμίας σε μεγάλη αναδρομική μελέτη ομάδων (cohort) χειρουργικών ασθενών ΜΕΘ και εκτιμήθηκε η πιθανή επίδραση του χρόνου εκδήλωσης της δυσνατρίαμίας και των διακυμάνσεων των συγκεντρώσεων  $\text{Na}^+$  ορού στη νοσοκομειακή θνητότητα των



ασθενών. Διερευνήθηκαν πάνω από 10.000 χειρουργικοί ασθενείς ΜΕΘ σε μία 5ετία από τους οποίους το 11,2% παρουσίαζε υπονατρίαμια ( $\text{Na}^+$  ορού  $<135 \text{ mEq/L}$ ) κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, ενώ 13,6% την απέκτησε κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Προέκυψε ότι η υπονατρίαμια ήταν συχνή σε χειρουργικούς ασθενείς ΜΕΘ και συνδέονταν ανεξάρτητα με αυξημένη νοσοκομειακή θνητότητα ( $p<0,001$ ), συγκρινόμενη με τη νορμονατρίαμια, τόσο για τους ασθενείς στους οποίους ήταν παρούσα κατά την εισαγωγή, όσο και για εκείνους που την εκδήλωσαν κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Παράλληλα, η υπονατρίαμια εισαγωγής παρουσίαζε μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με την αποκτηθείσα στη ΜΕΘ. Διακυμάνσεις συγκεντρώσεων  $\text{Na}^+$  ορού σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακού θανάτου, ακόμη και για ασθενείς που παρέμειναν νορμονατρίαμικοί κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Ασθενείς με υπονατρίαμια ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν περισσότερα συνοδά νοσήματα, μεγαλύτερη συχνότητα χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και υψηλότερες βαθμολογίες βαρύτητας κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, σε σχέση με τους νορμονατρίαμικούς. Ασθενείς με υπονατρίαμια κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ παρουσίαζαν μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας στη ΜΕΘ (8,9% έναντι 4%) και στο νοσοκομείο (16,5% έναντι 7,4%) σε σχέση με τους νορμονατρίαμικούς. Σε πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση η υπονατρίαμια κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένου κινδύνου ενδονοσοκομειακού θανάτου, μεγαλύτερου από εκείνον της αποκτηθείσας στη ΜΕΘ υπονατρίαμιας. Αν και στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν παρόμοια επίπεδα τιμών αποκοπής  $\text{Na}^+$  για τον ορισμό της υπονατρίαμιας με τη μελέτη των Funk και συν.<sup>(2)</sup> που διαπιστώνουν συχνότητα υπονατρίαμιας κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ 17,7% (σε μικτό πληθυσμό ΜΕΘ), στην καταγραφείσα μελέτη των Sakr και συν.<sup>(19)</sup> αντίστοιχη συχνότητα υπονατρίαμιας προσδιορίστηκε στο 11%, υποδηλώνοντας ότι η επίπτωση υπονατρίαμιας φαίνεται ότι είναι μικρότερη σε χειρουργικούς απ' ό,τι σε μικτό πληθυσμό ή σε παθολογικούς ασθενείς ΜΕΘ<sup>(5)</sup>. Αυτό πιθανά να σχετίζεται - κατά τους ερευνητές - με την αναμενόμενη αυξημένη βαρύτητα της νόσου σε παθολογικούς σε σχέση με χειρουργικούς ασθενείς ΜΕΘ. Κατά τους Sakr και συν.<sup>(19)</sup>, 31,3% των νορμονατρίαμικών ασθενών κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, ανέπτυξαν στην πορεία δυσνατρίαμια (13,6% υπονατρίαμια), ενώ οι Stelfox και συν. ανέφεραν μικρότερη συχνότητα δυσνατρίαμιας (16%) (12% υπονατρίαμια) μετεγχειρητικών ασθενών<sup>(5)</sup>. Αυτό το εύρημα σχετίζεται μάλλον με το

γεγονός ότι οι πρώτοι συμπεριέλαβαν νευροχειρουργικούς ασθενείς που είναι πιο επιρρεπείς σε διαταραχές  $\text{Na}^+$  του ορού<sup>(1)</sup>. Σε συμφωνία με αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών, οι υπονατριαιμικοί ασθενείς της παρούσας μελέτης παρουσίαζαν μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου (υψηλότερη βαρύτητα βαθμολογίας) και είχαν συχνότερα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια από τους νορμονατριαιμικούς<sup>(2,6)</sup>. Επιπλέον, διαπιστώνεται ότι η υπονατριαιμία που καταγράφεται κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ συνοδεύεται από μεγαλύτερη θνητότητα από εκείνη κατά την παραμονή στη ΜΕΘ, είτε γιατί αντανακλά χρόνια διαταραχή, είτε επειδή σχετίζεται με τη βαρύτητα της αρχικής προσβολής πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ, με επιπρόσθετη συνεπώς επίδραση στην έκβαση. Υπενθυμίζεται στο σημείο αυτό, η στενή συνάφεια της υπονατριαιμίας με το εγκεφαλικό οίδημα<sup>(34,38)</sup>. Στη μελέτη αυτή αποδεικνύεται κατά τους Sakr και συν.<sup>(19)</sup>, ότι μεγαλύτερες διακυμάνσεις των επιπέδων  $\text{Na}^+$  του ορού σχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένη ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα, όχι μόνο σε ασθενείς με δυσνατριαιμία, αλλά και σ' εκείνους με φυσιολογικά επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού κατά την παραμονή στη ΜΕΘ. Σε δυσνατριαιμικούς ασθενείς αυτό θα μπορούσε να αιτιολογηθεί, είτε από τις γνωστές βλαπτικές επιδράσεις της δυσνατριαιμίας, είτε από τις δυσμενείς επιπτώσεις της ταχείας διόρθωσης  $\text{Na}^+$  του ορού. Τα ποσοστά θνητότητας στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο όταν οι μέγιστες διακυμάνσεις  $\text{Na}^+$  ορού διαμορφώνονταν μέσα σε ένα 24ωρο ήταν υψηλότερα εκείνων που καταγράφονταν, όταν οι μέγιστες διακυμάνσεις  $\text{Na}^+$  ορού διαμορφώνονταν με βραδύτερο ρυθμό κατά την παραμονή στη ΜΕΘ. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύει την άποψη ότι ο χρόνος πιθανά να είναι κρίσιμος παράγοντας στη δυσμενή έκβαση της δυσνατριαιμίας. Οξείες μεταβολές των επιπέδων  $\text{Na}^+$  του ορού, ακόμη και μέσα στα φυσιολογικά όρια, ενδέχεται να πυροδοτήσουν ταχείες μεταβολές της ωσμωτικότητας του ορού, με επακόλουθες νευροορμονικές και μεταβολικές συνέπειες, παρόμοιες με την οξεία δυσνατριαιμία. Ιδιαίτερα στη μετεγχειρητική περίοδο, οι νευρολογικές εκδηλώσεις αυτών των οξέων διακυμάνσεων των επιπέδων  $\text{Na}^+$  του ορού μπορεί να συγκαλυφθούν εξαιτίας των καταστολών και να επιδεινωθούν λόγω προϋπαρχουσών καταστάσεων, όπως υποξία και χαμηλή καρδιακή παροχή<sup>(39)</sup>. Αν η δραστική διόρθωση αυτών των διακυμάνσεων μπορεί να βελτιώσει την έκβαση, πρέπει να διερευνηθεί σε κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες. Αν και συστήνονται ρυθμοί διόρθωσης της υπονατριαιμίας έως 12 mEq/L/24ωρο, αυτή η παρατήρηση έχει βασιστεί σε αναδρομικά

δεδομένα και δεν επιβεβαιώθηκε σε προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες (ορισμένοι σήμερα υποστηρίζουν μέχρι 8-10 mEq/L/24ωρο).

Κεντρική γεφυρική μυελινόλυση, μία σοβαρή επιπλοκή της ταχείας διόρθωσης της υπονατριαιμίας, έχει αναφερθεί σε ρυθμούς διόρθωσης >12 mEq/L/24ωρο, εξαρτώμενη από το χρόνο έναρξης της υπονατριαιμίας. Τέλος, σχολιάζεται στο άρθρο των Sakr και συν.<sup>(19)</sup> ότι δεν διαπιστώθηκε πτωχή έκβαση της υπονατριαιμίας της συσχετιζόμενης με υπεργλυκαιμία. Η τελευταία οδηγεί στη μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, προκαλώντας μείωση του Na<sup>+</sup> του ορού, χωρίς μεταβολή του συνολικού ύδατος του οργανισμού, ένα φαινόμενο που αποκαλείται μεταγραφική (translational) υπονατριαιμία. Τα δεδομένα για την επιδημιολογία και την προγνωστική αξία της μεταγραφικής υπονατριαιμίας είναι πενιχρά. Σε 331 ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια οι Milo-Cotter και συν.<sup>(40)</sup> ανέφεραν εμφάνιση μεταγραφικής υπονατριαιμίας στο 47% των υπονατριαιμικών ασθενών. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η υπονατριαιμία δεν σχετιζόταν με φτωχή έκβαση όταν συνδέονταν με υπεργλυκαιμία. Περιορισμός της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός ασθενών. Στη μελέτη των Sakr και συν.<sup>(19)</sup>, μεταγραφική υπονατριαιμία παρατηρήθηκε στο 8,4% των ασθενών με υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και στο 3% των ασθενών με δευτεροπαθή υπονατριαιμία.

Οι Stelfox και συν.<sup>(5)</sup> επισήμαναν ότι η συχνότητα υπονατριαιμίας ασθενών που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο για επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια κυμαίνεται από 20-30%<sup>(41,42,43)</sup> και διερεύνησαν την επίπτωση και την έκβαση δυσνατριαιμίας στη ΜΕΘ κατόπιν καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Πρόκειται για cohort αναδρομική μελέτη σε μία καρδιοχειρουργική ΜΕΘ που αφορούσε σε πάνω από 6.700 ασθενείς για την 7ετία 2000-2006 (υπονατριαιμία της ΜΕΘ ορίστηκε ως Na<sup>+</sup> ορού <133 mEq/L μετά την πρώτη ημέρα παραμονής σ' αυτή). Η επίπτωση της υπονατριαιμίας της ΜΕΘ παρουσίαζε διακυμάνσεις ανάλογα με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Σε ασθενείς με υψηλότερο APACHE II score, μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης, παθολογικές τιμές K<sup>+</sup> ορού, καταγράφηκε αυξημένη επίπτωση δυσνατριαιμίας. Συγκριτικά με νορμονατριαιμικούς ασθενείς η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν αυξημένη σε υπονατριαιμία της ΜΕΘ (1,6% έναντι 10% αντίστοιχα,  $p < 0,001$ ). Σε σχέση με άλλους πληθυσμούς ασθενών ΜΕΘ<sup>(6)</sup> όπου καταγράφηκε 2πλάσια περίπου συχνότητα υπερνατριαιμίας έναντι

υπονατριαιμίας σε παθολογικές - χειρουργικές ΜΕΘ (26% έναντι 11%), στην έρευνα αυτή ήταν συχνότερη η εμφάνιση υπονατριαιμίας σε σχέση με την υπερνατριαιμία (12% έναντι 4%) αντίστοιχα σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης υπονατριαιμίας της ΜΕΘ αυξάνει γρήγορα τις πρώτες ημέρες παραμονής σ' αυτή προτού μειωθεί σταδιακά, σε αντίθεση με τον κίνδυνο υπερνατριαιμίας που φαίνεται να αυξάνει διαρκώς με την πάροδο του χρόνου στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ΜΕΘ. Αυτές οι διαφορές των διαταραχών του  $\text{Na}^+$  αποδίδονται μάλλον σε πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες, που περιλαμβάνουν περιεγχειρητικές μετακινήσεις υγρών, μεταβολές της δραστηριότητας της αντιδιουρητικής ορμόνης, νεοεμφανισθείσα καρδιακή ανεπάρκεια και διούρηση. Η σχέση δόσης-ανταπόκρισης μεταξύ διαταραχών  $\text{Na}^+$  και νοσοκομειακής θνητότητας που καταγράφηκε και στην έρευνα αυτή υπογραμμίζει ότι ακόμη και μικρές παρεκκλίσεις των συγκεντρώσεων  $\text{Na}^+$  του ορού από το φυσιολογικό σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα.

Οι Darmon και συν.<sup>(18)</sup> εφιστούν την προσοχή στις ελάχιστες μεταβολές των συγκεντρώσεων  $\text{Na}^+$  στη ΜΕΘ, επισημαίνοντας την προγνωστική σημασία της οριακής δυσνατριαιμίας διαμέσου μεγάλης, πολυκεντρικής cohort μελέτης παρατήρησης, με προοπτική βάση δεδομένων από 13 ΜΕΘ, που περιέλαβε πάνω από 11.000 μη επιλεγμένους ασθενείς, με διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ πάνω από 48 ώρες, σε χρονικό διάστημα 14 ετών. Ήπια, μέτρια, σοβαρή υπονατριαιμία ορίστηκαν ως συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  ορού <135, < 130 και <125 mEq/L αντίστοιχα, ενώ οριακή υπονατριαιμία ως συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  ορού από 135-137 mEq/L. 27,4% των ασθενών παρουσίαζε ήπια έως σοβαρή και 20,3% οριακή υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε ότι μέτρια υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού <130 mEq/L), κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ σχετίζεται ανεξάρτητα με φτωχή έκβαση, ενώ η προοδευτική συσχέτιση μεταξύ μεταβολών  $\text{Na}^+$  ορού και νοσοκομειακής θνητότητας που διαπιστώθηκαν υποδηλώνουν ότι απαιτείται επαγρύπνηση στις ήπιες μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  ορού. Αν και υπάρχει εύλογος αιτιολογικός ρόλος της δυσνατριαιμίας ως προς τη θνητότητα, δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί από τα δεδομένα της μελέτης αυτής αν η συσχέτιση δυσνατριαιμίας - θνητότητας αντανάκλαζε άμεση επίδραση της δυσνατριαιμίας, υποκατάστατο δείκτη υποκείμενων συνυπαρχόντων νοσημάτων ή αιτία για εισαγωγή στη ΜΕΘ ή και τα δύο.

Ενώ υπάρχουν αυξημένες μαρτυρίες για τη συσχέτιση υπονατριαιμίας

- κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ - και θνητότητας, λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τη δυναμική επίδραση της διόρθωσης της υπονατριαιμίας - δυσνατριαιμίας της ΜΕΘ στην επιβίωση/θνητότητα. Πρόσφατα, πολυκεντρική cohort μελέτη παρατήρησης ολοκληρώθηκε από τους Darmon και συν.<sup>(40)</sup> σε πάνω από 7.000 ασθενείς που εισήχθησαν σε 18 Γαλλικές ΜΕΘ την 7ετία 2005-2012. Εκτιμήθηκε η επίδραση της διόρθωσης της υπονατριαιμίας εισαγωγής την τρίτη ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ, στη θνητότητα 30 ημερών, καθώς και του ρυθμού διόρθωσης της υπονατριαιμίας στην επιβίωση. Υπονατριαιμία εισαγωγής εμφανίστηκε σε ποσοστό 25,9%, διόρθωσή της την τρίτη ημέρα καταγράφηκε σε ποσοστό 55,7% και επιμένουσα υπονατριαιμία την τρίτη ημέρα συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα 30 ημερών. Από τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψε ότι η διόρθωση της υπονατριαιμίας παρουσίαζε ανεξάρτητη συσχέτιση με την επιβίωση, με το αποτέλεσμα να είναι μεγαλύτερο με ταχύτερους ρυθμούς διόρθωσης μέχρι 12 mEq/L. Η έγκαιρη διόρθωση της δυσνατριαιμίας εξάλειψε πλήρως την αυξημένη θνητότητα που σχετίζεται με τη διαταραχή αυτή, αφού η θνητότητα των 30 ημερών σε ασθενείς των οποίων η δυσνατριαιμία διορθώθηκε μέσα σε 48 ώρες, δεν διέφερε σημαντικά από εκείνη ασθενών με φυσιολογικές συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  ορού. Η υπονατριαιμία φαίνεται ότι ήταν πολύ συχνότερη από την υπερνατριαιμία στη μελέτη αυτή, αφού έως 40% όλων των νοσοκομειακών ασθενών παρουσίαζαν υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή, ενώ μόνο 2,5% εμφάνιζαν μέτρια ως σοβαρή υπερνατριαιμία.

Οι Darmon και συν.<sup>(40)</sup> σχολίασαν ότι παρόλο που και σε πολλές προηγούμενες μελέτες διαπιστώθηκε σαφής συσχέτιση δυσνατριαιμίας και θνητότητας, δεν υπάρχει καμία απόδειξη μέχρι σήμερα για αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στα δύο γεγονότα<sup>(2,18,19)</sup>. Επιπροσθέτως, εκτιμούν ότι η συσχέτιση μεταξύ δυσνατριαιμίας και θνητότητας μπορεί να αντανακλά, είτε άμεση βλαπτική επίδραση της δυσνατριαιμίας, είτε μία ή περισσότερες συσχετίσεις μεταξύ αυτής και μη μετρούμενων (συνυπολογιζόμενων) μεταβλητών, όπως υποκείμενων συμπαρομαρτούντων νοσημάτων, χρήσης φαρμάκων, αιτίας εισαγωγής.

Σε μεγάλη Παγκόσμια, πολυκεντρική προοπτική cohort μελέτη (επιπολασμού λοιμώξεων) μιας ημέρας (08.05.2007) που αφορούσε 1.265 ΜΕΘ με πάνω από 13.000 ασθενείς παθολογικούς και χειρουργικούς, από 76 χώρες συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, οι Vandergheynst και συν.<sup>(45)</sup> κατέγραψαν την επίπτωση και την πρόγνωση της δυσνατριαιμίας ασθε-

νών ΜΕΘ. Διαπιστώθηκε συχνότητα δυσνατριαιμίας 28,7%, με υπονατριαιμία 12,9% (ταξινόμηση: ήπια υπονατριαιμία=130-134 mEq/L, μέτρια=125-129 mEq/L, σοβαρή<125 mEq/L). Τα συμπεράσματα που προέκυψαν ήταν ότι η υπονατριαιμία στη ΜΕΘ παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα κατά τη διάρκεια παραμονής, παρά την ημέρα της εισαγωγής και ότι αποτελεί ακόμη και στην ήπια μορφή της ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης νοσοκομειακής θνητότητας. Αυτή η συσχέτιση δυσνατριαιμίας - θνητότητας ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ή χωρίς λοίμωξη ( $p=0,061$ ). Η διαφορά στην επίπτωση υπονατριαιμίας μεταξύ νεοεισαχθέντων ασθενών ΜΕΘ και ήδη νοσηλεύομενων στη ΜΕΘ (12,3% έναντι 13,1% αντίστοιχα,  $p<0,001$ ) ήταν μικρότερη από τα ανάλογα ποσοστά υπερνατριαιμίας (13,1% έναντι 17,1% αντίστοιχα). Οι Stelfox και συν.<sup>(6)</sup> στη μελέτη επίκτητης δυσνατριαιμίας της ΜΕΘ διαπίστωσαν υψηλότερη συχνότητα υπερνατριαιμίας της ΜΕΘ (26%) απ' ότι υπονατριαιμίας (11%), αλλά περιέλαβαν τιμές  $\text{Na}^+$  ορού 133 και 134 mEq/L στο φυσιολογικό εύρος. Αντίθετα, οι Sakr και συν.<sup>(19)</sup>, χρησιμοποιώντας ως κατώτερο όριο την τιμή των 135 mEq/L για τον ορισμό της υπονατριαιμίας, διαπίστωσαν μεγαλύτερη συχνότητα υπονατριαιμίας της ΜΕΘ (13,6%) από την υπερνατριαιμία (9,1%). Στη μελέτη των Vandergheynst και συν.<sup>(45)</sup> η υπονατριαιμία που διαπιστώθηκε στη ΜΕΘ την ημέρα της παρατήρησης δεν μπορεί αυστηρά να θεωρηθεί ως υπονατριαιμία της ΜΕΘ, επειδή η κατάσταση αυτή μπορεί να προϋπήρχε πριν την εισαγωγή σ' αυτή. Αυτό αποτελεί περιορισμό σε σύγκριση με τη μελέτη του Sakr και συν.<sup>(19)</sup>, στην οποία η υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ συνοδεύονταν από μεγαλύτερο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας συγκριτικά με την υπονατριαιμία της ΜΕΘ. Στην παρούσα μελέτη, η νοσοκομειακή θνητότητα δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά σε ασθενείς που εισήχθησαν με υπονατριαιμία στη ΜΕΘ την ημέρα της μελέτης, σε σχέση με ασθενείς που παρουσίαζαν υπονατριαιμία της ΜΕΘ την ίδια ημέρα, αν και υπήρχε τάση για μικρότερη θνητότητα στην τελευταία ομάδα. Και οι Vandergheynst και συν.<sup>(19)</sup> κατέγραψαν το σχήματος «U» πρότυπο θνητότητας που περιγράφηκε σε προηγούμενες μελέτες για νοσοκομειακούς ασθενείς εντός και εκτός ΜΕΘ<sup>(2,20,21,18)</sup> με τα μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας στις ακραίες τιμές υπο- και υπερνατριαιμίας. Είναι ενδιαφέρον ότι η μόνη προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (adjusted odds ratio, OR) για νοσοκομειακή θνητότητα που δεν ακολουθούσε το σχήματος «U» πρότυπο ήταν εκείνη των ασθενών με σοβαρή υπονατριαιμία της ΜΕΘ, παρατήρηση που είχε

διατυπωθεί επίσης από τους Funk και συν.<sup>(2)</sup> Η συσχέτιση υπονατριάμιας - θνητότητας υπάρχει σε ασθενείς με και χωρίς λοίμωξη, χωρίς διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στο σημείο αυτό οι Vandergheynst και συν.<sup>(45)</sup> αναφέρθηκαν στα αποτελέσματα των Waikar και συν.<sup>(21)</sup> που μελέτησαν την επίδραση της υπονατριάμιας στα ποσοστά ενδονοσοκομειακής ενός έτους και 5ετούς θνητότητας και ενώ παρατήρησαν στενή σχέση μεταξύ υπονατριάμιας- ακόμη και ήπιας- και νοσοκομειακής θνητότητας, αυτή δεν αυξάνονταν σε ασθενείς με υπονατριάμια της σήψης, για οποιοδήποτε βαθμό υπονατριάμιας, αν και οι ασθενείς αυτοί δεν αποτελούσαν cohort ΜΕΘ, που υποδηλώνει διαφορά στη βαρύτητα της σήψης και στο βαθμό οργανικής δυσλειτουργίας. Συμπερασματικά, η μελέτη των Vandergheynst και συν.<sup>(19)</sup> διαπιστώνει ότι η υπονατριάμια στη ΜΕΘ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης νοσοκομειακής θνητότητας, όποιος κι αν είναι ο βαθμός της υπονατριάμιας και όποτε κι αν καταγράφεται αυτή (κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ή κατά την παραμονή σ' αυτή). Συνεπώς, ενισχύεται η ανάγκη για προοπτικές μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση του στενού νατριάμικου ελέγχου στην έκβαση, με απώτερο στόχο την εκπόνηση ενός θεραπευτικού αλγορίθμου για διόρθωση της δυσνατριάμιας.

Καταγραφή της υπονατριάμιας ως παράγοντα κινδύνου ενδονοσοκομειακής θνητότητας διενεργήθηκε σε μη επιλεγμένους οξέως πάσχοντες παθολογικούς ασθενείς από τους Whelan και συν.<sup>(20)</sup> Επρόκειτο για μελέτη άνω των 14.000 μη επιλεγμένων παθολογικών ασθενών, που εισήχθησαν επείγοντως σε ένα νοσοκομείο την 5ετία 2002-2006, με φυσιολογικά όρια αναφοράς  $\text{Na}^+$  ορού 135-145 mEq/L. Σκοπός της ήταν να εξεταστεί η σχέση μεταξύ  $\text{Na}^+$  ορού εισαγωγής και νοσοκομειακής θνητότητας κατά την επείγουσα εισαγωγή παθολογικών ασθενών (και όχι μόνο περιορισμένου υποσυνόλου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος) και ειδικότερα να εξεταστεί εάν η παθολογική τιμή  $\text{Na}^+$  εισαγωγής συμβάλλει ανεξάρτητα στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα ή απλά αντανακλά άλλα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, αποτελώντας επιφαινόμενο. Ήδη έχει διερευνηθεί η προγνωστική σημασία της υπονατριάμιας εισαγωγής στη θνητότητα σε διάφορες παθολογικές οντότητες, όπως ανασκοπήθηκε στην παρούσα μελέτη, συμπεριλαμβανομένων νοσοκομειακής πνευμονίας<sup>(46)</sup>, καρδιακής ανεπάρκειας<sup>(47)</sup>, καταγμάτων μηρού<sup>(48)</sup>, ενώ όπως τονίστηκε ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση υπονατριάμιας και ενδονοσοκομειακής

θνητότητας διαπιστώθηκε σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια<sup>(40)</sup> και κίρρωση ήπατος<sup>(49,50)</sup> και οφείλονταν και στις δύο περιπτώσεις σε απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι η ενδονοσοκομειακή θνητότητα της υπονατριαιμίας δεν περιορίζεται σ' αυτές τις δύο νοσολογικές οντότητες. Το γεγονός ότι η συσχέτιση υπονατριαιμίας και ενδονοσοκομειακής θνητότητας παραμένει σημαντική μετά τη στατιστική προσαρμογή για βαθμολογία οξείας νόσου, ηλικία, εισαγωγή στη ΜΕΘ, ανάγκη για μεταγγίσεις (όλοι ισχυροί δείκτες ενδονοσοκομειακής θνητότητας), υπογραμμίζει κατά τους Whelan και συν.<sup>(20)</sup> την υπαιτιότητα της ίδιας της υπονατριαιμίας για ένα αριθμό ενδονοσοκομειακών θανάτων. Τα αίτια αυτής της συσχέτισης δεν είναι εμφανή από τη μελέτη αυτή, αλλά μάλλον περιλαμβάνουν τη νευρολογική τοξικότητα της υπονατριαιμίας και ενδεχομένως τη χρήση φαρμάκων που την προκαλούν. Συμπερασματικά, από τα δεδομένα της μελέτης προκύπτει ότι το Na<sup>+</sup> ορού εισαγωγής είναι σημαντικός καθοριστικός παράγοντας θνητότητας σε όλους τους παθολογικούς ασθενείς και όχι μόνο σε περιορισμένο υποσύνολο.

Οι Zilberberg και συν.<sup>(13)</sup> εκτίμησαν την επιδημιολογία και την κλινική και οικονομική έκβαση της υπονατριαιμίας εισαγωγής μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών. Διενεργήθηκε αναδρομική cohort μελέτη σε νοσοκομειακούς ασθενείς, προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της υπονατριαιμίας εισαγωγής (Na<sup>+</sup> ορού < 135 mEq/L) στις δαπάνες και την έκβαση. Χρησιμοποιήθηκε μεγάλη βάση δεδομένων πάνω από 198.000 περιστατικών, από 39 νοσοκομεία των ΗΠΑ, τη Ζετία 2004-2005. Η συχνότητα της υπονατριαιμίας κατά την εισαγωγή ήταν 5,5%. Η συχνότητα της υπονατριαιμίας του πληθυσμού της ΜΕΘ ήταν 2πλάσια από τον υπόλοιπο πληθυσμό του νοσοκομείου (11,3%). Ασθενείς με υπονατριαιμία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και παρουσίαζαν περισσότερα συμπαρομαρτούντα νοσήματα ( $p < 0,001$ ) από τους νορμονατριαιμικούς. Μεγαλύτερη αναλογία υπονατριαιμικών ασθενών απαιτούσε ΜΕΘ (17,3 έναντι 10,9%,  $p < 0,001$ ) και μηχανικό αερισμό (5% έναντι 2,8,  $p < 0,001$ ) μέσα σε 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Νοσοκομειακή θνητότητα (5,9% έναντι 3%,  $p < 0,001$ ), μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (8,6±8 έναντι 7,2±8,2 ημέρες,  $p < 0,001$ ) και κόστος νοσηλείας (16,502±28,984 δολάρια έναντι 13.558±24640,  $p < 0,001$ ) παρουσίαζαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στους ασθενείς με υπονατριαιμία σε σχέση με τους νορμονατριαιμικούς. Οι Zilberberg και συν.<sup>(13)</sup> διαπίστωσαν ότι η υπονατριαιμία σχετίζεται με 55% αύξηση της νοσοκομειακής



θνητότητας, αύξηση της χρήσης ΜΕΘ, μηχανικού αερισμού και νοσοκομειακών πόρων. Η υπόθεση ότι επιθετική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερη κλινική και οικονομική έκβαση απαιτεί προοπτική επικύρωση. Η επιδημιολογία και επίπτωση της υπονατριαιμίας για ορισμένες νοσοκομειακές ομάδες ασθενών είναι καλά κατανοητή. Μία τέτοια ομάδα είναι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ  $\text{Na}^+$  εισαγωγής και νοσοκομειακής θνητότητας<sup>(43)</sup>. Μία cohort μελέτη των Gheorghiane και συν.<sup>(41)</sup> 50.000 ασθενών με οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίασε 20% συχνότητα υπονατριαιμίας (που ορίστηκε ως  $\text{Na}^+$  ορού εισαγωγής  $<135 \text{ mEq/L}$ ) και 20% αύξηση του κινδύνου νοσοκομειακού θανάτου για κάθε 3  $\text{mEq/L}$  μείωσης του  $\text{Na}^+$  του ορού κάτω από 140  $\text{mEq/L}$ . Η υπονατριαιμία εισαγωγής σχετιζόταν επίσης με αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Σε άλλους πληθυσμούς τα αποτελέσματα είναι περισσότερο κατακερματισμένα. Έτσι σε cohort μελέτη 103 γηριατρικών ασθενών, 18% των οποίων παρουσίαζαν υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού εισαγωγής  $<135 \text{ mEq/L}$ )<sup>(51)</sup>, οι Chua και συν. διαπίστωσαν παρόμοια συσχέτιση με αυξημένη παραμονή στο νοσοκομείο. Αντίθετα, οι Brouwer και συν.<sup>(52)</sup> ενώ κατέγραψαν αυξημένη συχνότητα υπονατριαιμίας εισαγωγής (30%), δεν διαπίστωσαν επίδραση στην έκβαση μεταξύ 671 ασθενών που νοσηλεύτηκαν με βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα κοινότητας, όμως η μελέτη αυτή δεν διερεύνησε την παράμετρο της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο.

Μόνο λίγες μελέτες όπως αυτή των Wald και συν.<sup>(24)</sup> έχουν εκτιμήσει την επίπτωση της υπονατριαιμίας ως προς την έκβαση άλλων κλινικών παραμέτρων πλην της θνητότητας, όπως η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και ως προς την ανάγκη περαιτέρω διακομιδής του ασθενούς. Σε ανάλυση δεδομένων πάνω από 50.000 μη επιλεγμένων ασθενών που εισήχθησαν σε Πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Βοστώνης (cohort μελέτη 7ετίας 2000-2007) με καταγεγραμμένη τιμή  $\text{Na}^+$  ορού κατά την εισαγωγή, εκτιμήθηκαν η υπονατριαιμία κοινότητας ( $\text{Na}^+$  ορού εισαγωγής  $<138 \text{ mEq/L}$ ), η ενδονοσοκομειακά επιδεινωθείσα υπονατριαιμία κοινότητας και η ενδονοσοκομειακά αποκτηθείσα υπονατριαιμία (ελάχιστο ενδονοσοκομειακό  $\text{Na}^+$  ορού  $<138 \text{ mEq/L}$ , με φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  ορού εισαγωγής). Η ανάλυση διενεργήθηκε για να τονιστεί ότι η υπονατριαιμία ακόμη και σ' αυτόν τον ήπιο βαθμό σχετίστηκε με πολλαπλές δυσμενείς εκβάσεις συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης θνητότητας, της παράτασης παραμονής στο νοσοκομείο και πε-

ραιτέρω της παραπομπής σε κέντρα φροντίδας. Η ενδονοσοκομειακή επιδείνωση της υπονατριαιμίας της κοινότητας προσέδωσε ακόμη υψηλότερο κίνδυνο νοσοκομειακής θνητότητας (OR 2,3 έναντι 1,66 για τη νοσοκομειακή έναντι 1,5 για υπονατριαιμία κοινότητας). Επιπλέον, στη νοσοκομειακή υπονατριαιμία με  $\text{Na}^+$  ορού  $<127 \text{ mEq/L}$  παρατηρήθηκε 15πλάσια αύξηση της θνητότητας, σε σχέση με την υπονατριαιμία της κοινότητας του ίδιου βαθμού που προσέδωσε μόνο αύξηση του κινδύνου κατά 2,5 φορές. Η υπονατριαιμία της κοινότητας σχετίζεται με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (3,4% έναντι 2%, OR:1,52 για ενδονοσοκομειακή θνητότητα) και αυξημένη ανάγκη περαιτέρω διακομιδής για βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη φροντίδα/αποκατάσταση (37,5% έναντι 33,7%, OR:1,12), καθώς και με 14% αύξηση παραμονής στο νοσοκομείο. Η ενδονοσοκομειακά επιδεινωθείσα υπονατριαιμία της κοινότητας σχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και αυξημένη πιθανότητα για ανάγκη περαιτέρω διακομιδής για φροντίδα/αποκατάσταση. Η ενδονοσοκομειακά αποκτηθείσα υπονατριαιμία παρουσίαζε αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (2,9% έναντι 1,4%, OR:1,66 για ενδονοσοκομειακή θνητότητα) και OR:1,64 για ανάγκη περαιτέρω διακομιδής για φροντίδα/αποκατάσταση, καθώς και με 64% αύξηση παραμονής στο νοσοκομείο. Το μέγεθος των συσχετίσεων αυτών αυξάνονταν ανάλογα με τη βαρύτητα της υπονατριαιμίας. Αδιακρίτως αν είναι παρούσα κατά την εισαγωγή, επιδεινούμενη μετά την εισαγωγή ή εμφανίζεται κατά τη νοσηλεία, η υπονατριαιμία σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένη νοσοκομειακή θνητότητα, παράταση παραμονής στο νοσοκομείο, αυξημένη συχνότητα περαιτέρω νοσηλείας σε κέντρο φροντίδας/αποκατάστασης. Τόσο η παρούσα κατά την εισαγωγή, όσο και η εμφανιζόμενη κατά τη νοσηλεία υπονατριαιμία καταγράφηκαν σε ποσοστό περίπου 38% των εισαγωγών, ενώ επιδείνωση υπονατριαιμίας μετά την εισαγωγή παρατηρήθηκε στο 6% των υπονατριαιμικών εισαγωγών. Αυτά τα υψηλά ποσοστά υπονατριαιμίας σε σχέση με άλλους ερευνητές<sup>(53,54,55)</sup> οφείλονταν σε μεγάλο βαθμό και στον περισσότερο φιλελεύθερο ορισμό της υπονατριαιμίας που χρησιμοποιήθηκε ( $\text{Na}^+$  ορού  $<138 \text{ mEq/L}$ ), επειδή διαπιστώθηκε κατά τη διερεύνηση αυξημένη θνητότητα, καθώς οι τιμές  $\text{Na}^+$  ορού μειώνονταν  $<138 \text{ mEq/L}$  ή αυξάνονταν  $>142 \text{ mEq/L}$ , δικαιολογώντας την υιοθέτηση ενός λειτουργικού ορισμού νορμονατριαιμίας από 138-142  $\text{mEq/L}$ . Ακόμη και τιμές  $\text{Na}^+$  που συμβατικά θα ταξινομούνταν ως φυσιολογικές ή ελαφρά κάτω του

φυσιολογικού (λ.χ.133-137 mEq/L) σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένη θνητότητα, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, ανάγκη περαιτέρω διακομιδής σε κέντρο φροντίδας. Αυτή η συσχέτιση θνητότητας και οριακής υπονατριαιμίας που είχε στο παρελθόν αναφερθεί σε ασθενείς με καρδιακή<sup>(41,43)</sup> και ηπατική ανεπάρκεια<sup>(56)</sup> καταγράφηκε για πρώτη φορά στη μελέτη αυτή, σε μη επιλεγμένο πληθυσμό νοσοκομειακών ενηλίκων, δείχνοντας έτσι την ανάγκη για πιθανή αναθεώρηση των συμβατικά αποδεκτών ορίων  $\text{Na}^+$  ορού σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Τα περισσότερα επεισόδια υπονατριαιμίας ήταν εξ αραιώσεως με την κατακράτηση ύδατος συχνότερα να προκύπτει από μειωμένη αποβολή του σε συνδυασμό με την πρόσληψη ύδατος, το οποίο ξεπερνούσε τη νεφρική απεκκριτική ικανότητα μαζί με τις άδηλες απώλειες. Τέτοια ελλείμματα αποβολής ύδατος μπορεί να προϋπάρχουν της εισαγωγής ή να αναπτυχθούν ή να επιδεινωθούν κατά τη νοσηλεία στο νοσοκομείο, εξαιτίας αντιδιουρητικής δράσης συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων, άλγους, εμέτων οργανικής ανεπάρκειας και μετεγχειρητικών καταστάσεων, υπογραμμίζοντας την ανάγκη επαγρύπνησης όταν χορηγούνται υγρά, κυρίως υπότονα και φάρμακα με αντιδιουρητική δράση σε νοσοκομειακούς ασθενείς<sup>(9,57)</sup>. Η βαρύτητα της υπονατριαιμίας είναι προγνωστική δυσμενούς έκβασης, ιδιαίτερα όταν αναπτύσσεται στο νοσοκομείο. Αν και δυσμενής έκβαση της βαριάς υπονατριαιμίας (που ορίζεται ως  $\text{Na}^+$  ορού <125 mEq/L), έχει αναφερθεί από άλλους ερευνητές<sup>(9,23,26)</sup>, ορισμένες μελέτες δεν κάνουν διάκριση μεταξύ υπονατριαιμίας κατά την εισαγωγή και ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας<sup>(23,26)</sup>. Στη μελέτη των Wald και συν.<sup>(24)</sup> καταγράφηκε 15πλάσια αύξηση θνητότητας της ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας, με  $\text{Na}^+$  ορού <127 mEq/L. Συγκριτικά καταγράφηκε μικρότερος κίνδυνος θνητότητας σε ασθενείς με τους σοβαρότερους τύπους υπονατριαιμίας της κοινότητας. Διαφορές στην ταχύτητα ανάπτυξης υπονατριαιμίας κοινότητας και ενδονοσοκομειακής φαίνεται ότι συμβάλλουν σ' αυτή τη διαφορά κινδύνου. Επιπρόσθετα, διαπιστώνεται ότι η ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία παραμένει συχνά αδιάγνωστη, με αποτέλεσμα καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας<sup>(9)</sup>. Εξάλλου, ασθενείς με ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία, μπορεί να έχουν εκδηλώσει σοβαρή νόσο ή ενδονοσοκομειακές επιπλοκές σοβαρής νόσου, ενώ οι αιτίες της υπονατριαιμίας της κοινότητας μπορεί να είναι συγκριτικά με την προηγούμενη καλοήθεις. Έτσι εξηγείται η περισσότερο δυσοίωση εξέλιξη της ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας στη μελέτη των Wald και συν.<sup>(24)</sup>. Η

παρατήρηση ότι η επίδραση, τόσο της υπονατριαιμίας της κοινότητας, όσο και της ενδοноσοκομειακής ήταν εντονότερη σε νοσηλευόμενους ασθενείς <65 ετών είναι ενδιαφέρουσα και χρήζει περαιτέρω διερευνήσεως. Η νευρολογική νοσηρότητα και θνητότητα που προκύπτουν από τη σοβαρή υπότονη υπονατριαιμία και την υπερβολικά ταχεία διόρθωσή της, είναι καλά αναγνωρισμένες<sup>(58,59)</sup>. Ακόμη και ήπια φαινομενικά ασυμπτωματική υπονατριαιμία διαπιστώθηκε ότι σχετίζεται με διαταραχή της προσοχής, αστάθεια βάδισης και πτώσεις<sup>(60)</sup>. Η ερώτηση - κλειδί που παραμένει ως σχόλιο των Wald και συν.<sup>(24)</sup> είναι αν στους περισσότερους ασθενείς η υπονατριαιμία σηματοδοτεί απλά έναν ισχυρό δείκτη βαρύτητας των υποκείμενων καταστάσεων που οδήγησαν στην ανάπτυξη της ή αν αποτελεί άμεσα παράγοντα που συμβάλλει στη δυσμενή έκβαση. Είναι κατανοητό ότι η ίδια η υπονατριαιμία, η σχετιζόμενη με αυτή υποτονικότητα ή τα αυξημένα επίπεδα ADH μπορεί να ασκούν δυσμενείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό και τα άλλα συστήματα, με σημαντική εμπλοκή στη νοσηρότητα και θνητότητα. Ως φυσική συνέπεια παραμένει ασαφές το κατά πόσο η βιοχημική διόρθωση της υπονατριαιμίας συμβάλλει στη βελτίωση της έκβασης του ασθενούς. Η διάθεση σήμερα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της ADH αποτελεί ευκαιρία προκειμένου να διαλευκανθεί το σημαντικό αυτό κλινικό ερώτημα, σε ασθενείς με ευογκαιμική ή υπερογκαιμική υπονατριαιμία καταλήγουν οι Wald και συν.<sup>(24)</sup>.

Σε μία προοπτική cohort μελέτη των Waikar και συν.<sup>(21)</sup>, διερευνήθηκαν δεδομένα περίπου 98.000 ασθενών, που εισήχθησαν με ή χωρίς υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού <135 mEq/L) από μέτρια έως σοβαρή σε δύο μεγάλα Πανεπιστημιακά νοσοκομεία την Ζετία 2000-2003, ως προς την βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνητότητα. Η μελέτη διαπίστωσε αρχικό  $\text{Na}^+$  ορού <135 mEq/L σε 14,5% των ασθενών κατά την αρχική μέτρηση και επιπρόσθετη 5,2% επίπτωση υπονατριαιμίας αποκτηθείσας κατά τη νοσηλεία στο νοσοκομείο. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε πολλαπλούς προσδιορισμούς  $\text{Na}^+$  ορού, όπου το 20% παρουσίαζε υπονατριαιμία σε τουλάχιστον μία μέτρηση. Από αυτές η υπονατριαιμία επιλύθηκε στο 7,2%, αναπτύχθηκε σε 3,8% και επέμενε σε 8,6%. Ήπια υπονατριαιμία (που ορίστηκε ως  $\text{Na}^+$  ορού 130-134 mEq/L) παρουσιάστηκε στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (83%), μέτρια ( $\text{Na}^+$  ορού 120-130 mEq/L) στο 16,8% και σοβαρή ( $\text{Na}^+$  ορού <120 mEq/L) στο 0,2%. Όταν η ανάλυση προσαρμόστηκε στατιστικά για την παρουσία υπεργλυκαιμίας,

περίπου 12-19% των ασθενών που αρχικά χαρακτηρίστηκαν υπονατριαιμικοί αναταξινομήθηκαν ως νορμο- ή υπερνατριαιμικοί. Συγκρινόμενες με την νορμονατριαιμία, η νοσοκομειακή και η επίμονη υπονατριαιμία προσέδωσαν η καθεμιά περίπου 3πλάσια αύξηση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας, 2πλάσια αύξησή της το πρώτο έτος και 1,3- έως 1,4-πλάσια αύξηση 5ετούς θνητότητας. Δεν υπήρχε ουσιαστική διαφορά ως προς το φύλο στην επίπτωση της υπονατριαιμίας, παρόλο που οι γυναίκες εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα για σοβαρή υπονατριαιμία. Ασθενείς με τη σοβαρότερη υπονατριαιμία δεν παρουσίασαν στατιστικά αυξημένα ποσοστά θνητότητας, που αποτελεί μία εντυπωσιακή παρατήρηση. Οι Waikar και συν.<sup>(21)</sup> σχολίασαν ως προς την κλινική σημασία της μελέτης ότι η υπονατριαιμία είναι παρούσα κατά την εισαγωγή περίπου στο 15% των νοσοκομειακών ασθενών. Η συσχέτιση υπονατριαιμίας - θνητότητας είναι ιδιαίτερα ισχυρή σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, κακοήθειες, ορθοπεδικές επεμβάσεις. Ασθενείς με υπονατριαιμία, ακόμη και ήπια, παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας το πρώτο και το πέμπτο έτος από την έξοδο μετά το επεισόδιο σε σχέση με νορμονατριαιμικούς ασθενείς. Οι διαφορές στη θνητότητα ως προς τους νορμονατριαιμικούς επέμεναν μετά από στατιστική πολυμεταβλητή προσαρμογή σε όλες τις κατηγορίες υπονατριαιμίας πλην εκείνης με  $\text{Na}^+$  ορού  $<120$  mEq/L: θνητότητα αυξημένη κατά 24% σε ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού εισαγωγής 130-134 mEq/L ( $p<0,001$ ), 33% σ' εκείνους με  $\text{Na}^+$  ορού εισαγωγής 125-129 mEq/L ( $p<0,001$ ), 29% σε  $\text{Na}^+$  ορού εισαγωγής 120-124 mEq/L ( $p=0,003$ ) και 9% σε ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού εισαγωγής  $<120$  mEq/L ( $p=0,52$ ). Κατά τους Waikar και συν.<sup>(21)</sup> δεν μπορεί να καθοριστεί αν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ υπονατριαιμίας και θνητότητας. Όταν η διαταραχή είναι σοβαρή ή οξείας έναρξης μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικό για τη ζωή εγκεφαλικό οίδημα. Η αιτιολόγηση των ευρημάτων της μελέτης ως προς την αυξημένη θνητότητα στη λιγότερο σοβαρή υπονατριαιμία είναι αρκετά πιο ασαφής. Η υπονατριαιμία μπορεί να αποτελεί προγνωστικό δείκτη βαρύτητας της νόσου, αλλά να μη συνδέεται αιτιολογικά με τη θνητότητα, λ.χ. η παρουσία της μπορεί να σηματοδοτεί την ύπαρξη σημαντικών φυσιολογικών διαταραχών στην περίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, όπως μειωμένο δραστικό κυκλοφορούντα όγκο, με απότοκο μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της παροχής  $\text{Na}^+$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, αύξηση των επιπέδων της ADH ή νευροορμονική ενεργοποίηση. Εναλλακτικά, η συσχέτιση υπονατρι-

αιμίας - θνητότητας μπορεί να έχει φυσιολογική βάση, αφού λ.χ. η διατήρηση της ωσμωτικότητας του ορού και των συγκεντρώσεων του  $\text{Na}^+$  μέσα σε στενά όρια αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα όλων των χερσαίων θηλαστικών. Οι συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  του ορού επηρεάζουν την τρισδιάστατη διαμόρφωση πρωτεϊνών και ενζύμων και διαδραματίζουν σημαίνοντα ρόλο στη διατήρηση ηλεκτρικών κλίσεων κατά μήκος κυτταρικών μεμβρανών, στη μετάδοση νευρικών ώσεων και στη μυική διέγερση<sup>(61)</sup>. Οι επιδράσεις των παθολογικών συγκεντρώσεων  $\text{Na}^+$  ορού στην εγκεφαλική λειτουργία είναι καλά τεκμηριωμένες<sup>(62)</sup>, αλλά οι επιπτώσεις τους σε άλλα οργανικά συστήματα απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Αξιοσημείωτο είναι ότι ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία μπορεί να παρουσιάζουν λανθάνουσες αλλά σημαντικές βλάβες στη νευρολογική λειτουργία, παρά την απουσία εμφανούς εγκεφαλικού οιδήματος<sup>(60)</sup>. Ενώ η υπονατριαιμία απαντάται συχνά σε νοσοκομειακούς ασθενείς, είναι εξαιρετικά ετερογενής ως προς την αιτιολογία της. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων υποομάδων της μελέτης κατά τους Waikar και συν.<sup>(21)</sup> υποδηλώνουν ότι η ετερογένεια αυτή επεκτείνεται και στην προγνωστική σημασία της, αφού το κλινικό πλαίσιο της υπονατριαιμίας καθορίζει το κατά πόσο η διαταραχή αυτή αποτελεί αιτιολογημένο στόχο για μελέτες παρέμβασης, όπως περιορισμός ύδατος, διουρητικά αγκύλης, ανταγωνιστές  $\text{V}_2$ -υποδοχέων<sup>(63)</sup>. Ενώ η θνητότητα της υπονατριαιμίας στη μελέτη των Waikar και συν.<sup>(21)</sup> ήταν αυξημένη για τις περισσότερες διαγνώσεις, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος ενδο-νοσοκομειακής θνητότητας σε υπονατριαιμία (με  $\text{Na}^+$  ορού <135 mEq/L), σε ασθενείς με σήψη, ηπατική νόσο ή αναπνευστική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας. Χρησιμοποιώντας μία μεγάλη βάση δεδομένων 7.965 νοσηλευόμενων ασθενών με πνευμονία της κοινότητας, σε μία αναδρομική cohort μελέτη της 2ετίας 2004-2005, οι Zilberberg και συν.<sup>(64)</sup> δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική αυξημένη θνητότητα σε υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού <135 mEq/L) συγκριτικά με νορμονατριαιμία, ενώ οι Nair και συν.<sup>(65)</sup> ανέφεραν 7% αύξηση της θνητότητας σε μελέτη ενός κέντρου. Αντίθετα, στη μελέτη των Waikar και συν.<sup>(21)</sup> διαπιστώθηκε αυξημένη θνητότητα σε ηπατική νόσο με σοβαρότερη υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού 120-124 mEq/L). Προηγούμενες μελέτες σε κίρρωση απέφεραν αντικρουόμενες εκθέσεις με πολλές να παρουσιάζουν αυξημένη συσχέτιση υπονατριαιμίας με θνητότητα<sup>(56,66,67,68,69)</sup> και τουλάχιστον μία να καταγράφει απουσία συσχέτισης μετά από στατιστική πολυμεταβλητή προσαρμογή για τη βαρύτητα

της νόσου<sup>(70)</sup>. Η συσχέτιση υπονατριαιμίας και έκβασης κατόπιν χειρουργικών επεμβάσεων απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Οι McPherson και συν.<sup>(71)</sup> διαπίστωσαν υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$ ) προ- ή μετεγχειρητικά στο 2,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση κατάγματος αυχένος μηριαίου.

Η συσχέτιση μεταξύ βαρύτητας υπονατριαιμίας και θνητότητας εξετάστηκε από τους Chawla και συν.<sup>(72)</sup> σε μία συστηματική cohort μελέτη πάνω από 45.000 ασθενών, μεγάλου Πανεπιστημιακού νοσοκομείου, διάρκειας άνω των 11 ετών, που ολοκληρώθηκε το 2007, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία τιμή  $\text{Na}^+$  ορού  $< 135 \text{ mEq/L}$  κατά την εισαγωγή. Οι ερευνητές επιβεβαίωσαν 3πλάσια αύξηση θνητότητας υπονατριαιμικών έναντι νορμονατριαιμικών (6,1% έναντι 2,3%). Παράλληλα, διαπίστωσαν ότι η θνητότητα έτεινε να αυξάνει με χαμηλότερο  $\text{Na}^+$  ορού, φθάνοντας το μέγιστο στο 11,2% για  $\text{Na}^+$  ορού 120-124  $\text{mEq/L}$ , αλλά αντιστρεφόμενη σε τιμές  $\text{Na}^+$  ορού  $< 120 \text{ mEq/L}$ , έτσι ώστε η θνητότητα να μειώνεται περίπου στο 6,8% στη σοβαρότερα υπονατριαιμική ομάδα. Οι συγγραφείς ανέλυσαν τα δεδομένα 53 ασθενών που παρουσίαζαν σοβαρή υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού  $< 120 \text{ mEq/L}$ ) και απεβίωσαν και διαπίστωσαν ότι το 73% από αυτούς είχε μέτρια ή σοβαρή υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή, ενώ το 27% είχαν φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  ή ήπια υπονατριαιμία που επιδεινώθηκε κατά τη νοσηλεία. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν αποκαταστήσει φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  ορού πριν καταλήξουν. Ανακάλυψαν μόνο τρεις περιπτώσεις στις οποίες η υπονατριαιμία θεωρήθηκε ότι διαδραμάτισε αιτιολογικό ρόλο και μόνο μία περίπτωση πιθανής κεντρικής γεφυρικής μυελινολύσης. Στους επιβιώσαντες με σοβαρή υπονατριαιμία η αιτιολογία ήταν συχνότερα φαρμακευτική (θειαζίδες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης) και ήταν μάλλον απίθανο να συνυπάρχουν άλλες σοβαρές νοσηρές καταστάσεις. Οι ερευνητές υπογράμμισαν ότι σοβαρή υπονατριαιμία εμφανίζεται συχνότερα σε φαρμακευτική τοξικότητα και είναι ως επί το πλείστον οξεία και ιάσιμη, ενώ η μέτρια είναι πιθανότερο να συνοδεύει σοβαρές καταστάσεις με συμπαρομαρτούντα νοσήματα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, κακοήθειες και συνεπώς συνδέεται ισχυρά με θνητότητα. Οι Chawla και συν.<sup>(72)</sup> συμπέραναν ότι η φύση της υποκείμενης νόσου μάλλον, παρά η βαρύτητα της υπονατριαιμίας ερμηνεύει κατά τον καλύτερο τρόπο τη θνητότητα τη σχετιζόμενη με υπονατριαιμία και ότι νευρολογικές επιπλοκές εξαιτίας της ηλεκτρολυτικής αυτής διαταραχής είναι ασυνήθεις μεταξύ ασθενών

που καταλήγουν από υπονατριαιμία. Η υπονατριαιμία - δείκτης σοβαρής καρδιακής και ηπατικής νόσου σχετίζεται συχνά με κακοήθειες: οξεία νεφρική βλάβη, εγκεφαλικούς όγκους, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία<sup>(9,21)</sup>. Συνεπώς, η αυξημένη θνητότητα νοσηλευόμενων ασθενών με υπονατριαιμία θα μπορούσε απλά να αντανάκλα τη βαρύτητα των υποκείμενων νοσημάτων, παρά το αποτέλεσμα αυτής καθαυτής της ηλεκτρολυτικής διαταραχής, δηλαδή οι ασθενείς καταλήγουν μάλλον «με» παρά «από» υπονατριαιμία. Η μειωμένη θνητότητα σε ασθενείς με εξαιρετικά χαμηλό Na<sup>+</sup> ορού χωρίς υποκείμενη οξεία νόσο και η μειωμένη επίπτωση θανάτων από νευρολογικές επιπλοκές υπονατριαιμίας θα μπορούσαν να υποστηρίξουν το συμπέρασμα αυτό. Σχολιάζεται από τους Chawla και συν.<sup>(72)</sup> ότι σε προηγούμενες μελέτες η θνητότητα κυμαίνονταν από 6,7-51% μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών με Na<sup>+</sup> ορού <120 mEq/L<sup>(21,73,74)</sup> και ότι η αιτία αυτής της εκσημασμένης διακύμανσης αντανάκλα μάλλον διαφορετικά δείγματα πληθυσμών. Στη μελέτη αυτή η θνητότητα για Na<sup>+</sup> ορού <120 mEq/L ήταν 7,1%. Τα ευρήματα των Chawla και συν.<sup>(72)</sup> συγκλίνουν, όπως και των Baran και συν.<sup>(75)</sup> στο ότι το Na<sup>+</sup> του ορού από μόνο του σπάνια αποτελεί αιτία θανάτου, αλλά μάλλον θεωρείται δείκτης βαρύτητας της υποκείμενης νόσου. Ορισμένες μελέτες στο παρελθόν τονίζουν με έμφαση ότι η θνητότητα αυξάνει καθώς επιδεινώνεται η βαρύτητα της υπονατριαιμίας<sup>(20,23,76)</sup>. Αντίθετα, παράδοξη μείωση της θνητότητας με την επιδείνωση της υπονατριαιμίας βρέθηκε και σε άλλες μελέτες<sup>(21,26)</sup>. Ως πιθανή εξήγηση του φαινομένου αυτού προτείνεται από τους Chawla και συν.<sup>(72)</sup> το επιχείρημα ότι οι ασθενείς αυτοί εισήχθησαν στο νοσοκομείο εξαιτίας σοβαρής υπονατριαιμίας φαρμακευτικής κυρίως αιτιολογίας και όχι επειδή ήταν βαριά πάσχοντες. Αντίθετα, μέτρια υπονατριαιμία είναι συχνή μεταξύ ασθενών που εισήχθησαν εξαιτίας σοβαρής απειλητικής για τη ζωή νόσου.

Σε συνοδευτικό σχόλιο στην παραπάνω μελέτη οι Hoorn και συν.<sup>(77)</sup> προτείνονται τρία κλινικά σενάρια συσχέτισης υπονατριαιμίας - θνητότητας:

α) η οξεία υπονατριαιμία προκαλεί θνητότητα άμεσα εξαιτίας εγκεφαλικού οιδήματος ή η ταχεία διόρθωσή της χρόνιας υπονατριαιμίας προκαλεί οσμωτικό σύνδρομο απομυελίνωσης,

β) η ηλεκτρολυτική διαταραχή εμφανίζεται δευτεροπαθώς σε σοβαρή υποκείμενη νόσο, που ευθύνεται για τη θνητότητα και η υπονατριαιμία είναι ακόμη μία επιπλοκή αυτής της υποκείμενης νόσου και



γ) η υπονατριαιμία επιδεινώνει την οργανική δυσλειτουργία και συμβάλει στη θνητότητα έμμεσα.

Λίγα στοιχεία υπάρχουν για το πώς επηρεάζει η υπονατριαιμία τη λειτουργία των οργανικών συστημάτων. Εντούτοις μία σχετικά πρόσφατη παρατήρηση ότι αναδεικνύεται προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς της κοινότητας με έμφραγμα μυοκαρδίου υποστηρίζει το τρίτο σενάριο<sup>(78)</sup>. Οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ακόμη μία οντότητα στην οποία η υπονατριαιμία αναδεικνύεται σε ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένου κινδύνου για θνητότητα<sup>(79)</sup>.

Κατά τους Hoorn και συν.<sup>(77)</sup>, η συσχέτιση υπονατριαιμίας και θνητότητας έχει τονιστεί σε πολλές μελέτες<sup>(23,20,21,23,24,53,75)</sup> αλλά η αιτιολογία είναι δύσκολο να αποδειχτεί. Σχολιάζοντας την έρευνα των Chawla και συν.<sup>(72)</sup>, στοιχεία της οποίας προαναφέρθηκαν, επιχειρούν να τονίσουν την κλινική σημασία των αποτελεσμάτων της, ότι δηλαδή οι δεύτεροι επαναδιατύπωσαν κομψά το ζήτημα υπονατριαιμίας - θνητότητας: «πτεθαίνουν οι ασθενείς με ή από υπονατριαιμία;». Ανακεφαλαιώνουν ότι ενώ αρχικά τα ποσοστά θνητότητας σ' ένα μεγάλο δείγμα νοσηλευόμενων ασθενών με υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού  $<135 \text{ mEq/L}$ ) όπως είχε φανεί και σε προηγούμενη έρευνα<sup>(24)</sup> ανέρχονται με την πτώση του  $\text{Na}^+$  ορού, εντυπωσιακά η τάση αντιστράφηκε όταν το  $\text{Na}^+$  ορού έφτασε τιμές  $<120 \text{ mEq/L}$ , οπότε τα ποσοστά της θνητότητας άρχισαν εκ νέου να μειώνονται, με τελικό αποτέλεσμα μία παραβολική συσχέτιση μεταξύ  $\text{Na}^+$  ορού και θνητότητας. Με βάση την παρατήρηση αυτή επισημαίνουν ότι διατυπώθηκε από τους Chawla και συν.<sup>(72)</sup> μία ενδιαφέρουσα υπόθεση, ότι δηλαδή οι ασθενείς με μέτρια υπονατριαιμία έχουν σοβαρότερη υποκείμενη νόσο από εκείνους με σοβαρή υπονατριαιμία και συνεπώς και υψηλότερα ποσοστά θνητότητας. Οι Chawla και συν.<sup>(72)</sup> υποστηρίζουν ότι ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία εισήχθησαν μάλλον επειδή το  $\text{Na}^+$  του ορού τους ήταν «τόσο» χαμηλό και όχι επειδή ήταν «τόσο» βαριά πάσχοντες. Στο συνοδευτικό σχόλιο επεξηγούν ότι οι Chawla και συν.<sup>(72)</sup> επιδιώκουν να στηρίξουν αυτή την υπόθεση παραθέτοντας λεπτομερή ανασκόπηση των διαγραμμάτων 53 θανόντων με  $\text{Na}^+$  ορού  $<120 \text{ mEq/L}$  και 35 επιβιωσάντων με  $\text{Na}^+$  ορού  $<110 \text{ mEq/L}$ . Παρατήρησαν ότι οι περισσότερες από τις μισές θανατηφόρες περιπτώσεις περιλάμβαναν σοβαρές καταστάσεις σχετιζόμενες με υψηλά ποσοστά θνητότητας, συμπεριλαμβανομένης της σήψης και της οξείας νεφρικής βλάβης. Αυτές οι διαταραχές ήταν σε μεγάλο βαθμό απύσους σε επιβιώσαντες, των

οποίων η σοβαρότερη υπονατριαιμία αποδίδονταν κυρίως στη χρήση θειαζιδών και αντικαταθλιπτικών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι πλέον επικίνδυνες και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές, δηλαδή το εγκεφαλικό οίδημα και το σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης, παρατηρήθηκαν σπάνια. Ως εκ τούτου αποφαινόνται οι Chawla και συν.<sup>(72)</sup> οι ασθενείς καταλήγουν με και όχι από την υπονατριαιμία. Αυτό είναι ένα ενδιαφέρον συμπέρασμα που πυροδοτεί συζητήσεις για την αξία της έντονης και συστηματικής αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας. Εντούτοις, δύο περιορισμοί της μελέτης Chawla και συν.<sup>(72)</sup> καταγράφονται από τους Hoorn και συν.<sup>(77)</sup>: α) πρόκειται για αναδρομική μελέτη και συνεπώς η ποιότητα των πληροφοριών εξαρτάται από την ποιότητα των διαγραμμάτων και β) οι ομάδες των επιβιωσάντων και των αποθανόντων δεν ήταν ιδανικές για σύγκριση, επειδή ήδη διέφεραν σε δύο κρίσιμα σημεία (είχαν διαφορετικές τιμές αποκοπής  $\text{Na}^+$  ορού και διαφορετική έκβαση). Αντί αυτού, θα ήταν προτιμότερο να συγκριθούν όλοι οι ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού 110-120 mEq/L, με όλους τους ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού <110 mEq/L. Αν οι ασθενείς της πρώτης ομάδας είχαν μεγαλύτερη συνυπάρχουσα νοσηρότητα από την ομάδα με  $\text{Na}^+$  ορού <110 mEq/L, αυτό θα αποτελούσε ισχυρότερο έρεισμα για την υπόθεση των Chawla και συν.<sup>(72)</sup>. Με το τρίτο σενάριο των Hoorn και συν.<sup>(77)</sup> της έμμεσης συμβολής της υπονατριαιμίας στη θνητότητα διαμέσου συμβολής στην οργανική δυσλειτουργία, συντάσσονται δεδομένα που εμπλέκουν την υπονατριαιμία σε πτώσεις<sup>(60)</sup>, οστεοπόρωση<sup>(80)</sup> και κατάγματα<sup>(81,82,83)</sup>, υποδηλώνοντας επίδραση στο νευρικό σύστημα και τα οστά. Λίγα είναι γνωστά ως προς τις επιδράσεις της υπονατριαιμίας σε άλλα όργανα όπως η καρδιά, αν και σε νεότερη έρευνα αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενείς κοινότητας<sup>(78)</sup>.

Με το τρίτο σενάριο της έμμεσης συμβολής της υπονατριαιμίας στη θνητότητα διαμέσου συμβολής στην οργανική δυσλειτουργία, εξηγείται η ανάδειξή της σε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας σε διάφορες μελέτες<sup>(20,21,24,82,78)</sup>.

Αυτή η ανεξάρτητη σχέση διαπιστώθηκε σε ασθενείς της κοινότητας με ήπια υπονατριαιμία, στους οποίους οξεία υποκείμενη νόσος, εγκεφαλικό οίδημα και ωσμωτική απομυελίνωση είναι λιγότερο συχνές αιτίες θανάτου. Αποδεδειγμένα το εγκεφαλικό οίδημα και η ωσμωτική απομυελίνωση παραμένουν πιθανές αιτίες θανάτου σε κάθε ασθενή με υπονατριαιμία (σενάριο 1). Ταυτόχρονα αυτή αποτελεί δείκτη φτωχής πρόγνωσης σε προχω-

ρημένη κίρρωση ήπατος<sup>(56)</sup> και καρδιακή ανεπάρκεια<sup>(42)</sup>, αλλά προφανώς δεν συμβάλλει άμεσα σ' αυτή την έκβαση (σενάριο 2). Ο πραγματικός προβληματισμός είναι αν τα υψηλά ποσοστά θνητότητας σε ασθενείς με υπονατριαιμία αντιπροσωπεύουν ένα καθορισμένο επιδημιολογικό νόμο ή μπορεί να μειωθούν με ειδικούς χειρισμούς. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν καλύτερη έκβαση με ταχείς ρυθμούς διόρθωσης<sup>(84)</sup>, ενώ άλλοι έχουν διαπιστώσει ότι αυτό σχετίζεται με υπερβολική νευρολογική βλάβη<sup>(85)</sup>. Η συζήτηση για το ρυθμό διόρθωσης έχει κάπως κατασταλάξει με ομοφωνία των ειδικών στο όριο των 10-12 mEq/L/24ωρο, στο οποίο οι αρχικοί ρυθμοί μπορεί να είναι ταχύτεροι αν υπάρχει βεβαιότητα ότι πρόκειται για οξεία υπονατριαιμία και βραδύτεροι αν πρόκειται για χρόνια<sup>(86)</sup>.

Προφανώς δεν είναι τόσο οι βέλτιστοι ρυθμοί διόρθωσης που αποτελούν το κλειδί για την καλύτερη έκβαση, όσο η πρόληψη της υπονατριαιμίας. Παρόμοια με τον εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο, θα μπορούσε να προταθεί κατά τους Hoorn και συν.<sup>(77)</sup> ενδεχομένως ο εντατικός νατριαιμικός έλεγχος προκειμένου να διερευνηθεί αν θα επέλθει και μείωση των ποσοστών θνητότητας. Αυτό δεν θα σήμαινε επιθετικότερη θεραπεία, αλλά επιθετικότερη παρακολούθηση και πρωιμότερη παρέμβαση, όταν απαιτείται. Επειδή η υπονατριαιμία συχνά αποκτάται ή επιδεινώνεται μέσα στο νοσοκομείο<sup>(9,23)</sup>, ο προαναφερθείς στόχος αποτελεί ένα στοίχημα που πρέπει να κερδηθεί. Η πρόκληση βέβαια είναι η ετερογένεια της υπονατριαιμίας. Και ενώ περισσότερη ινσουλίνη σχεδόν πάντοτε θα μειώσει τη γλυκόζη του ορού, αποτελεσματική παρέμβαση για την υπονατριαιμία απαιτεί να είναι γνωστή η αιτία της και να προσαρμόζεται στα μέτρα κάθε υπονατριαιμικού ασθενούς η θεραπεία. Δεν υπάρχει βιβλίο συνταγών μαγειρικής για υπονατριαιμία, καταλήγουν χαρακτηριστικά οι Hoorn και συν.<sup>(77)</sup>.

Για νευροχειρουργικά-νευρολογικά περιστατικά που χρήζουν ΜΕΘ, υπάρχουν μόνο λίγες διαθέσιμες μελέτες που επικεντρώνονται σε νευροχειρουργικούς ασθενείς, τραυματική βλάβη εγκεφάλου και υπαραχνοειδή αιμορραγία και υποστηρίζουν τη συσχέτιση υπονατριαιμίας με αυξημένη θνητότητα, μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και αυξημένο ποσοστό επιπλοκών<sup>(14,87,88)</sup>. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν την υπονατριαιμία με την έκβαση σε νευροχειρουργικούς-νευρολογικούς ασθενείς ΜΕΘ περιλαμβάνουν την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος, επιληπτικών κρίσεων και απώτερων εγκεφαλικών εμφράκτων. Στους ασθενείς αυτούς η υπονατριαιμία προκαλείται από SIADH και CSWS<sup>(14,87)</sup>. Αυτή η

άποψη οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η υπονατριαιμία μάλλον αναπτύσσεται παρά προϋπάρχει, ασκώντας προφανώς το ρόλο του «παριστάμενου θεατή» και αντανακλώντας κατ' αυτό τον τρόπο τη βαρύτητα της νόσου<sup>(77,89)</sup>. Προτεινόμενος μηχανισμός υπονατριαιμίας που επηρεάζει την έκβαση σε νευροχειρουργικούς-νευρολογικούς ασθενείς ΜΕΘ, θα μπορούσε να είναι η συσχέτισή της με μη ωσμωτική απελευθέρωση ADH (arginine vasopressin, AVP) που προκαλείται από υπερδιέγερση του νευροχυμικού άξονα, οδηγώντας σε εγκεφαλική υποάρδευση<sup>(31,89)</sup>. Κατόπιν σοβαρού νευροτραύματος, όπως σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, οι αυξημένες ενδοκράνιες πιέσεις και η εγκεφαλική υποάρδευση μπορεί να επιδεινώσουν τη δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη. Υπό την παραδοχή ότι οι μηχανισμοί αυτοί παίζουν ρόλο σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, αυξημένα επίπεδα ADH, συμβάλλουν αφ' εαυτών σε μειωμένη ανοχή στην εγκεφαλική υποξία. Υποστηρίζοντας αυτή τη συσχέτιση σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, μελέτες που διενεργήθηκαν αναφορικά με την νευροορμόνη κοπεπτίνη ή προβαζοπρεσσίνη (το C-τελικό τμήμα, η οποία εκκρίνεται μαζί με την ADH από τον υποθάλαμο)<sup>(90)</sup> υπογράμμισαν ότι αυξημένα επίπεδα κοπεπτίνης αποτελούν δείκτη φτωχής έκβασης σε υπαραχνοειδή αιμορραγία, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία<sup>(91,92)</sup>. Παρά τις προαναφερθείσες παθοφυσιολογικές εκτιμήσεις ως προς τις επιδράσεις της υπονατριαιμίας στην έκβαση παραμένει ανεπίλυτο το ζήτημα κατά πόσο η υπονατριαιμία αντιπροσωπεύει τον «παριστάμενο-θεατή», που σημαίνει προϋπάρχουσα νοσηρότητα, η οποία αντανακλά φτωχή γενική κατάσταση, αφ' εαυτής υπεύθυνη για την κακή έκβαση. Αυτή η άποψη αποκτά όπως τονίζουν οι Kuramatsu και συν.<sup>(93)</sup>, μεγαλύτερη σημασία υπό το πρίσμα των ευρημάτων τους, επειδή όλοι οι υπονατριαιμικοί ασθενείς της μελέτης τους, παρουσίαζαν την ηλεκτρολυτική διαταραχή κατά την εισαγωγή και δεν την ανέπτυξαν στην πορεία της νοσηλείας. Τελικά μέχρι στιγμής, συμπεριλαμβανομένης της προαναφερθείσας μελέτης, δεν υπάρχει απόδειξη ότι για διάφορες κατηγορίες νοσημάτων, η διόρθωση της υπονατριαιμίας θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτίωση της έκβασης<sup>(77,89,94)</sup>. Αν και η διαμέσου της ADH υπονατριαιμία πιθανολογείται ότι σχετίζεται με την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, πρέπει να αναφερθεί ότι αφ' ενός τυχαίοποιημένη μελέτη με τον ανταγωνιστή της βαζοπρεσσίνης τολβαπατάνη αποκάλυψε σημαντική άνοδο των επιπέδων Na<sup>+</sup> του ορού, αφ' ετέρου όμως δεν ανέδειξε επίδραση στη θνητότητα<sup>(95)</sup>. Από νευρολογικής προοπτικής, πέρα από τη γεφυρική

μυελινόλυση, η διόρθωση της υπονατριαιμίας στην προκειμένη περίπτωση θα μπορούσε να είναι επιβλαβής, επειδή οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί του εγκεφάλου μάλλον δυσλειτουργούν κατόπιν νευρολογικής βλάβης (λ.χ. υποξία), οδηγώντας σε απομυελινώσεις ακόμη και με φυσιολογικά επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού<sup>(77,89)</sup>. Αντίστροφα, πρόσφατες μελέτες ως προς την εξέλιξη του εγκεφαλικού οιδήματος αναφέρουν ότι συνεχείς εγχύσεις υπέρτονου άλατος με στόχο συγκεκριμένα όρια επιπέδων  $\text{Na}^+$  είναι ασφαλείς και δυνητικά ωφέλιμες σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία<sup>(96)</sup>.

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα ως προς τη διερεύνηση της συσχέτισης υπονατριαιμίας και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Σε πρόσφατη μελέτη παρατήρησης των Kuramatsu και συν.<sup>(93)</sup>, εκτιμήθηκαν 464 ασθενείς στη διάρκεια 5ετίας (2006-2010), που εισήχθησαν με αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία σε νευρολογικό τμήμα. Η συχνότητα της υπονατριαιμίας ( $\text{Na}^+$  ορού  $<135$  mEq/L) κατά την εισαγωγή ήταν 15,6%, με την ενδοσοκομειακή θνητότητα να 2πλασιάζεται περίπου στους υπονατριαιμικούς σε σχέση με τους νορμονατριαιμικούς ασθενείς (40,9% έναντι 21,1%,  $p < 0,001$ ).

Οι Rahman και συν.<sup>(87)</sup> ανέφεραν από ανασκόπηση προηγούμενων εργασιών συχνότητα υπονατριαιμίας στους νευροχειρουργικούς ασθενείς έως 50% και επεσήμαναν ότι εξαιτίας των εγκεφαλικών επιδράσεων της υπονατριαιμίας, αυτή η κατηγορία ασθενών παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως εγκεφαλικό οίδημα, διαταραχές επιπέδου συνειδήσεως, επιληπτικές κρίσεις, αγγειόσπασμο, επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν και από ανεπαρκή αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας.

Παρόμοια συχνότητα υπονατριαιμίας στους νευροχειρουργικούς ασθενείς έως 50% αναφέρεται από τους Kirkman και συν.<sup>(15)</sup>, που τόνισαν κυρίως την οξεία εγκεφαλική βλάβη των νευροχειρουργικών ασθενών ΜΕΘ, ιδιαίτερα υπό τη μορφή της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας και της τραυματικής βλάβης του εγκεφάλου και αναφέρθηκαν εκτενέστερα σε SIADH και CSWS. Επεσήμαναν ότι παραμένει ασαφές αν SIADH και CSWS αντιπροσωπεύουν δύο διακριτές κλινικές οντότητες ή αποτελούν πτυχές ενός φάσματος που εν δυνάμει υπερισχύουν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές στην πορεία της νόσου στον ίδιο ασθενή, καταλήγοντας ότι οριστική παθοφυσιολογική διαφορά μεταξύ SIADH και CSWS ενδεχομένως να μην αποδειχτεί ποτέ.

Οι Sherlock και συν.<sup>(97)</sup> χαρακτηρίζουν εξαιρετικά συχνή την εμφάνιση υπονατριαιμίας: για  $\text{Na}^+$  ορού  $<135$  mEq/L διαπιστώθηκε συχνότητα υπο-

νατριαιμίας 56,6% σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία και 19,6% για υπαραχνοειδή αιμορραγία με  $\text{Na}^+$  ορού  $<130 \text{ mEq/L}$ . Οι ερευνητές δεν κατέγραψαν διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της υπονατριαιμίας σε σχέση με την ανατομική εντόπιση του ανευρύσματος, ενώ εντυπωσιακά διαπίστωσαν ότι, τόσο ο εμβολισμός, όσο και η χειρουργική αντιμετώπισή του μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια ποσοστά υπονατριαιμίας. Επιπλέον, τόνισαν ότι δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη θνητότητα ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία και υπονατριαιμία και η διαπίστωση αυτή συμπίπτει με προηγούμενη μελέτη<sup>(1)</sup>, που ανέδειξε ότι η υπερνατριαιμία και όχι η υπονατριαιμία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θνητότητας μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία. Εντούτοις, η παρουσία υπονατριαιμίας 2πλασίασε το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο σε σχέση με τους νορμονατριαιμικούς, υποδηλώνοντας κατά τους ερευνητές<sup>(97)</sup> υποκατάστατο δείκτη νοσηρότητας ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία.

Οι Fraser και συν.<sup>(98)</sup> κατέγραψαν από ανασκοπήσεις ποσοστά υπονατριαιμίας από 36-58% σε βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα.

Παρατίθεται τέλος, συνοπτική εφ' όλης της ύλης ανασκόπηση της συσχέτισης υπονατριαιμίας - θνητότητας από τους Hoorn και συν.<sup>(77)</sup>.

Η οξεία υπονατριαιμία μπορεί να προκαλέσει θάνατο αν το εγκεφαλικό οίδημα δεν αντιμετωπιστεί άμεσα. Αντίστροφα, αν η χρόνια υπονατριαιμία διορθωθεί γρήγορα μπορεί να προκύψει δυνητικά θανατηφόρα ωσμωτική απομυελίνωση. Οι σοβαρές αυτές επιπλοκές της υπονατριαιμίας είναι σχετικά ασυνήθεις και συχνά προβλέψιμες. Η υπονατριαιμία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα έκβασης σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και κίρρωση ήπατος, όπου μάλλον αντανακλά τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου παρά συμβάλλει στη θνητότητα. Η ίδια παραδοχή φαίνεται να ισχύει και για τις πρόσφατα αναφερθείσες συσχετίσεις μεταξύ υπονατριαιμίας και θνητότητας σε πνευμονική εμβολή, πνευμονική υπέρταση, έμφραγμα μυοκαρδίου. Πρόσφατα δεδομένα αποφαίνονται ότι η χρόνια και η ήπια υπονατριαιμία στο γενικό πληθυσμό σχετίζονται με θνητότητα. Επιπρόσθετα, η υπονατριαιμία σχετίζεται με θνητότητα σε μακροχρόνια αιμοκαθαιρόμενους χωρίς υπολειμματική νεφρική λειτουργία, στους οποίους η υποκείμενη όσος δεν μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνη για την υπονατριαιμία.

Στο άρθρο αυτό των Hoorn και συν.<sup>(77)</sup> γίνεται ανασκόπηση υπονατριαιμίας ( $\text{Na}^+$  ορού  $<135 \text{ mEq/L}$ ) και θνητότητας και διερευνάται η πιθανότητα να διαταράσσει η υπονατριαιμία την ομαλή φυσιολογία σε απουσία

εγκεφαλικού οιδήματος ή ωσμωτικής απομυελίνωσης. Προτείνονται δύο άρθρα-σταθμοί ως προς τις νευρολογικές επιπλοκές της υπονατριαιμίας: Το πρώτο<sup>(99)</sup> απεικονίζει τους κινδύνους του εγκεφαλικού οιδήματος εξαιτίας οξείας υπονατριαιμίας. Το δεύτερο αναφέρεται περίπου στο αντίθετο, την ανάπτυξη κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης μετά τη διόρθωση χρόνιας υπονατριαιμίας, με ρυθμό ταχύτερο από 10-12 mEq/L/24ωρο<sup>(100)</sup>. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να εμφανιστεί και εκτός γέφυρας<sup>(101)</sup> και αποδεικνύεται ιδιαίτερα σημαντικό αν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου για ωσμωτική απομυελίνωση που περιλαμβάνουν την υποκαλιαιμία, τη χρήση διουρητικών, τον αλκοολισμό, την κακή θρέψη και την ηπατική νόσο<sup>(102)</sup>. Ορισμένοι ερευνητές τονίζουν το ρόλο της υποξίας στην παθογένεια του συνδρόμου<sup>(103,104,105)</sup>. Τα δύο προαναφερθέντα άρθρα<sup>(99,100)</sup> εξακολουθούν να αποτελούν τη βάση των σημερινών κατευθυντήριων οδηγιών που προτείνουν αρχικά ταχεία άνοδο του Na<sup>+</sup> του ορού αν η υπονατριαιμία είναι οξεία (1-2 mEq/L/ώρα), αλλά παραμονή εντός των ορίων των 6-8 mEq/L για τις πρώτες 24 ώρες για αντιμετώπιση όλων των περιπτώσεων<sup>(106,107,86)</sup>.

Τα δύο άρθρα - σταθμοί<sup>(99,100)</sup> επισημαίνουν επίσης τις προκλήσεις<sup>(108)</sup> της θεραπείας της υπονατριαιμίας, επειδή το χρονικό διάστημα μέσα στο οποίο εμφανίστηκε αυτή συνήθως είναι άγνωστο και γι' αυτό συχνά προκύπτει η ανάγκη να στηριχτεί κανείς στα συμπτώματα για διαφορική διάγνωση μεταξύ οξείας και χρόνιας υπονατριαιμίας. Ωστόσο, οι επιπλοκές του εγκεφαλικού οιδήματος ή της ωσμωτικής απομυελίνωσης εμφανίζονται σχετικά σπάνια όταν αναλύονται μεγάλες cohort μελέτες<sup>(9,72)</sup>.

Δεδομένα για ακριβή επίπτωση του εγκεφαλικού οιδήματος ή της ωσμωτικής απομυελίνωσης δεν υπάρχουν, επειδή η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία δεν διενεργούνται ως εξετάσεις ρουτίνας για να επικυρώσουν τις διαγνώσεις αυτές. Μία αναδρομική μελέτη διερεύνησε 1.321 ασθενείς και αναγνώρισε 11 με οξεία υπονατριαιμία που ανάρρωσαν χωρίς συνέπειες κατόπιν έγκαιρης θεραπείας<sup>(109)</sup>.

Συμπερασματικά, αν και το εγκεφαλικό οίδημα και η ωσμωτική απομυελίνωση αποτελούν αδιαμφισβήτητα τις φοβερότερες και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές της υπονατριαιμίας, εμφανίζονται σχετικά σπάνια. Γι' αυτό και δεν αντιπροσωπεύουν την επιδημιολογική συσχέτιση υπονατριαιμίας και θνητότητας που σταθερά παρατηρείται σε cohort μελέτες.

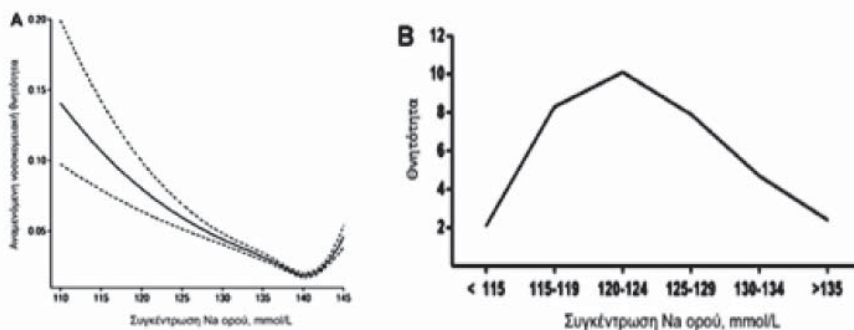
Παραθέτουν εν συνεχεία οι Hoorn και συν.<sup>(77)</sup> ανασκόπηση των μελετών που συσχετίζουν υπονατριαιμία και θνητότητα: Οι Arieff και συν.<sup>(110)</sup>

μελέτησαν τις νευρολογικές επιπλοκές της υπονατριάμιας 66 ασθενών με ποσοστά θνητότητας 50% για οξεία συμπτωματική υπονατριάμια και 12% για χρόνια υπονατριάμια, από την οποία όμως επιβίωσαν όλοι οι ασυμπτωματικοί ασθενείς.

Οι Baran και συν.<sup>(75)</sup> ανέφεραν ποσοστά θνητότητας 27% σε 78 ασθενείς με σοβαρή υπονατριάμια ( $\text{Na}^+$  ορού  $<120$  mEq/L) και κατέγραψαν ότι η θνητότητα δεν διέφερε μεταξύ ασθενών με ή χωρίς νευρολογική σημειολογία, συγκλίνοντας στην άποψη ότι μάλλον η υποκείμενη νόσος παρά η υπονατριάμια ευθύνονταν για τη θνητότητα. Αυτές οι δύο μελέτες απεικονίζουν την τάση για τη συνεχιζόμενη έως σήμερα συζήτηση ως προς την άμεση συμβολή της υπονατριάμιας στη θνητότητα<sup>(77)</sup>.

Σε τρεις νεότερες συγκρίσιμες μελέτες με σοβαρή υπονατριάμια ( $\text{Na}^+$  ορού  $<125$  mEq/L)<sup>(9,23,26)</sup> η θνητότητα είναι αξιοσημείωτα παρόμοια: 19%, 20% και 27% αντίστοιχα. Επιπρόσθετα οι Gill και συν.<sup>(23)</sup> διαπίστωσαν ότι η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη όταν η υπονατριάμια επιδεινώνονταν ενδονοσοκομειακά και οι Hoorn και συν.<sup>(9)</sup> ότι μεγαλύτερη θνητότητα παρουσίαζε η υπονατριάμια που καταγράφηκε ή επιδεινώθηκε ενδονοσοκομειακά. Τέσσερις πρόσφατες μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς με ηπιότερες μορφές υπονατριάμιας ( $\text{Na}^+$  ορού  $<135$  mEq/L ή  $<138$  mEq/L) και αναλύουν τη θνητότητα σε μεγάλες cohort μελέτες 50.000-200.000 ασθενών<sup>(13,21,24,72)</sup>. Τρεις από τις μελέτες<sup>(21,24,64)</sup> διαπίστωσαν ότι η υπονατριάμια ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας, ακόμη και μετά από στατιστική διόρθωση για ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική διάγνωση, συνυπάρχουσες νοσηρές καταστάσεις. Οι Wald και συν.<sup>(24)</sup> διαπίστωσαν ότι η συσχέτιση υπονατριάμιας και θνητότητας ακολουθούσε σχήμα U με τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού 140 mEq/L να παρουσιάζουν τα χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας, γεγονός που συνεπάγεται ότι όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού, τόσο αυξάνει η θνητότητα (**Εικ. 2**).





**Εικόνα 2:** Διαφορετικές συσχετίσεις μεταξύ επιπέδων Na<sup>+</sup> και θνητότητας, όπως αποτυπώθηκε στις μελέτες<sup>(24,72)</sup> (Α) Οι Wald και συν.<sup>(24)</sup> διαπίστωσαν ότι με μειούμενες συγκεντρώσεις Na<sup>+</sup> ορού, η θνητότητα αυξάνεται γραμμικά. (Β) Σύμφωνα με τους Chawla και συν. η σχέση μεταξύ επιπέδων Na<sup>+</sup> ορού και θνητότητας είναι παραβολική, με τα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας να εμφανίζονται σε σχετικά ηπιότερους τύπους υπονατριάμιας (Αναπαραγωγή από Chawla και συν.<sup>(72)</sup> και Hoorn και συν.<sup>(77)</sup> κατόπιν αδείας)

Αντίθετα, οι Chawla και συν.<sup>(72)</sup> διαπίστωσαν παραβολική συσχέτιση Na<sup>+</sup> ορού - θνητότητας με την υψηλότερη θνητότητα στα όρια 120-124 mEq/L και χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας, όταν η υπονατριάμια ήταν λιγότερο ή περισσότερο σοβαρή. Η ερμηνεία τους για το εύρημα αυτό ήταν ότι οι ασθενείς με το σοβαρότερο βαθμό υπονατριάμιας εισήχθησαν στο νοσοκομείο μάλλον επειδή τα επίπεδα Na<sup>+</sup> του ορού ήταν τόσο χαμηλά και όχι επειδή ήταν τόσο βαριά πάσχοντες. Η αιτία αυτής της ασυμφωνίας Wald και συν.<sup>(24)</sup> και Chawla και συν.<sup>(72)</sup> δεν είναι άμεσα εμφανής. Οι Chawla και συν.<sup>(72)</sup> ανέλυσαν τα χαμηλότερα επίπεδα Na<sup>+</sup> κατά την εισαγωγή, ενώ οι Wald και συν. κατέταξαν τους ασθενείς ανάλογα με το χρόνο εκδήλωσης της υπονατριάμιας (κοινότητας που καταγράφηκε κατά την εισαγωγή, ενδονοσοκομειακή, κοινότητας με επιδείνωση κατά τη νοσηλεία). Το προτέρημα της μελέτης Chawla και συν.<sup>(72)</sup> είναι ότι επρόκειτο για λεπτομερή ανασκόπηση επιλεγμένων ασθενών, που έδειξε ότι παράγοντες συνυπάρχουσας νοσηρότητας άλλοι εκτός της υπονατριάμιας συνέβαλαν στην έκβαση. Αν και πειστικοί οι ερευνητές δεν προέβησαν σε στατιστική ανάλυση για να αποδείξουν ότι ασθενείς με ηπιότερη υπονατριάμια παρουσίαζαν σημαντικά περισσότερες συνυπάρχουσες νοσηρές καταστάσεις<sup>(77)</sup>. Ενδιαφέρον είναι ότι οι Waikar και συν.<sup>(21)</sup>, διαπίστωσαν επίσης μικρότερη θνητότητα

σε ασθενείς με σοβαρότερη υπονατριαιμία, εύρημα που υποστηρίζει την υπόθεση των Chawla και συν.<sup>(72)</sup>

Μετά την ανάλυση των συσχετίσεων υπονατριαιμίας και θνητότητας σε νοσοκομειακούς ασθενείς των μελετών που ανασκοπήθηκαν, προκύπτει ότι η παρουσία υπονατριαιμίας σχετίζεται σταθερά με αυξημένη θνητότητα σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς υπονατριαιμία. Όμως ο σοβαρότερος βαθμός υπονατριαιμίας δεν σχετίζεται απαραίτητα με υψηλότερη θνητότητα. Επιπλέον, υπάρχει δυσκολία στη σύγκριση των μελετών μεταξύ τους επειδή οι ορισμοί της υπονατριαιμίας ποικίλλουν ευρέως (από  $\text{Na}^+ < 110 \text{ mEq/L}$  έως  $138 \text{ mEq/L}$ ) και λίγες μελέτες κάνουν διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας υπονατριαιμίας, με αποτέλεσμα σχετικά ανομοιογενείς πληθυσμούς μελέτης. Εννέα μελέτες υποστηρίζουν άμεση συμβολή της υπονατριαιμίας στη θνητότητα<sup>(9,13,21,24,53,54,111,112,113)</sup>. Αντίθετα, έξι μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου εξηγεί τα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας<sup>(23,26,72,75,114,115)</sup>.

## 5. Διαταραχές στις οποίες η υπονατριαιμία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα

Από μακρού έχει αναγνωρισθεί η παρουσία υπονατριαιμίας ως φτωχός προγνωστικός δείκτης έκβασης σε καρδιακή ανεπάρκεια και κίρρωση ήπατος<sup>(116,117)</sup>. Ειδικότερα, σε καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με αυξημένη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνητότητα<sup>(42,118,119,120,121,122)</sup>, με μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και αυξημένο κίνδυνο επανεισαγωγής. Η συσχέτιση υπονατριαιμίας και θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει διαπιστωθεί, τόσο σε ισχαιμική<sup>(122)</sup>, όσο και σε μη ισχαιμική καρδιακή νόσο<sup>(123)</sup> καθώς και σε ασθενείς με διατήρηση του κλάσματος εξώθησης. Πέραν του ρόλου της στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν τη σημασία της υπονατριαιμίας μετά από οξεία καρδιακή βλάβη. Αν και είχε περιγραφεί στο παρελθόν<sup>(124)</sup> η παρουσία της μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, η διαπίστωση ότι σχετίζεται με την έκβαση έγινε για πρώτη φορά το 2004<sup>(125)</sup>. Στη μελέτη αυτή, υπονατριαιμία διαπιστώθηκε κατά την εισαγωγή σε 12,5% από 1.047 ασθενείς που εισήχθησαν με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ) με ανύψωση ST και εμφανίστηκε επιπλέον σε 19,9% μετά την εισαγωγή. Τόσο η υπονατριαιμία εισαγωγής, όσο και η νοσοκομειακή σχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα

30 ημερών σε μία πολυπαραγοντική ανάλυση. Σε μία μελέτη παρακολούθησης η ίδια ομάδα διαπίστωσε ότι και οι δύο τύποι υπονατριαιμίας ήταν προγνωστικοί δείκτες μακροπρόθεσμης θνητότητας μετά OEM με ανύψωση ST (μέση παρακολούθηση 31 μήνες)<sup>(126)</sup>. Εξάλλου οι Singla και συν.<sup>(127)</sup> διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας 30 ημερών σε ασθενείς με OEM χωρίς ανύψωση ST. Διαπιστώνεται επιπλέον ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα έκβασης ασθενών με πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Οι Forfia και συν.<sup>(128)</sup> απέδειξαν ότι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και υπονατριαιμία παρουσίαζαν περισσότερα σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και υψηλότερα ποσοστά θνητότητας σε σχέση με νορμονατριαιμικούς. Οι Haddad και συν.<sup>(129)</sup> διαπίστωσαν ότι η υπονατριαιμία ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας 90 ημερών ή επείγουσας μεταμόσχευσης πνεύμονα, σε μελέτη 119 ασθενών με πνευμονική υπέρταση, οι οποίοι εισήχθησαν για οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Η οξεία πνευμονική εμβολή έχει επίσης συσχετιστεί με υπονατριαιμία και θνητότητα, πιθανά επειδή οδηγεί σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Οι Scherz και συν.<sup>(130)</sup> κατέγραψαν ότι από τους 13.728 ασθενείς που εισήχθησαν με οξεία πνευμονική εμβολή, το 21% είχε υπονατριαιμία και σημαντικά αυξημένα ποσοστά θνητότητας που ανέρχονταν περαιτέρω με το βαθμό της υπονατριαιμίας.

Πολλές μεγάλες cohort μελέτες διαπίστωσαν συσχέτιση υπονατριαιμίας και θνητότητας σε κίρρωση ήπατος<sup>(16)</sup>. Αναφέρεται ότι δεν σχετίζεται μόνο με τη θνητότητα, αλλά και με σοβαρό ασκίτη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα, ηπατονεφρικό σύνδρομο<sup>(133,134)</sup>. Επίσης η παρουσία χρόνιας υπονατριαιμίας επιδεινώνει το εγκεφαλικό οίδημα που προκαλείται από την αμυωνία και συμβάλλει στη θνητότητα<sup>(132)</sup>. Είναι ενδιαφέρουσα η παρουσία υπονατριαιμίας ως προγνωστικού παράγοντα υψηλού κινδύνου για πρόωρο θάνατο σε ασθενείς που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος, ιδιαίτερα αν έχουν χαμηλή βαθμολογία MELD (Model for End-stage Liver Disease)<sup>(56,68,135)</sup>. Μεταγενέστερες εργασίες έδειξαν ότι η προσθήκη τιμής  $\text{Na}^+$  ορού στο MELD score αποτελεί ακριβέστερο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας των ασθενών της λίστας αναμονής<sup>(136)</sup>.

Εν περιλήψει, η υπονατριαιμία έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική εμβολή. Ο κοινός παρονομα-

στής όλων αυτών των καταστάσεων είναι η ικανότητά τους να επάγουν τη νευροχυμική απάντηση, με ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης και αύξηση της έκκρισης ADH<sup>(137)</sup>. Αυτή η μη ωσμωτική έκκριση ADH μεσολαβεί για την επαναρρόφηση από τους νεφρούς ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών και προδιαθέτει σε υπονατριαιμία, η οποία από την άποψη αυτή αποτελεί δείκτη του βαθμού της νευροχυμικής ενεργοποίησης και συνεπώς της βαρύτητας της υποκείμενης νόσου. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η εκτίμηση αυτή παραμένει μία υπόθεση, επειδή οι περισσότερες από τις προαναφερθείσες μελέτες ήταν επιδημιολογικές μάλλον, παρά παθοφυσιολογικές και δεν κατέγραφαν παραμέτρους νευροχυμικής ενεργοποίησης<sup>(138)</sup>. Στις μελέτες που αναφέρθηκαν δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί αν η θνητότητα οφείλονταν στην υποκείμενη νόσο, την υπονατριαιμία ή και τα δύο. Όσον αφορά τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μία πρόσφατη μελέτη των Waikar και συν.<sup>(21)</sup> παρουσιάζει ενδιαφέρον επειδή οι ερευνητές μελέτησαν τη συσχέτιση μεταξύ υπονατριαιμίας και θνητότητας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς τελικού σταδίου χωρίς υπολειμματική νεφρική λειτουργία. Διαπιστώθηκε συχνότητα υπονατριαιμίας στο 29,3% των ασθενών και σχετιζονταν με αυξημένη για όλες τις αιτίες θνητότητα. Κάθε αύξηση κατά 4 mEq/L του βασικού Na<sup>+</sup> ορού πριν την αιμοκάθαρση, σχετιζονταν με μείωση της θνητότητας (OR 0,84, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, Confidence Interval, CI) 0,78-0,90. Μένει να αποδειχτεί αν αυτή η στενή συσχέτιση υπονατριαιμίας και θνητότητας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου μπορεί να αντιστραφεί διορθώνοντας την υπονατριαιμία. Σε μία μελέτη του 2012 που περιλάμβανε πάνω από 650.000 ασθενείς με ΧΝΑ πριν την αιμοκάθαρση (με μέσο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διηθήσεως 50,2±14,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) οι Kovesdy και συν.<sup>(94)</sup> διαπίστωσαν 13% επίπτωση της υπονατριαιμίας, που είναι σχεδόν 2πλάσια της συχνότητας υπονατριαιμίας που καταγράφηκε στο γενικό πληθυσμό<sup>(139)</sup>. Επειδή η ΧΝΑ επηρεάζει όργανα-στόχου της ADH, δεν είναι γνωστό αν η ADH διαδραματίζει ακόμη σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας. Αυτή η παρατήρηση ενισχύει την εκδοχή ότι συμβάλλει η υπονατριαιμία άμεσα στη θνητότητα. Ως προς τη συσχέτιση προεγχειρητικής υπονατριαιμίας και περιεγχειρητικής θνητότητας, η προεγχειρητική υπονατριαιμία όχι μόνο προαναγγέλλει υψηλή θνητότητα 30 ημερών, αλλά και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και μεγαλύτερη επίπτωση περιεγχειρητικών στεφανιαίων επει-

σοδίων, λοιμώξεων χειρουργικού τραύματος και πνευμονίας σύμφωνα με τους Leung και συν.<sup>(140)</sup> Η συσχέτιση υπονατριαιμίας και θνητότητας στο γενικό πληθυσμό, παρουσιάζει ενδιαφέρον, επειδή αυτός είναι λιγότερο πιθανό να πάσχει από υποκείμενη οξεία νόσο που να επηρεάζει την έκβαση. Οι Sajadieh και συν.<sup>(78)</sup> αποφαίνονται ότι ασθενείς μέσης ηλικίας και ηλικιωμένοι της κοινότητας χωρίς εμφανή καρδιακή νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο ή κακοήθεια με ήπια υπονατριαιμία παρουσιάζουν φτωχή μακροπρόθεσμη έκβαση<sup>(78,82)</sup>.

### **5.1. Πιθανοί μηχανισμοί συσχέτισης υπονατριαιμίας και θνητότητας**

Έχουν προταθεί τρία πιθανά σενάρια για την αιτιολόγησή της<sup>(75)</sup>:

α) η οξεία υπονατριαιμία μπορεί να συμβάλει άμεσα στη θνητότητα όταν υφίσταται προοδευτικά εγκεφαλικό οίδημα, χωρίς έγκαιρη παρέμβαση. Αν και παραμένει εξαιρετικά σημαντική η αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτής της οντότητας, είναι απίθανο να εξηγείται έτσι η συνολική συσχέτιση μεταξύ υπονατριαιμίας και θνητότητας,

β) η υπονατριαιμία θεωρείται απλά υποκατάστατος δείκτης βαρύτητας της υποκείμενης νόσου. Αυτό το σενάριο μπορεί να αιτιολογήσει τα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση ήπατος που αναπτύσσουν υπονατριαιμία. Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ότι η παρουσία υπονατριαιμίας συμπίπτει με δείκτες προοδευτικά εξελισσόμενης καρδιακής ανεπάρκειας<sup>(79,129)</sup> και

γ) η υποκείμενη νόσος προκαλεί υπονατριαιμία και συμβάλλει στη θνητότητα, αλλά η υπονατριαιμία αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο θνητότητας. Αυτό το σενάριο υποστηρίζεται από πρόσφατες μελέτες που διαπίστωσαν ότι η υπονατριαιμία σχετίζονταν με τη θνητότητα ακόμη και όταν ήταν ήπια<sup>(21,24,82,94)</sup> και ακόμη και όταν η υποκείμενη νόσος ήταν απίθανο να είχε προκαλέσει υπονατριαιμία<sup>(141)</sup>. Αυτή η εκδοχή μπορεί επίσης να εξηγήσει γιατί διάφορες μελέτες προσδιορίζουν σταθερά την υπονατριαιμία ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας μετά από στατιστική διόρθωση για παραμέτρους που αντανάκλουν τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου<sup>(24,13)</sup>.

Πειραματική εργασία επιβεβαίωσε ότι η υποξία σε συνδυασμό με υπονατριαιμία προκαλεί μείζονα αύξηση του εγκεφαλικού οιδήματος και της θνητότητας, πιθανά επειδή η υποξία εξαλείφει τους αντισταθμιστικούς μη-

χανισμούς που μειώνουν το εγκεφαλικό οίδημα<sup>(142)</sup>. Γι' αυτό συμπτωματική υπονατρίαμια με υποξία πρέπει να αποτελεί ένδειξη για επιθετική θεραπεία<sup>(143)</sup>.

Τα τελευταία έτη κατέστη σαφές ότι οι επιπλοκές της υπονατρίαμιας δεν περιορίζονται στον εγκέφαλο, αφού διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με ασυμπτωματική υπονατρίαμια έχουν προδιάθεση σε πτώσεις και διαταραχές βάδισης, πιθανά επειδή αυτή προκαλεί επιβράδυνση της νευρικής αγωγιμότητας<sup>(60,133)</sup>. Εξάλλου, η υπονατρίαμια επηρεάζει άμεσα τα οστά, προκαλώντας οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος<sup>(80,82,134)</sup>. Επειδή το κάταγμα επιφέρει σημαντικό κίνδυνο θνητότητας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, η προδιάθεση υπονατρίαμικών ασθενών σε πτώσεις και κατάγματα μπορεί να εξηγήσει μέρος της συσχέτισης της υπονατρίαμιας με τη θνητότητα.

Το ίδιο μπορεί να συμβαίνει με λοιμώξεις: Ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας και υπονατρίαμια έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζουν υψηλότερο δείκτη βαρύτητας της πνευμονίας και υψηλότερη θνητότητα<sup>(65)</sup>. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η εμφάνιση νοσοκομειακής υπονατρίαμιας συμπίπτει με αύξηση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και συχνότερη χρήση αντιβιοτικών<sup>(57)</sup>. Προτείνεται ότι η φλεγμονώδης ανταπόκριση μπορεί να συμβάλει σε υπονατρίαμια, πιθανά διαμέσου της ιντερλευκίνης-6, που αυξάνει την κεντρική έκκριση ADH<sup>(144)</sup>.

Σε μία μελέτη διαπιστώθηκε ότι η παρουσία υπονατρίαμιας κατά την εισαγωγή, ήταν προδιαθεσικός παράγοντας για νοσοκομειακή βακτηριαμια από *Staph. aureus*, εγείροντας το ερώτημα κατά πόσο η συστηματική υποωσμωτικότητα μπορεί να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σύστημα<sup>(60)</sup>.

Εντυπωσιακά λίγες είναι οι γνώσεις για την επίδραση της υπονατρίαμιας στα άλλα οργανικά συστήματα. Δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης μεταξύ υπονατρίαμιας και καρδιακής ανεπάρκειας, θα ήταν ενδιαφέρον να εκτιμηθεί αν η υπονατρίαμια θα μπορούσε να βλάψει αφ' εαυτής την καρδιακή λειτουργία. Συστάσεις - προτάσεις για μελλοντική διερεύνηση από τους Hoorn και συν.<sup>(77)</sup> περιλαμβάνουν τη διενέργεια μηχανιστικών μελετών για να αναλυθεί αν η υπονατρίαμια συμβάλλει στην οργανική δυσλειτουργία, σε όργανα πέραν του εγκεφάλου (λ.χ. μειωμένη καρδιακή συστατικότητα), καθώς και διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών για να διαπιστωθεί αν η διόρθωση της υπονατρίαμιας βελτιώνει την έκβαση.

Μετά την πάροδο πάνω των 25 ετών έρευνας, όπως εύστοχα παρατή-

ρησαν στο παρελθόν οι Asadollahi και συν.<sup>(25)</sup> εξακολουθούν το ίδιο επίκαιρα να προβάλλουν και σήμερα και να παραμένουν αναπάντητα ερωτήματα ως προς τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή. Είναι η υπονατριαιμία αυτή καθ' εαυτή επικίνδυνη ή η υποκείμενη νόσος που αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας; Βελτιώνει η θεραπευτική άνοδος των επιπέδων  $\text{Na}^+$  ορού την έκβαση και αν αυτό συμβαίνει, ισχύει για όλα τα επίπεδα και όλες τις αιτίες υπονατριαιμίας; Η υπονατριαιμία αξίζει παρόμοια κλινική διερεύνηση με την υπεργλυκαιμία, για την οποία καλά οργανωμένες μελέτες έχουν αποδείξει την αυξημένη θνητότητα, αλλά και έχουν εισηγηθεί βελτίωση της έκβασης με θεραπευτική μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος με έγχυση ινσουλίνης.

Όπως αποφαίνονται οι Schrier και συν.<sup>(69)</sup> σε ανασκόπησή τους οι πληροφορίες που έρχονται στο φως αναδεικνύουν ότι η μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων υπονατριαιμίας προκύπτει από τη μη ωσμωτική απελευθέρωση ADH. Και καταλήγουν επισημαίνοντας ότι τώρα που είναι διαθέσιμοι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων  $\text{V}_2$  της βαζοπρεσσίνης, είναι επιτακτική η διενέργεια προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών προκειμένου να διερευνηθεί αν η υπονατριαιμία αποτελεί απλώς δείκτη βαρύτητας της νόσου ή αν η διόρθωσή της θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

## 6. Συμπεράσματα

Ακόμη και ήπια υπονατριαιμία της ΜΕΘ απαιτεί αυξημένη επαγρύπνηση, αλλά ο σοβαρότερος βαθμός υπονατριαιμίας δεν σχετίζεται απαραίτητα με υψηλότερη θνητότητα.

Πεδίο αβεβαιότητας παραμένει η συμβολή της υπονατριαιμίας της ΜΕΘ στη θνητότητα δεδομένου ότι, αν και ολοένα και περισσότερες μαρτυρίες τη συσχετίζουν με τη θνητότητα σε διάφορες νοσολογικές οντότητες, καμία μελέτη δεν έχει αποδείξει πειστικά την άμεση συμβολή της σ' αυτή ή ότι η διόρθωσή της βελτιώνει την έκβαση.

Το ερώτημα αν οι ασθενείς καταλήγουν μάλλον «με» παρά «από» υπονατριαιμία πυροδοτεί συζητήσεις για την αξία της έντονης αντιμετώπισής της και του εντατικού νατριομικού ελέγχου και αναδεικνύει την ανάγκη για διενέργεια προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών προκειμένου να διερευνηθεί αν θα επέλθει και μείωση των ποσοστών θνητότητας με βελτίωση της έκβασης. Ως τότε η αναγνώριση του υψηλού κινδύνου που σχετίζεται με

όλες τις μορφές υπονατριάμιας πρέπει να παρακινεί σε μέτρα πρόληψης της εκδήλωσής της, αλλά αν παρουσιαστεί απαιτείται στενή παρακολούθηση και προσεκτική αντιμετώπιση του ασθενούς.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002r; 50(4): 749-755; discussion 755-756.
2. Funk GC, Lindner G, Druml W, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010; 36(2): 304-311.
3. Callahan MA, Do HT, Caplan DW, Yoon-Flannery K. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med* 2009; 121(2): 186-191.
4. Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA, et al. Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care. *Rev Med Intern* 2003; 24(4): 224-229.
5. Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D, Khandwala F, Laupland K. Characterization of intensive care unit acquired hyponatremia and hypernatremia following cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2010; 57(7): 650-658.
6. 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. doi: 10.1186/cc7162. Epub 2008 Dec 18.
7. Sakr Y, Santos C, Rother S. Sodium in Critical Illness: An Overview. In: Vincent JL, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, Vol. 2014 Heidelberg: Springer Verlag Berlin 2014; p.p. 595-609.
8. DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol* 1990; 34(4): 163-166.
9. 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(1): 70-76.
10. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of



hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1): S30-S35.

11. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD. Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial* 2006; 19(6): 496-501.

12. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006; 332(7543): 702-705.

13. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(6): 1601-1608.

14. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1990; 27(1): 106-108.

15. Kirkman MA, Albert AF, Ibrahim A, Doberenz D. Hyponatremia and brain injury: historical and contemporary perspectives. *Neurocrit Care* 2013; 18(3): 406-416.

16. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(3): 220-226.

17. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Validity of hospital discharge international classification of diseases (ICD) codes for identifying patients with hyponatremia. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(6): 530-535.

18. Darmon M, Diconne E, Souweine B, et al. Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care* 2013; 17(1): R12. [Epub ahead of print].

19. Sakr Y, Rother S, Ferreira AM, et al. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Crit Care Med* 2013; 41(1): 133-142.

20. Whelan B, Bennett K, O'Riordan D, Silke B. Serum sodium as a risk factor for in-hospital mortality in acute unselected general medical patients. *QJM* 2009; 102(3): 175-182.

21. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; 122(9): 857-865.

22. Pokaharel M, Block CA. Dysnatremia in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17(6): 581-593.

23. Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(2): 246-249.

24. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170(3): 294-302.
25. Asadollahi K, Beeching N, Gill G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM* 2006; 99(12): 877-880.
26. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* 2006; 99(8): 505-511.
27. Arieff AI. Osmotic failure: physiology and strategies for treatment. *Hosp Pract (Off Ed)* 1988; 23(5): 173-178, 183-4, 187-189 *passim*.
28. Herrod PJ, Awad S, Redfern A, Morgan L, Lobo DN. Hypo- and hypernatraemia in surgical patients: is there room for improvement? *World J Surg* 2010; 34(3): 495-499.
29. Neithercut WD, Spooner RJ. Nosocomial dysnatremia. *Clin Chem* 1988; 34(11): 2239-2240.
30. Bigatello LM, Stelfox HT, Berra L, Schmidt U, Gettings EM. Outcome of patients undergoing prolonged mechanical ventilation after critical illness. *Crit Care Med* 2007; 35(11): 2491-2497.
31. Brimiouille S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Vincent JL. Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Intensive Care Med* 2008; 34(1): 125-131.
32. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270(24): 2957-2963.
33. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008; 48(3): 1002-1010.
34. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581-1589.
35. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Bac B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care* 2001; 5(5): 265-270.
36. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291(14): 1753-1762.
37. Lin SM, Liu CY, Wang CH, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32(11): 2254-2259.

38. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998; 352(9123): 220-228.
39. Achinger SG, Moritz ML, Ayus JC. Dysnatremias: why are patients still dying? *South Med J* 2006; 99(4): 353-362; quiz 363-364.
40. Milo-Cotter O, Cotter G, Weatherley BD, et al. Hyponatraemia in acute heart failure is a marker of increased mortality but not when associated with hyperglycaemia. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(2): 196-200.
41. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28(8): 980-988.
42. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* 2007; 167(18): 1998-2005.
43. 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): 2454-2460.
44. Darmon M, Pichon M, Schwebel C, et al. Influence of Early Dysnatraemia Correction on Survival of Critically Ill Patients. *Shock* 2014 Mar 21.
45. Vandergheynst F, Sakr Y, Felleiter P, et al. Incidence and prognosis of dysnatraemia in critically ill patients: analysis of a large prevalence study. *Eur J Clin Invest* 2013; 43(9): 933-948.
46. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55(3): 219-223.
47. Zugck C, Kruger C, Kell R, et al. Risk stratification in middle-aged patients with congestive heart failure: prospective comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and a simplified two-variable model. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(5): 577-585.
48. Lewis JR, Hassan SK, Wenn RT, Moran CG. Mortality and serum urea and electrolytes on admission for hip fracture patients. *Injury* 2006; 37(8): 698-704.
49. Mathur S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Serum sodium and hydration status predict transplant-free survival independent of MELD score in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(2): 239-243.
50. Huo TI, Wang YW, Yang YY, et al. Model for end-stage liver dis-

ease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27(4): 498-506.

51. Chua M, Hoyle GE, Soiza RL. Prognostic implications of hyponatremia in elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 45(3): 253-258.

52. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *QJM* 2007; 100(1): 37-40.

53. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. *J Gen Intern Med* 1986; 1(6):380-385.

54. Terzian C, Frye EB, Piotrowski ZH. Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. *J Gen Intern Med* 1994; 9(2): 89-91.

55. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003; 337(1-2): 169-172.

56. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359(10): 1018-1026.

57. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(3): 367-372.

58. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1): S12-S16.

59. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356(20): 2064-2072.

60. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119(1): 71.e1-71.e8.

61. Guyton AC, Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.

62. Rose B, Post T. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5<sup>th</sup> ed. Columbus: Mc Graw-Hill; 2001.

63. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371(9624): 1624-1632.

64. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, et al. Hyponatremia and

hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 16-2466-2468-16.

65. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. *Am J Nephrol* 2007; 27(2): 184-190.

66. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11(3): 336-343.

67. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Ter-rault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver trans-plantation. *Hepatology* 2005; 41(1): 32-39.

68. 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(4): 802-810.

69. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and se-rum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56(9): 1283-1290.

70. Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and as-cites. *Arch Intern Med* 2002; 162(3): 323-328.

71. McPherson E, Dunsmuir RA. Hyponatraemia in hip fracture pa-tients. *Scott Med J* 2002; 47(5): 115-116.

72. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(5): 960-965.

73. Crook MA, Velauthar U, Moran L, Griffiths W. Review of investiga-tion and management of severe hyponatraemia in a hospital population. *Ann Clin Biochem* 1999; 36 (Pt 2)(Pt 2): 158-162.

74. Saeed BO, Beaumont D, Handley GH, Weaver JU. Severe hy-ponatremia: investigation and management in a district general hospital. *J Clin Pathol* 2002; 55(12): 893-896.

75. Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a gen-eral hospital population. *Clin Nephrol* 1984; 22(2): 72-76.

76. Natkunam A, Shek CC, Swaminathan R. Hyponatremia in a hospi-tal population. *J Med* 1991; 22(2): 83-96.

77. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(1): 139-149.

78. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, Nielsen OW, Hansen JF, Haugaard SB. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med* 2009; 122(7) :679-686.

79. Mohammed AA, van Kimmenade RR, Richards M, et al. Hyponatremia, natriuretic peptides, and outcomes in acutely decompensated heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Circ Heart Fail* 2010; 3(3): 354-361.

80. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3): 554-563.

81. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(2): 275-280.

82. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1822-1828.

83. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008; 101(7): 583-588.

84. Ayus JC, Arieff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 1999; 281(24): 2299-2304.

85. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(8): 1522-1530.

86. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120(11 Suppl 1): S1-S21.

87. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery* 2009; 65(5): 925-935; discussion 935-936.

88. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol* 2007; 68(4): 387-393.

89. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(1): 37-50.

90. Yalta K, Yalta T, Sivri N, Yetkin E. Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): 1750-1759.
91. Fung C, De Marchis GM, Katan M, et al. Copeptin as a marker for severity and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One* 2013; 8(1): e53191.
92. Zhang A, Li J, Li X, Song L, Li H. The prognostic value of copeptin for acute intracerebral hemorrhage patients. *Exp Ther Med* 2013; 5(2): 467-470.
93. Kuramatsu JB, Bobinger T, Volbers B, et al. Hyponatremia is an independent predictor of in-hospital mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45(5): 1285-1291.
94. 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.
95. Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC, Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1319-1331.
96. Wagner I, Hauer EM, Staykov D, et al. Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution. *Stroke* 2011; 42(6): 1540-1545.
97. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(3): 250-254.
98. Fraser JF, Stieg PE. Hyponatremia in the neurosurgical patient: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurgery* 2006; 59(2): 222-229; discussion 222-229.
99. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314(24): 1529-1535.
100. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS, Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314(24): 1535-1542.
101. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 Suppl 3: iii22-8.

102. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med* 1994; 96(5): 408-413.

103. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(3): F619-F624.

104. Knochel JP. Hypoxia is the cause of brain damage in hyponatremia. *JAMA* 1999; 281(24): 2342-2343.

105. Tien R, Arieff AI, Kucharczyk W, Wasik A, Kucharczyk J. Hyponatremic encephalopathy: is central pontine myelinolysis a component? *Am J Med* 1992; 92(5): 513-522.

106. Adroge HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(7): 1140-1148.

107. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(5): 493-498.

108. Berl T. Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 1990; 37(3): 1006-1018.

109. Hsu YJ, Chiu JS, Lu KC, Chau T, Lin SH. Biochemical and etiological characteristics of acute hyponatremia in the emergency department. *J Emerg Med* 2005; 29(4): 369-374.

110. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55(2): 121-129.

111. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102(2): 164-168.

112. Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 1976; 10(1): 104-116.

113. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(5): 335-343.

114. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987; 107(5): 656-664.

115. Ellis SJ. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM* 1995; 88(12): 905-909.

116. Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic



value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976; 21(3): 249-256.

117. Dargie HJ, Cleland JG, Leckie BJ, Inglis CG, East BW, Ford I. Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75(5 Pt 2): IV98-IV107.

118. Velavan P, Khan NK, Goode K, et al. Predictors of short term mortality in heart failure - insights from the Euro Heart Failure survey. *Int J Cardiol* 2010; 138(1): 63-69.

119. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure-an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail* 2012; 18(1): 74-81.

120. Brophy JM, Deslauriers G, Rouleau JL. Long-term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive heart failure. *Can J Cardiol* 1994; 10(5): 543-547.

121. Rusinaru D, Buiciuc O, Leborgne L, Slama M, Massy Z, Tribouilloy C. Relation of serum sodium level to long-term outcome after a first hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2009; 103(3): 405-410.

122. Schou M, Valeur N, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, Kober L. Plasma sodium and mortality risk in patients with myocardial infarction and a low LVEF. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(11): 1237-1244.

123. Chen MC, Chang HW, Cheng CI, Chen YH, Chai HT. Risk stratification of in-hospital mortality in patients hospitalized for chronic congestive heart failure secondary to non-ischemic cardiomyopathy. *Cardiology* 2003; 100(3): 136-142.

124. Evans JR, McIntosh JP, McIntosh HJ, Mitchell PE. Hyponatremia in patients admitted to a coronary care unit. *Clin Chem* 1990; 36(2): 322-325.

125. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Prognostic importance of hyponatremia in acute ST-elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2004; 117(4): 242-248.

126. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166(7): 781-786.

127. Singla I, Zahid M, Good CB, Macioce A, Sonel AF. Effect of hyponatremia (<135 mEq/L) on outcome in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100(3): 406-408.

128. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12): 1364-1369.

129. Haddad F, Peterson T, Fuh E, et al. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2011; 4(6): 692-699.

130. Scherz N, Labarere J, Mean M, Ibrahim SA, Fine MJ, Aujesky D. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(9): 1178-1183.

131. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P, CAPPIS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44(6): 1535-1542.

132. Guevara M, Baccaro ME, Rios J, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010; 30(8): 1137-1142.

133. Aranyi Z, Kovacs T, Szirmai I, Vastagh I. Reversible nerve conduction slowing in hyponatremia. *J Neurol* 2004; 251(12): 1532-1533.

134. Hoorn EJ, Liamis G, Zietse R, Zillikens MC. Hyponatremia and bone: an emerging relationship. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8(1): 33-39.

135. Moini M, Hoseini-Asl MK, Taghavi SA, et al. Hyponatremia a valuable predictor of early mortality in patients with cirrhosis listed for liver transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25(4): 638-645.

136. Lv XH, Liu HB, Wang Y, Wang BY, Song M, Sun MJ. Validation of model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(9): 1547-1553.

137. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1): S47-S53.

138. Ghali JK. Is hyponatremia a marker or a mediator? *Am J Med* 2011; 124(8): e23; author reply e25.

139. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013; 126(3): 256-263.

140. Leung AA, McAlister FA, Rogers SO, Jr, Pazo V, Wright A, Bates DW. Preoperative hyponatremia and perioperative complications. *Arch In-*

tern Med 2012; 172(19): 1474-1481.

141. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. Am J Med 2011; 124(1): 77-84.

142. Ayus JC, Armstrong D, Arieff AI. Hyponatremia with hypoxia: effects on brain adaptation, perfusion, and histology in rodents. Kidney Int 2006; 69(8): 1319-1325.

143. Kokko JP. Symptomatic hyponatremia with hypoxia is a medical emergency. Kidney Int 2006; 69(8): 1291-1293.

144. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. Nephron Physiol 2011; 118(2): 45-51.

## Ερωτήσεις

### 1. Τι από τα παρακάτω δεν ισχύει για την υπονατρίαμια της ΜΕΘ:

- α) Υπονατρίαμια παρούσα κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, ακόμη και οριακή, είναι ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένης θνητότητας;
- β) Το SAPS II score, ένα σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμοποιείται Παγκοσμίως για εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου, δίνει λιγότερες μονάδες στην υπονατρίαμια απ' ό τι στην υπερνατρίαμια;
- γ) Η υπονατρίαμια σχετίζεται με θνητότητα σε μακροχρόνια αιμοκαθαιρόμενους χωρίς υπολειμματική νεφρική λειτουργία, στους οποίους η υποκείμενη νόσος δεν μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνη για την υπονατρίαμια;
- δ) Η υπονατρίαμια αποτελεί προγνωστικό παράγοντα υψηλού κινδύνου για πρόωρο θάνατο σε ασθενείς που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος;
- ε) Η προεγχειρητική υπονατρίαμια προαναγγέλλει υψηλή θνητότητα 30 ημερών, μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, μεγαλύτερη επίπτωση περιεγχειρητικών στεφανιαίων επεισοδίων και λοιμώξεων χειρουργικού τραύματος;

### 2. Τα παρακάτω είναι αληθή εκτός από:

- α) Μέτρια υπονατρίαμια συνοδεύει συνήθως σοβαρές καταστάσεις με συμπαρομαρτούντα νοσήματα όπως καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, κακοήθειες και συνδέεται ισχυρά με θνητότητα;

β) Η παρουσία υπονατριάμιας σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία 2πλασιάζει το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο σε σχέση με τους νορμονατριάμικους;

γ) Ο κίνδυνος υπονατριάμιας αυξάνει διαρκώς με την πάροδο του χρόνου στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ΜΕΘ;

δ) Σοβαρή υπονατριάμια εμφανίζεται συχνότερα σε φαρμακευτική τοξικότητα και είναι ως επί το πλείστον οξεία και ιάσιμη;

ε) Η υπονατριάμια μάλλον αντανακλά τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου, παρά συμβάλλει στη θνητότητα σε πνευμονική εμβολή, πνευμονική υπέρταση, έμφραγμα μυοκαρδίου;

### 3. Τα παρακάτω είναι αληθή εκτός από:

α) Η υπονατριάμια στη ΜΕΘ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης νοσοκομειακής θνητότητας, όποιος κι αν είναι ο βαθμός της και όποτε κι αν αυτή καταγράφεται (κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ή κατά την παραμονή σ' αυτή);

β) Οι νοσοκομειακές περιπτώσεις σοβαρής υπονατριάμιας δεν αναγνωρίζονται ή δεν αντιμετωπίζονται τόσο έγκαιρα, όσο οι υπονατριάμιες που διαγιγνώσκονται κατά την εισαγωγή;

γ) Η υπονατριάμια της ΜΕΘ δεν συνεπάγεται απαραίτητα σχέση αίτιου-αποτελέσματος, αλλά μάλλον αποτελεί υποκατάστατο δείκτη βαρύτητας της υποκείμενης νόσου;

δ) Οι τιμές  $\text{Na}^+$  ορού δεν έχουν ενσωματωθεί στο APACHE II score;

ε) Η προηγηθείσα διάρκεια υπονατριάμιας που αποκαλύπτεται κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ είναι ως επί το πλείστον άγνωστη;

### 4. Ποιό από τα παρακάτω δεν ισχύει:

α) Η συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  ορού και θνητότητας στη ΜΕΘ ακολουθεί σε πολλές μελέτες σχήματος «U» κατανομή, με την αυξημένης βαρύτητας υπονατριάμια ή υπερνατριάμια να συνδέονται με τα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας;

β) Δεν είναι τόσο οι βέλτιστοι ρυθμοί διόρθωσης που αποτελούν το κλειδί για την καλύτερη έκβαση, αλλά μάλλον η πρόληψη της υπονατριάμιας;

γ) Η θνητότητα 30 ημερών σε ασθενείς των οποίων η δυσνατριάμια διορθώθηκε εντός 48ώρου διαφέρει σημαντικά απ' εκείνη ασθενών με φυσιολογικές συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  ορού;

δ) Αδιακρίτως αν είναι παρούσα κατά την εισαγωγή, επιδεινούμενη μετά την εισαγωγή ή εμφανίζεται κατά τη νοσηλεία, η υπονατριαιμία σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένη νοσοκομειακή θνητότητα, παράταση παραμονής στο νοσοκομείο, αυξημένη συχνότητα περαιτέρω νοσηλείας σε κέντρο φροντίδας/αποκατάστασης;

ε) Παραμένει ασαφές κατά πόσο η βιοχημική διόρθωση υπονατριαιμίας συμβάλλει στη βελτίωση της έκβασης του ασθενούς;

### **5. Ποιό από τα παρακάτω είναι λάθος στη νοσηρότητα υπονατριαιμίας στη ΜΕΘ:**

α) Η συχνότητα υπονατριαιμίας κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ κυμαίνεται από 13,7-17,7% και κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ μέχρι 30%;

β) Σε ασθενείς που εισάγονται με υπονατριαιμία στη ΜΕΘ αναφέρονται ποσοστά θνητότητας κυμαινόμενα από 23,8-73,1%, ενώ για υπονατριαιμία εμφανιζόμενη κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ καταγράφονται ποσοστά θνητότητας από 10,5-28%;

γ) Υπονατριαιμία εμφανίζει το 1/3 έως και 1/2 των ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία;

δ) Τόσο ο εμβολισμός, όσο και η χειρουργική αντιμετώπισή του ραγέντος ανeurύσματος με υπαραχνοειδή αιμορραγία μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια ποσοστά υπονατριαιμίας;

ε) Η υπονατριαιμία και όχι η υπερνατριαιμία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θνητότητας μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία;

### **Απαντήσεις**

1. β
2. γ
3. δ
4. γ
5. ε

**ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ**

5-HT	Σεροτονίνη
ACTH	Κορτικοτροπίνη
ADH	Αντιδιουρητική ορμόνη
ANP	Κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο
AP	Οπίσθια περιοχή
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score
AVP	Αργινίνη βαζοπρεσίνη
BNP	Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο
CNP	C-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο
CRH	Εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης
CSW	Cerebral Salt Wasting
CSWS	Cerebral Salt - Wasting Syndrome
CVP	Central Venous Pressure
DI	Άποιος διαβήτης (Diabetes Insipidus)
DNP	Dendroaspis Natriuretic Peptide
DOC	Δεοξυκορτικοστερόνη
EVLW	Extravascular Lung Water
FF	Κλάσμα διήθησης
GCS	Glasgow Coma Score
GEDV	Συνολικός τελοδιαστολικός όγκος
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
hCG	Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη
HES	Υδροξυαιθυλάμυλο
IAP	Intra Abdominal Pressure
ICD	International Classification of Diseases coding system
IGF	Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας
Lp	Υδραυλική διαπερατότητα
LPBN	Πλευρικός παραβραχιόνιος πυρήνας
LVEDA	Τελοδιαστολική περιοχή της αριστεράς κοιλίας
LVEDV	Τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας
MDMA	Methylenedioxy-methamphetamine
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MNPO	Μέσος περιοπτικός πυρήνας
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase
NO	Μονοξείδιο του αζώτου
NSAIDs	Non-steroid anti-inflammatory drugs
NTS	Πυρήνας της μονήρους οδού
OVLT	Αγγειώδες όργανο του τελικού πετάλου
PAOP	Πίεση ενσφήνωσης ή πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας
PIGF	Placental Growth Factor
Posm	Ωσμωτική πίεση πλάσματος

**ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ**

PPV	Pulse Pressure Variation
RAAS	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
RPF	Νεφρική ροή πλάσματος
RVEDV	Τελοδιαστολικός όγκος της δεξιάς κοιλίας
RVEDVI	Δείκτης του τελοδιαστολικού όγκου της δεξιάς κοιλίας
SALT	Studies of Ascending Levels of Tolvaptan
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SFO	Ψαλίδα του εγκεφάλου
SIADH	Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης
SIP	Sickness Impact Profile
SNRIs	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
SVV	Stroke Volume Variation
TBW	Total Body Water
TIPS	Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
UT1	Urea Transporter 1
UT2	Urea Transporter 2
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
AG-II	Αγγειοτενσίνη-II
ΑΕΦ	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός
ΑΚΑ	Αλκοολική κετοξέωση
ΑΜ	Αδρενομεδουλίνη
ΑΝΡ	Κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο
ΑΝΣ	Αυτόνομο νευρικό σύστημα
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ΓΑΓ	Γλυκοζαμινογλυκάνες
ΓΕΣ	Γαστρεντερικός σωλήνας
ΔΚΟΑ	Δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος
ΔΠ	Διουρηθρική προστατεκτομή
ΔΧ	Διάμεσος χώρος
ΕΛΟ	Ελευθέρα λιπαρά οξέα
ΕΝΔΥ	Ενδοκυττάριο υγρό
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΕΞΟ	Εξωκυττάριος όγκος
ΕΞΥ	Εξωκυττάριο υγρό
ΕΞΧ	Εξωκυττάριος χώρος
ΗΝΣ	Ηπατονεφρικό σύνδρομο
ΗΤ	5-υδροξυτρυπταμίνη
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΚΣ	Καρδιακή συχνότητα
ΚΩΠ	Κολλοειδωσμητική πίεση
ΜΑΠ	Μέση αρτηριακή πίεση

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

ΜΚΠ	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα
ΝΟ	Μονοξειδίο του αζώτου
ΟΕΜ	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
ΟΝΒ	Οξεία νεφρική βλάβη
ΟΣΒ	Οξεία σωληναριακή βλάβη
ΟΣΝ	Οξεία σωληναριακή νέκρωση
ΟΣΥ	Ολικό σωματικό ύδωρ
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΡΑΑ	Ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΡΤΗ	Παραθορμόνη
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση
ΣΒ	Σωματικό βάρος
ΣΜΔΠ	Σύνδρομο μετά διουρηθρική προστατεκτομή
ΣΝΣ	Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
ΣΦΦΑ	Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση
ΤΟ	Τιτλοποίησημη οξύτητα
ΥΔΠ	Υδατοπορίνη
ΥΔΠ-2	Υδατοπορίνη-2
ΩΑ	Ωσμωτική απομυελίνωση
ΩΠ	Ωσμωτική πίεση
ΩΤ	Ωκυτοκίνη



## **Εταιρείες - Χορηγοί Σεμιναρίου**

---





# MABTHERA®

RITUXIMAB

B CELL THERAPY.

000000000000



[www.mabthera-ra.com](http://www.mabthera-ra.com)

**Roche (Hellas) A.E.**

Αλαμάνος 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική  
τηλ. 210 6166100, fax: 210 6166159  
email: hellas.medinfo@roche.com

τηλ. 800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)  
τηλ. 800 92 668 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Η εταιρία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008

MabThera 100mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
MabThera 500mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Περισσότερες πληροφορίες διατίθενται από τη Roche Hellas AE  
κατόπιν αιτήσεως.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα  
πιο ασφαλή:  
Αναφέρατε **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες  
για **ΟΛΑ** τα φάρμακα  
**Συμπληρώστε την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**

MabRA\_3\_09/2014

# ΠΚ Ξεκινήστε Δυναμικά

Η περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) συνδέεται με κλινικά οφέλη για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου παρέχοντας καλύτερη μελλοντική επιτυχία συγκριτικά με τους ασθενείς που ακολουθούν την κλασική αιμοκάθαρση:

- Οι ασθενείς που ξεκινούν ΠΚ έχουν καλύτερη βραχυπρόθεσμη επιβίωση<sup>1,2</sup>
- Η ΠΚ διατηρεί καλύτερα την υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία<sup>3\*</sup>
- Η ΠΚ είναι μια ισχυρή γέφυρα προς τη μεταμόσχευση<sup>4,5</sup>

Ξεκινώντας τους ασθενείς σας σε ΠΚ, τους προετοιμάζετε να αντιμετωπίσουν οτιδήποτε τους προκαλεί η χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου.

## ΠΚ. Πιο ισχυρή απ' ό,τι νομίζετε.



Αποδεκτό για  
δημοσίευση στο JASN



\*Συγκριτικά με ΑΚ χρησιμοποιώντας βασικά περιτοναϊκά διαλύματα.

**Βιβλιογραφία:** 1. Yeates K, Zhu N, Vonesh E, Trpeski L, Blake P, Fenton S. Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in Canada. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;advance access. 2. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2011; 171:110-118. 3. Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:1046-1053. 4. Schwenger V, Dohler B, Morath C, Zeier M, Opelz G. The role of pretransplant dialysis modality on renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3761-3766. 5. Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, et al. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:332-341

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλώ επικοινωνήστε με τον συνεργάτη μας.

**BAXTER (Hellas) Ε.Π.Ε.**

Μαρίνου Αντύλα 47 & Ανάφης, 141 21 Ν. Ηράκλειο, Αττική, Τηλ.: 210 28 80 000, Fax: 210 99 59 820, [www.baxter.gr](http://www.baxter.gr)

**Baxter**