

ΕΤΗΣΙΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας
8ο Σεμινάριο: Διαταραχές ύδατος και νατρίου
26-27 Σεπτεμβρίου 2014
ΚΟΜΟΤΗΝΗ

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

Δημήτριος Πετράς MD,PhD

Νεφρολόγος

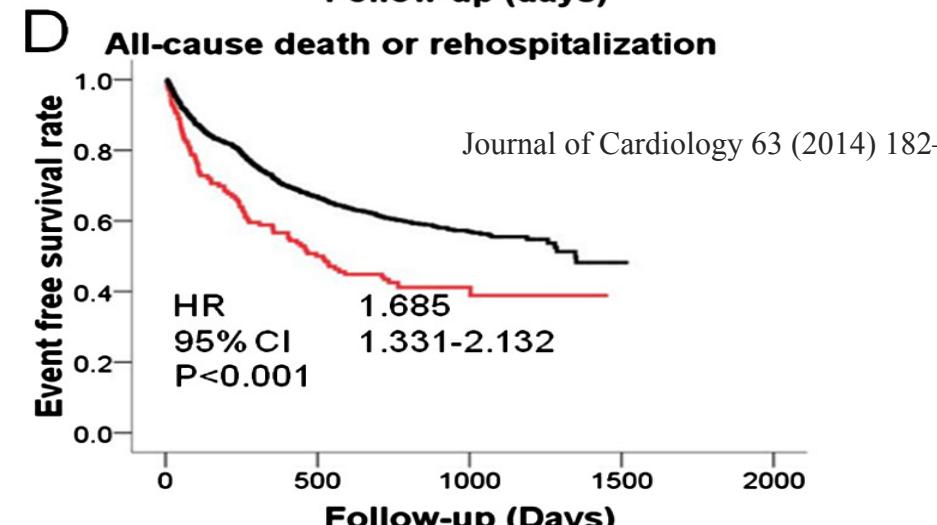
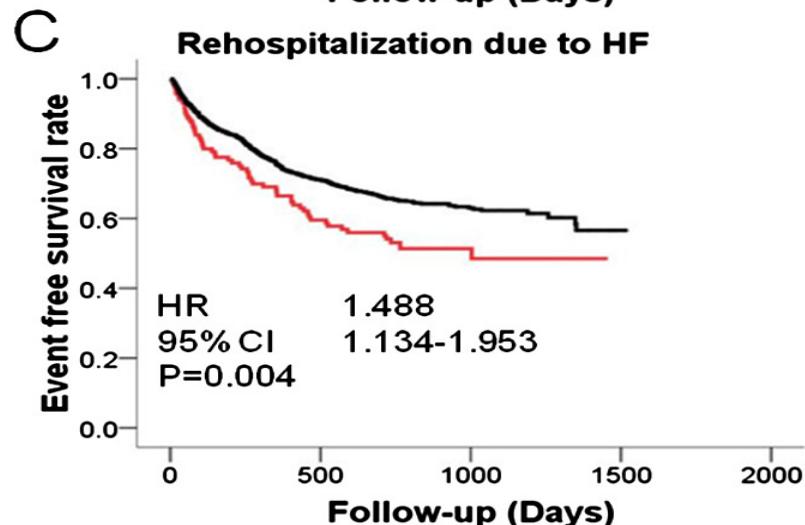
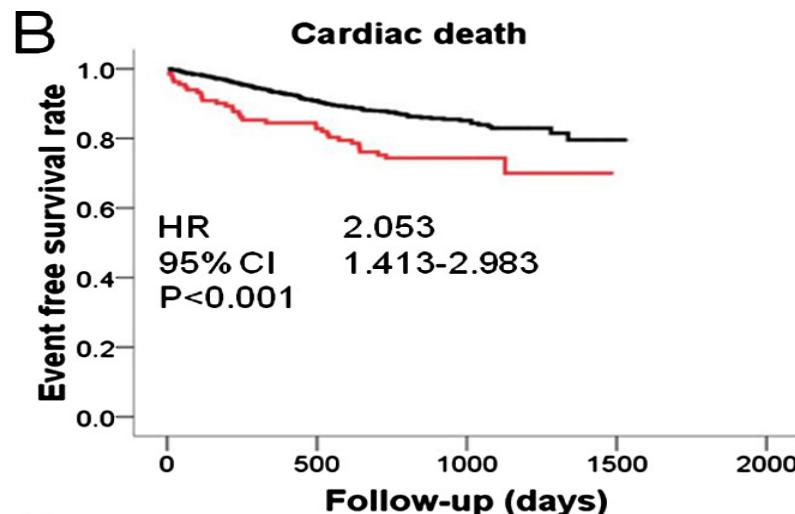
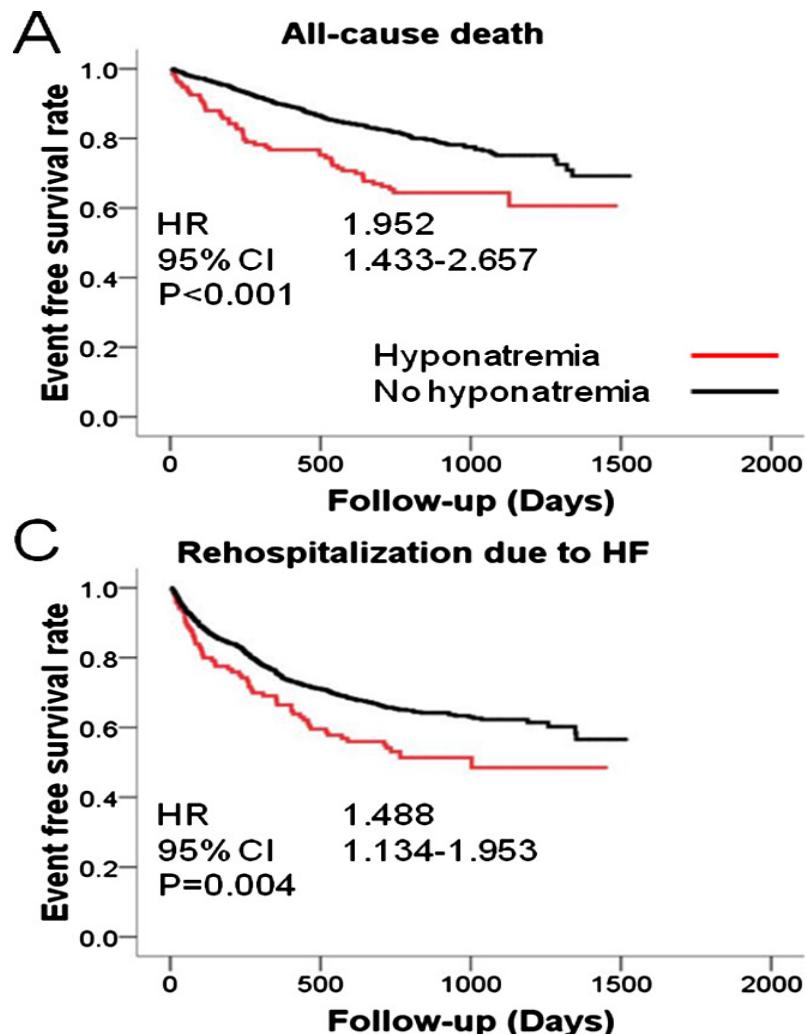
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

- Αποτελεί σοβαρή κατάσταση, απειλητική για την ζωή
- Εχει χρησιμοποιηθεί και ως προγνωστικός παράγοντας βαρύτητας νόσου
- Αλλά και επιβίωσης σε κάποιες περιπτώσεις



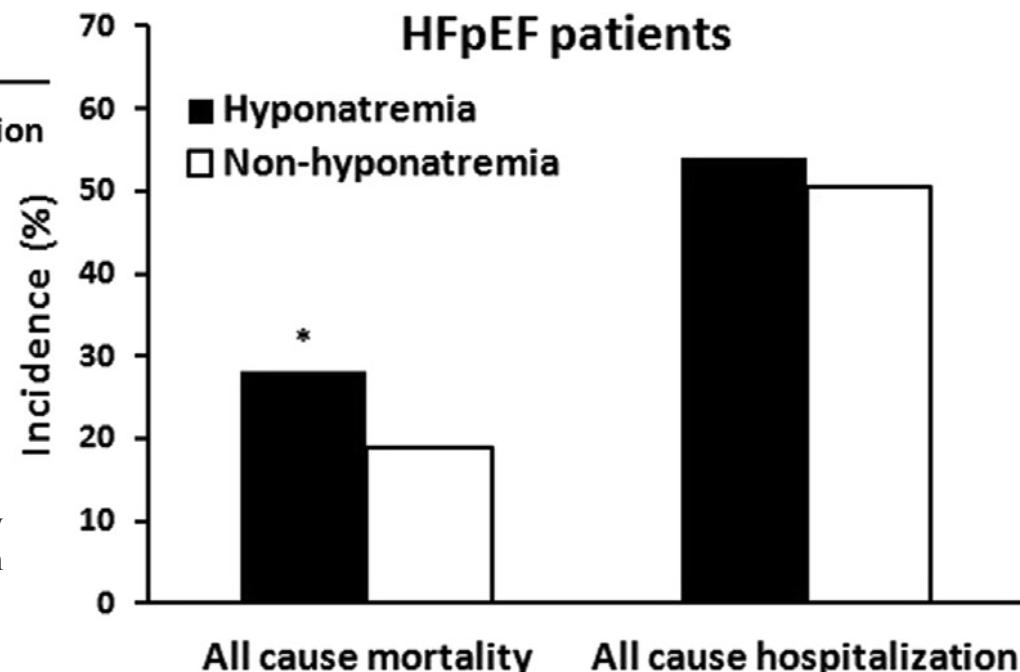
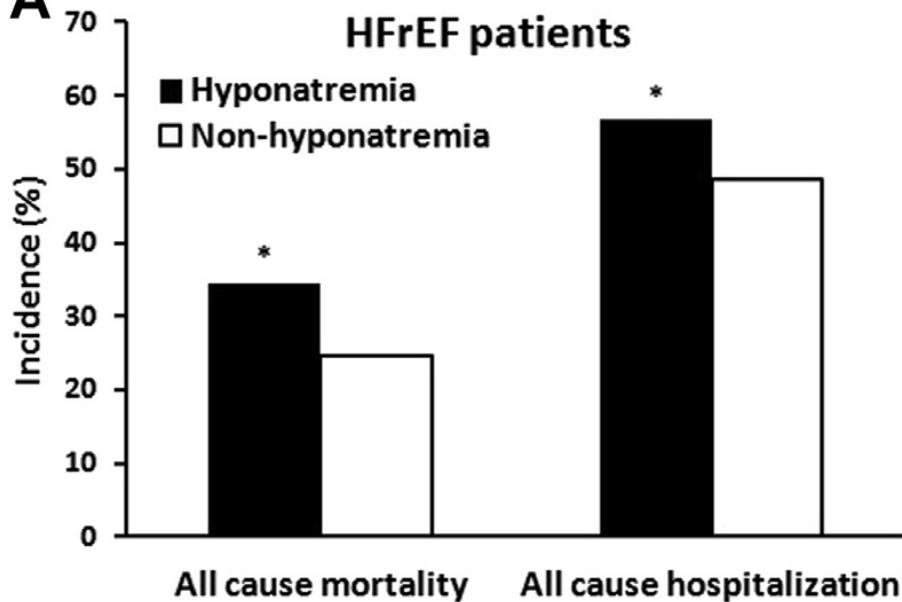
Υπονατριαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια



Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure. Journal of Cardiology 63 (2014) 182–188

Υπονατριαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια

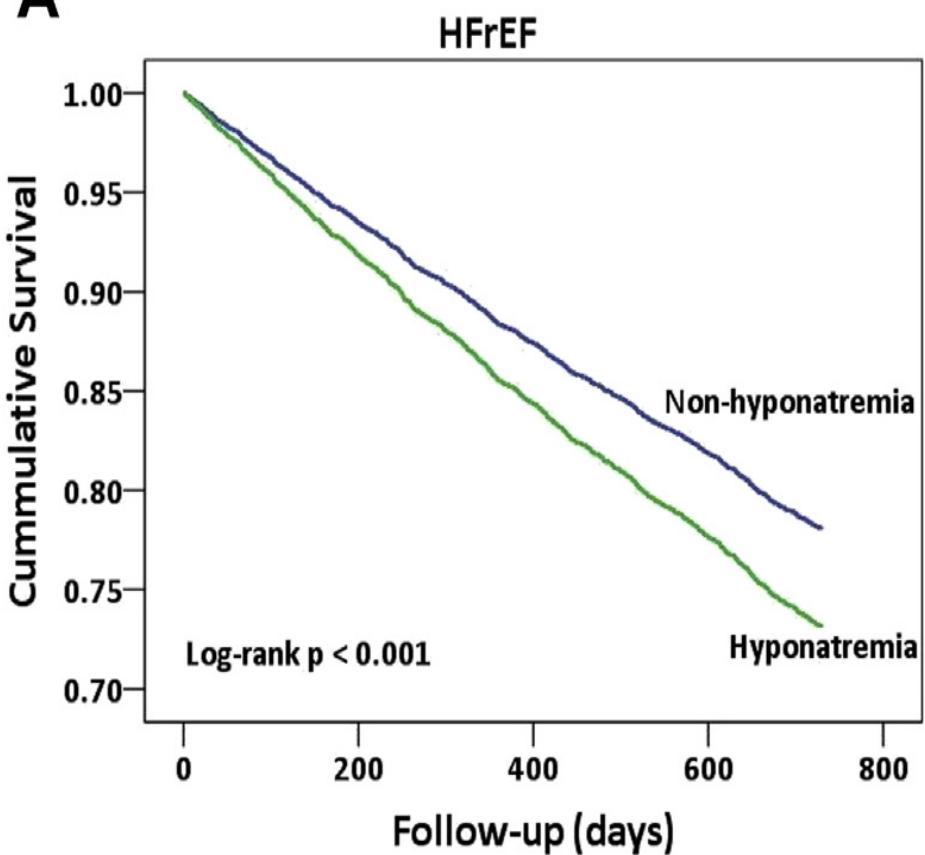
A



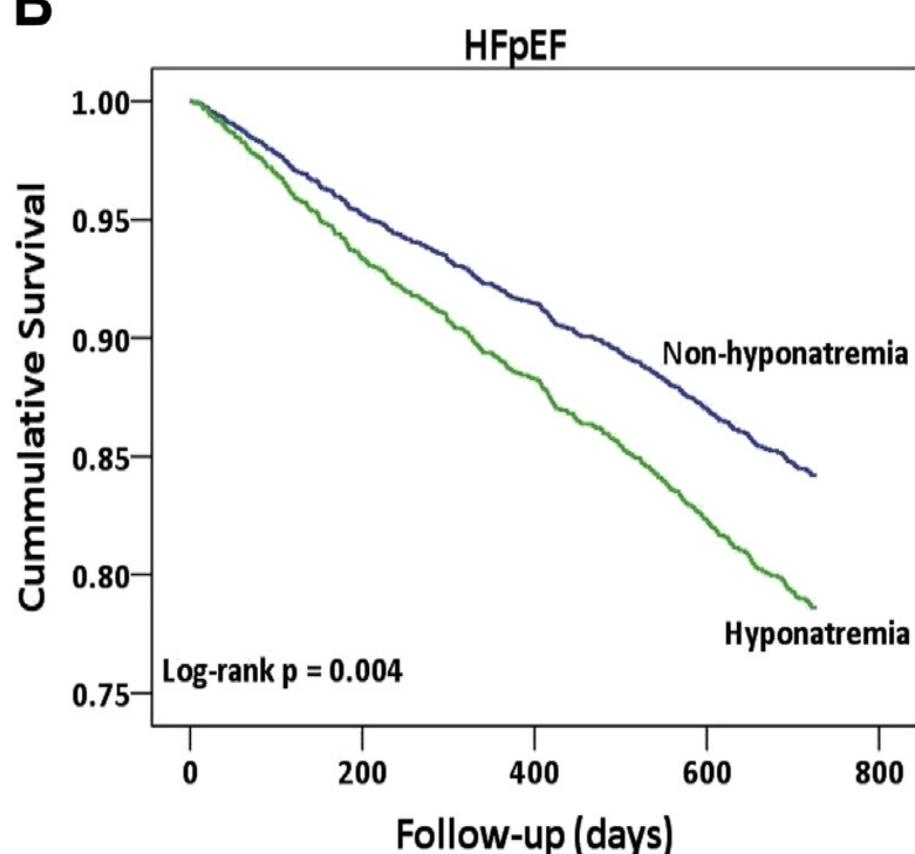
Prognostic Significance of Hyponatremia Among Ambulatory Patients With Heart Failure and Preserved and Reduced Ejection Fractions. Am J Cardiol 2014; 113:1834-38

Υπονατριαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια

A



B



Prognostic Significance of Hyponatremia Among Ambulatory Patients With Heart Failure and Preserved and Reduced Ejection Fractions. Am J Cardiol 2014; 113:1834-38

Υπονατριαιμία και καρκίνος πνεύμονα

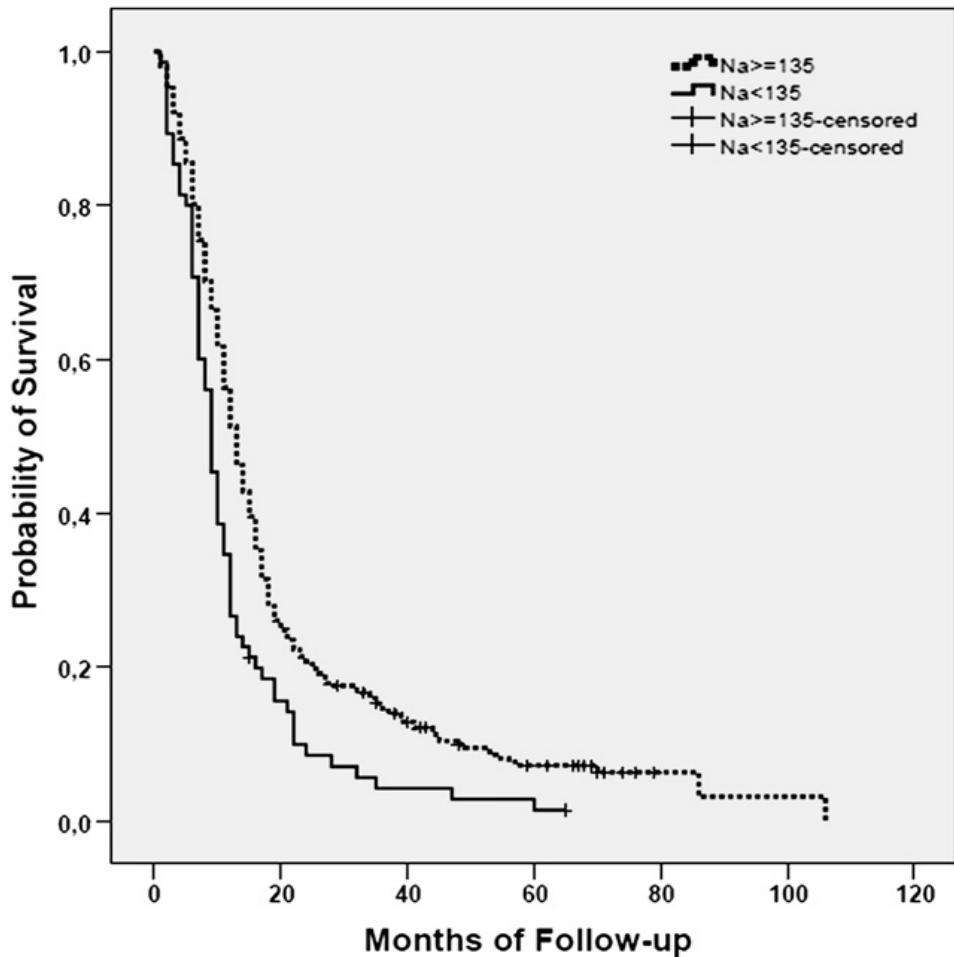


Table 4 Log-rank test for median survival (months) in all patients with SCLC and subset analyses (LD, ED) with sodium values ≥ 135 mmol/l vs. ≤ 134 mmol/l.

Sodium value	≥ 135 mmol/l median survival	≤ 134 mmol/l median survival	p-value
SCLC, n = 393 ^a	13.0	9.0	<0.001
SCLC LD, n = 153	17.0	9.0	0.050
SCLC ED, n = 240	10.0	9.0	0.135

^a Follow-up data are missing in 2 cases.

Hermes et al. Hyponatremia as prognostic factor in small cell lung cancer-A retrospective single institution analysis. Respiratory Medicine (2012) 106, 900-904

Υπονατριαιμία και εξωνεφρική κάθαρση

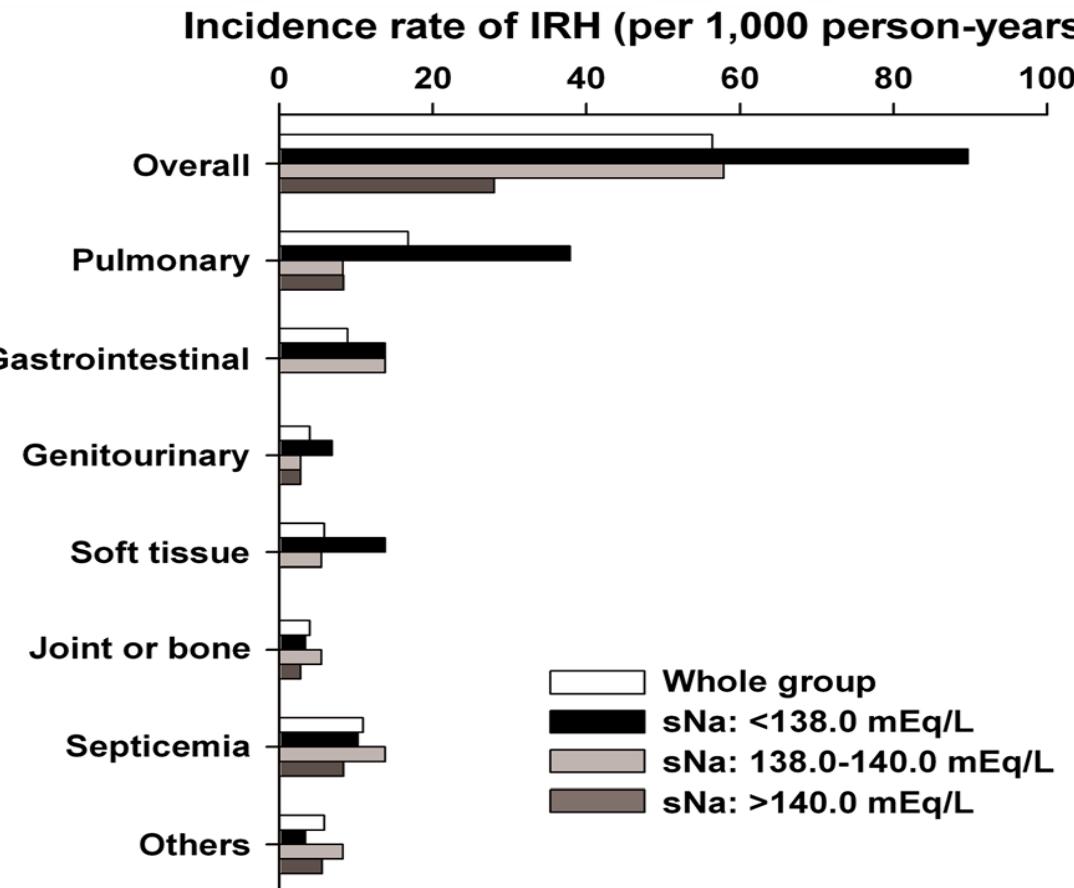
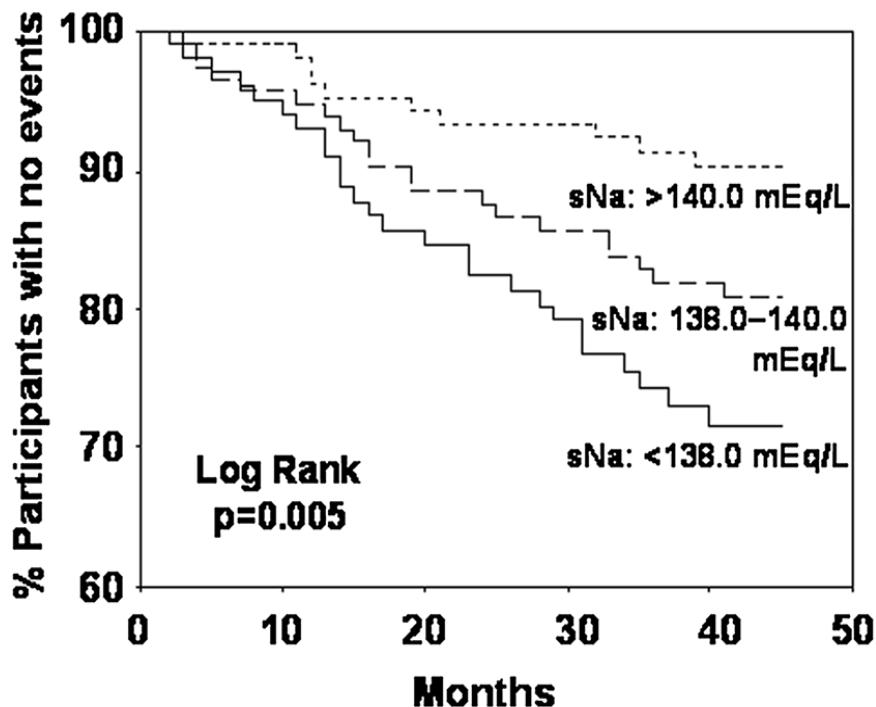


Figure 1 Incidence rate of each subtype of infection-related hospitalization according to serum sodium level tertiles.

Abbreviations: IRH, infection-related hospitalization; sNa, serum sodium level.

Υπονατριαιμία και εξωνεφρική κάθαρση

A



B

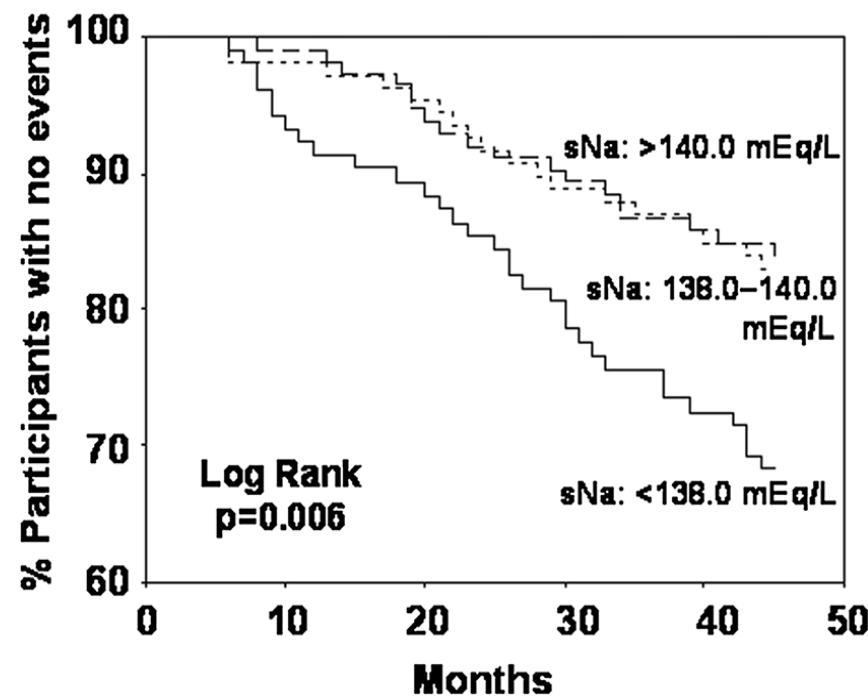


Figure 2 Kaplan-Meier curves of time to outcomes according to serum sodium level tertiles. (A) First infection-related hospitalization. (B) Death of any cause. Abbreviations: sNa, serum sodium level.

Mandai et al Lower serum sodium level predicts higher risk of infection-related hospitalization in maintenance hemodialysis patients: an observational cohort study. BMC Nephrology 2013, 14:276

Υπονατριαιμία και θνησιμότητα

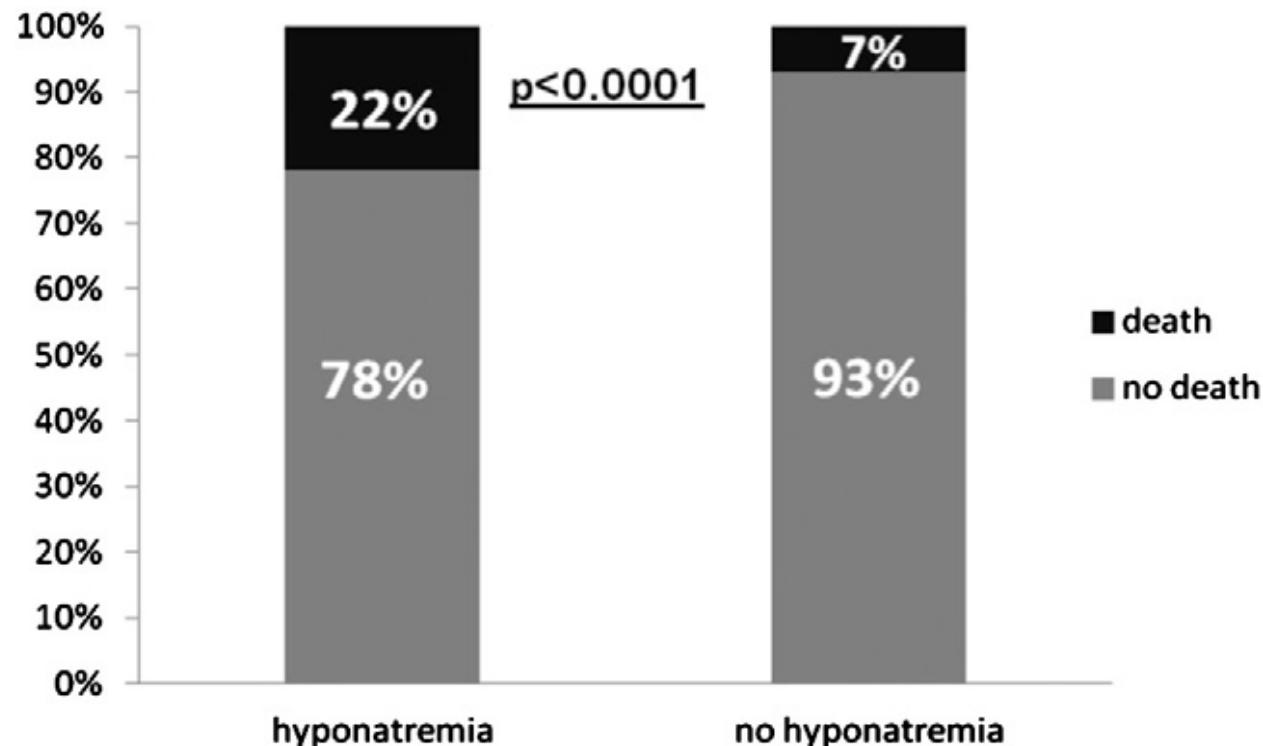


Fig. 1. In hospital mortality in hyponatremia and control groups. The percentage of in-hospital deaths was significantly higher in hyponatremic group compared with control group (22% vs 7%, respectively; OR 3.75, 95% CI 2.17–6.48, $p < 0.0001$). Grey bars – no in-hospital deaths, black bars – in-hospital deaths.

Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality
European Journal of Internal Medicine 25 (2014) 379–382

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΔΑΤΟΣ

- Οι διαταραχές του νατρίου είναι διαταραχές του νερού
- Ο κύριος ρυθμιστής του ισοζυγίου νερού είναι ο νεφρός
- Η διαχείριση του νερού στο νεφρό γίνεται στον άπω νεφρώνα, κυρίως στο αθροιστικό σωληνάριο
- Ο ρόλος των υδατοπουρινών είναι σημαντικός



ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ

Table 1. Semiquantitative assessment of localization of aquaporins (AQP) 1 to 4 in normal and kidneys sampled by biopsy^a

Disease	AQP1 PT	AQP1 VR _{desc}	AQP1 glom	AQP2 DCT	AQP3 DCT	AQP4 DCT
Normal	3+	3+		3+	3+	1

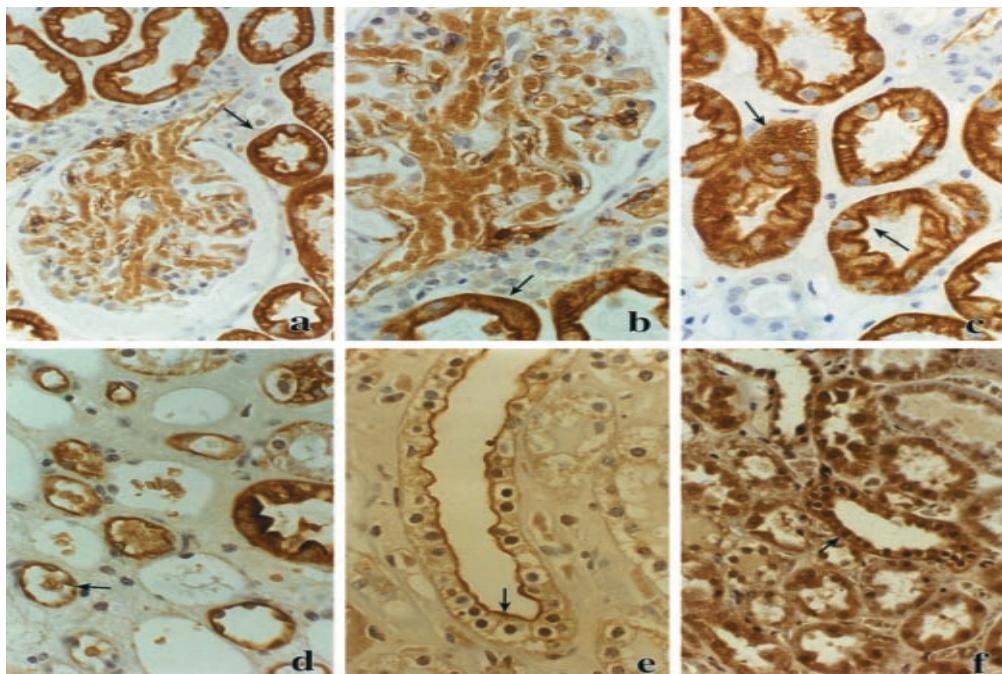


Figure 2. Distribution of aquaporins (AQPs) 1 to 4 in a normal human kidney as detected by immunostaining with horseradish peroxidase. (a) AQP-1 in proximal tubules; original magnification, $\times 40$. (b, c) AQP-1 in proximal tubules; original magnification, $\times 60$. (d) AQP-1 in vasa recta. (e) AQP-2 localization in collecting tubules; original magnification, $\times 60$. (f) AQP-3 localization in collecting duct cells; original magnification, $\times 60$.

Aquaporin Expression in Normal Human Kidney and in Renal Disease. J Am Soc Nephrol 14: 2581–2587, 2003

ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ

- Κανάλια νερού
- Αποκλειστική διέλευση νερού
- Υδατοπουρίνες τύπου 2 (AQP2)
- Βρίσκονται στην σωληναριακή μεμβράνη του κυρίου κυττάρου του αθροιστικού σωληναρίου
- Βρίσκονται αποθηκευμένες στο κυτταρόπλασμα
- Όταν υπάρξει το κατάλληλο ερέθισμα (κυρίως η αντιδιουρητική ορμόνη) μεταφέρονται και εκφράζονται στην μεμβράνη του κυττάρου, αυξάνοντας την επαναρρόφηση νερού



ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ

Outer and inner medullary collecting duct

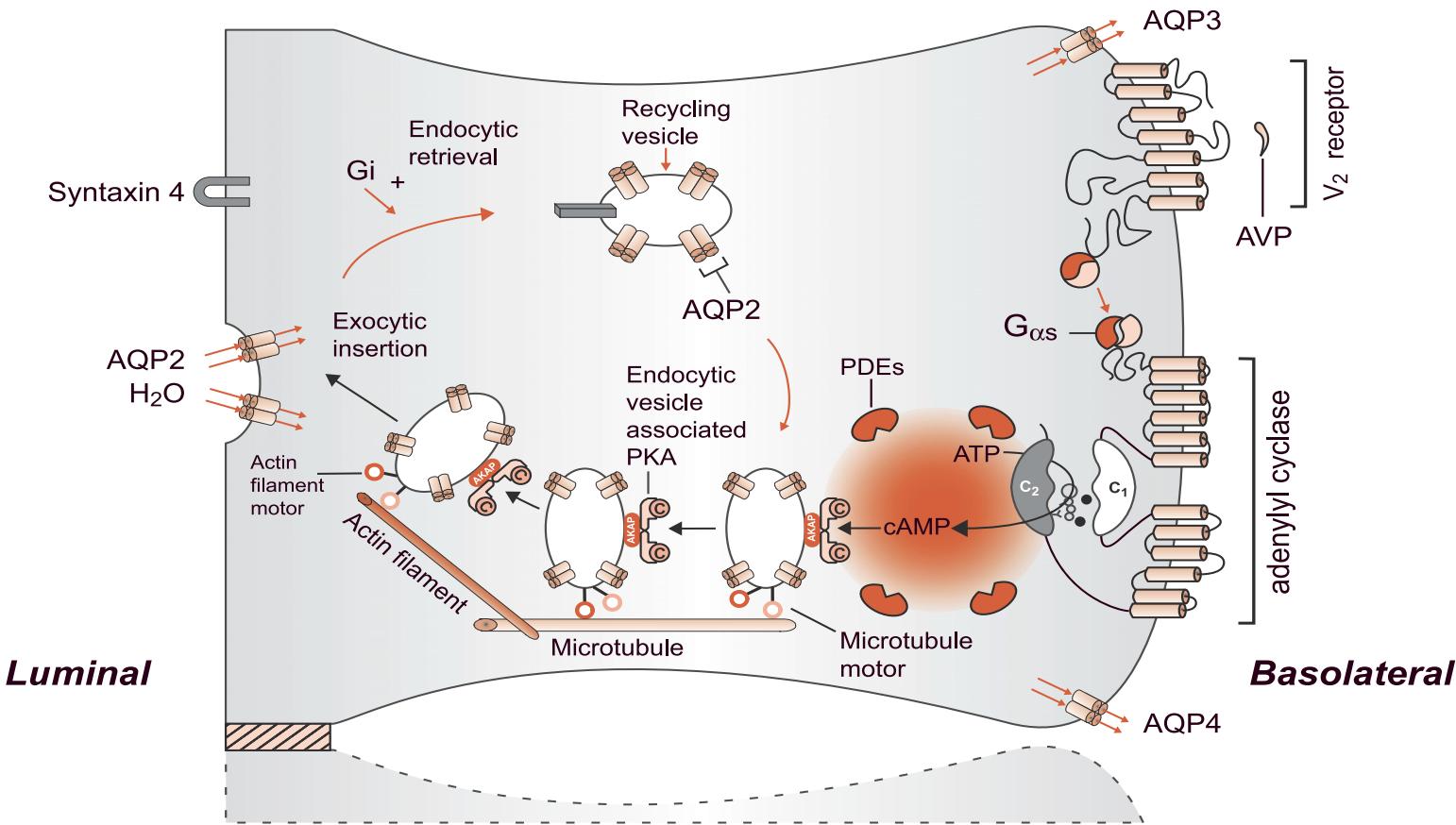


Fig. 1. Shown is a schematic of a principal cell in the collecting duct depicting the molecular basis for water reabsorption. The type 2 vasopressin receptor (V₂ receptor) is a G protein-coupled receptor expressed on the basolateral side. Activation of the receptor stimulates adenylyl cyclase and, in turn, protein kinase A (PKA). Phosphorylation of aquaporin-2 (AQP2) by PKA leads to insertion of AQP2 into the apical membrane. PDEs, phosphodiesterases.

ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ

Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στο κύκλο έκφρασης των υδατοπουρινών

- Ενδοκυττάριο ασβέστιο
- Προσταγλανδίνη E2
- Ντοπαμίνη
- Αλδοστερόνη
- Τονικότητα του πλάσματος



ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ

- Δυσλειτουργία στο κύκλο μεταφοράς και στη έκφραση των υδατοπουρινών θα οδηγήσει σε διαταραχές του αποβαλλόμενου ποσού των ούρων,
- αλλα και σε διαταραχές του ποσού του νερού στον οργανισμό



ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ

- Οι πιο γνωστές διαταραχές είναι αυτές που προκαλούν πολυουρία (όπως ο νεφρογενής άποιος διαβήτης)
- Οφείλονται σε μειωμένη έκφραση των υδατοπουρινών (συγγενή ή επίκτητη) στη σωληναριακή μεμβράνη του κυττάρου του αθροιστικού σωληναρίου



ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ

- Τελευταία διαπιστώνεται η άποψη ότι η αυξημένη έκφραση των υδατοπουρινών (συγγενής ή επίκτητη) στη σωληναριακή μεμβράνη των κυττάρων του αθροιστικού μπορεί να είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση υπονατριαιμίας
- Η μέτρηση των αποβαλλόμενων υδατοπουρινών στα ούρα χρησιμοποιείται ως δείκτης αυξημένης έκφρασης τους



ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΠΙΝΕΣ ΣΤΑ ΟΥΡΑ

TABLE 3. An acute oral water load test (20 ml/kg BW) in three groups of elderly subjects with hyponatremia and control subjects

Group	n	% Excretion of water load	Uosm (mmol/kg)		Plasma AVP (pmol/l)		UAQP-2 (fmol/mg creatinine)	
			Basal	Minimal	Basal	Minimal	Basal	Minimal
Control	7	79.0 ± 4.4	820.7 ± 41.6	90.6 ± 6.2 ^d	2.4 ± 0.3	0.9 ± 0.1 ^e	178.3 ± 38.5	42.1 ± 17.1 ^e (7)
SIADH	7	31.9 ± 7.6 ^b	616.1 ± 54.4 ^a	438.3 ± 72.5 ^{a,f}	10.5 ± 7.4 ^a	6.3 ± 3.6	685.0 ± 423.1 ^c	758.3 ± 442.9 ^c (3)
Mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly	4	42.6 ± 10.3 ^c	623.8 ± 56.4 ^a	440.0 ± 108.2 ^a	1.2 ± 0.3	0.9 ± 0.2	692.0 ± 152.6 ^a	234.6 ± 55.1 ^b (4)
Hypopituitarism	8	41.4 ± 8.8 ^b	481.1 ± 92.1 ^a	351.1 ± 64.7 ^a	2.3 ± 0.2	1.5 ± 0.2 ^c	360.5 ± 69.2 ^c	211.8 ± 50.8 ^{b,e} (7)

Values are means ± SEM. Because the measure of urinary excretion of AQP-2 (UAQP-2) was not carried out in all the subjects, the n numbers of UAQP-2 measurement are shown in brackets. ^a, ^b and ^c show $P < 0.001$, $P < 0.01$, and $P < 0.05$ vs. the control group, respectively. ^d, ^e and ^f show $P < 0.001$, $P < 0.01$, and $P < 0.05$ vs. the basal value, respectively.

Close Association of Urinary Excretion of Aquaporin-2 with Appropriate and Inappropriate Arginine Vasopressin-Dependent Antidiuresis in Hyponatremia in Elderly Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 1665–1671, 2001)

Νεφρογενές σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης (NSIAD)

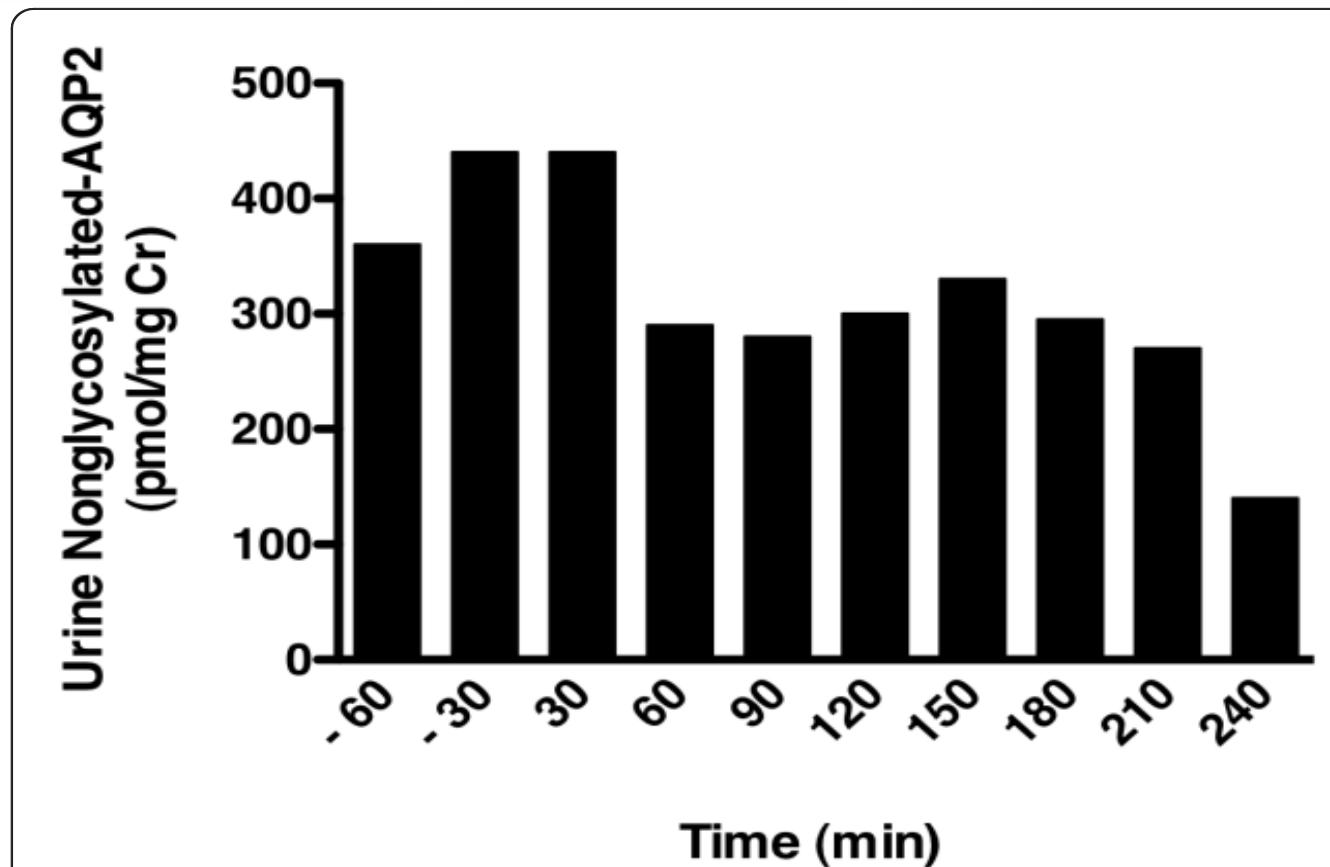


Figure 2 Quantitative assessment of nonglycosylated AQP2 excretion in pmol/mg creatinine from 60 minutes prior to 240 minutes following oral water load. Sample values for the patient were corrected for urinary creatinine.

Cheung 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. Intern J Ped Endocr 2012;3

ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ τύπου 2

- Στην καρδιακή ανεπάρκεια και στην κίρρωση υπάρχει μια δυσαναλόγη έκφραση των επιπέδων της αντιδιουρητικής ορμόνης, που συντελεί και αυτή στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας
- Σαν αποτέλεσμα υπάρχει και υπερέκφραση των AQP2 (μετριέται στα ούρα)
- Πιθανώς σε κάποια άτομα να υπάρχει γενετικώς μια παραπάνω έκφραση των AQP2 και έτσι να είναι πιο ευάλωτα στην ανάπτυξη μεγαλύτερου βαθμού υπονατριαιμίας



ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

- Βαπτάνες : ανταγωνιστές της αντιδιουρητικής ορμόνης
- Αρα μειώνουν την έκφραση των AQP2.
- και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην θεραπεία της υπονατριαιμίας
- Παρόλα αυτά οι βαπτάνες δεν επέφεραν τα αναμενόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα
- Οι μελέτες SALT 1 & 2 και EVEREST, έδειξαν μεν κάποια βελτίωση της υπονατριαιμίας, αλλά δεν βελτίωσαν την θνησιμότητα
- Δεν υπάρχει εμπειρία για την σοβαρού βαθμού υπονατριαιμία



ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

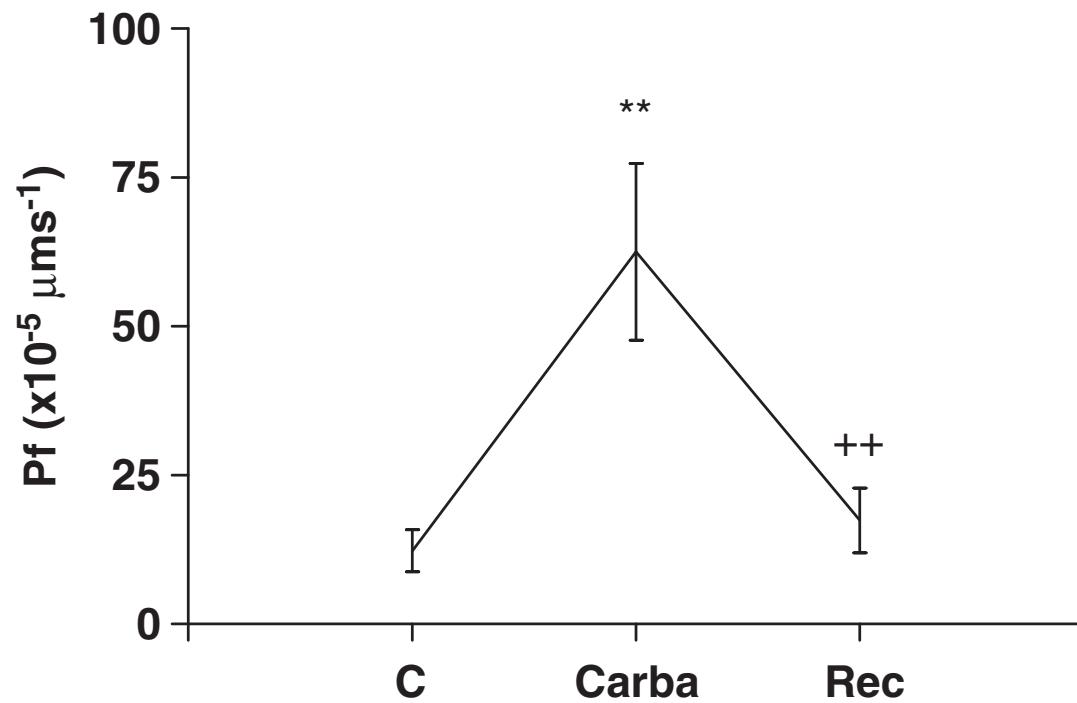


Fig. 1. Carbamazepine effect on water permeability from normal rats IMCD ($n=6$); ** $P<0.01$ vs. control (C) and ++ $P<0.01$ vs. Carba.

Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 3840–3845

ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

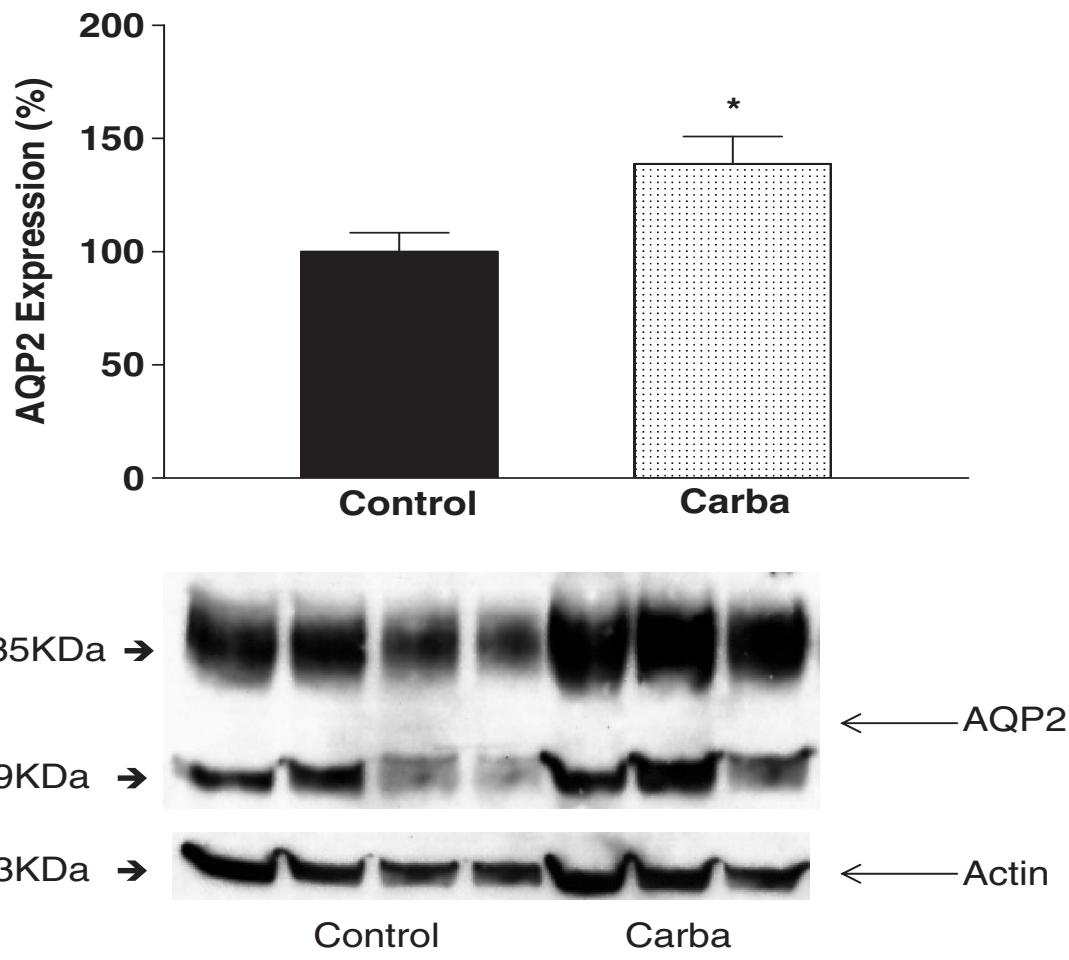


Fig. 5. Western blotting analysis from tubule suspension. Bands 29 and 35–50 kDa; *P<0.05 vs. control.

Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 3840–3845

ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

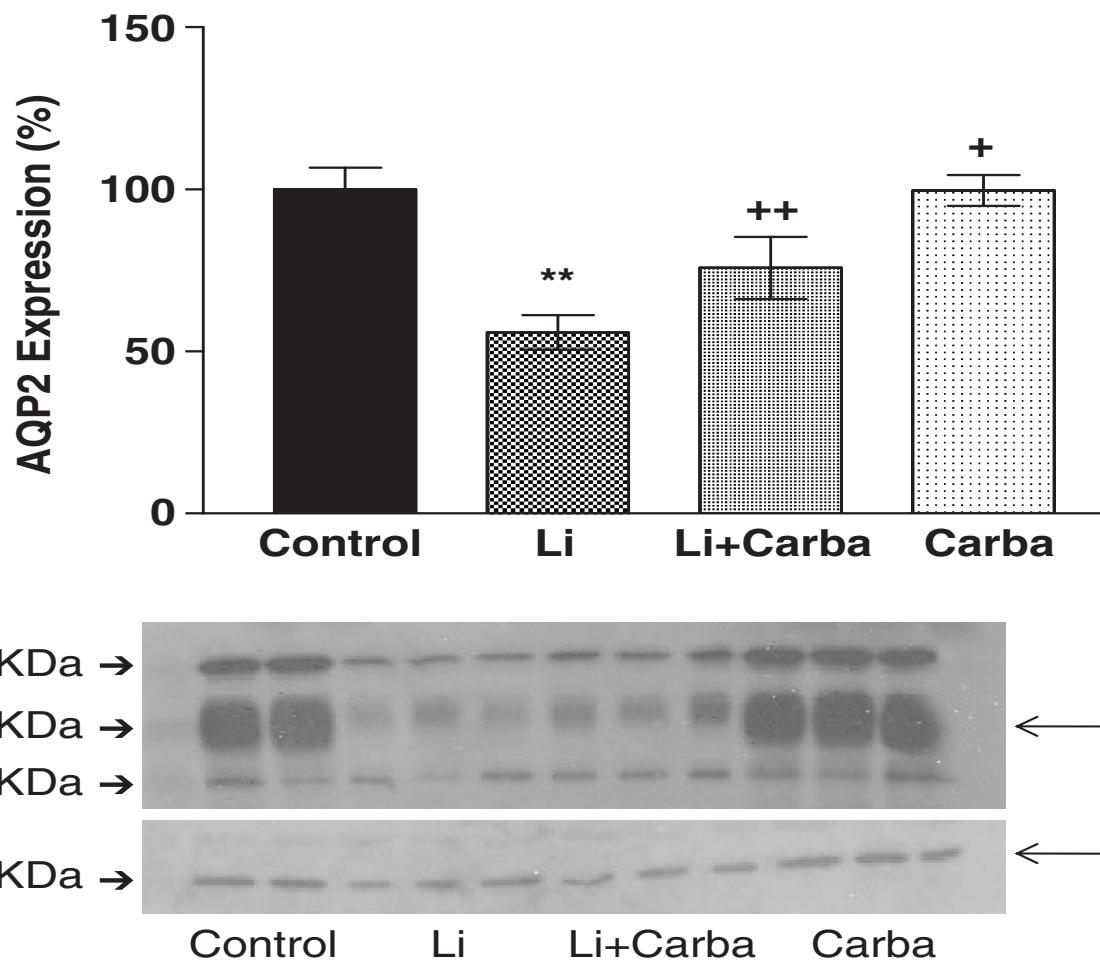


Fig. 6. Western blotting analysis in all groups. Bands 29 and 35–50kDa from AQP2; **P<0.01 (vs. control); +P<0.05 (vs. Li); ++P<0.01 (vs. Li).

Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 3840–3845

ΥΔΑΤΟΠΟΥΡΙΝΕΣ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

- η ανάπτυξη φαρμάκων που θα αναστέλλουν την έκφραση των AQP2 στην σωληναριακή μεμβράνη αποτελεί τον επόμενο στόχο για την αντιμετώπιση των διαταραχών του νερού και της υπονατριαιμίας
- Οι αναστολείς της έκφρασης των AQP2 μπορεί να εμπλέκονται σε οποιδήποτε σημείο του κύκλου που κινητοποιεί την μετακίνηση των AQP2 από το κυτταρόπλασμα στην μεμβράνη του κυττάρου
- Στην περίπτωση αυτή δεν θα είχαμε αύξηση των επιπέδων της αντιδιουρητικής ορμόνης στο πλάσμα



ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

Table 2

The results show (in bold) that age above 65 years, dilution hyponatremia and decreased oral intake as etiologic factors of hyponatremia, and unsuccessful hyponatremia correction were independent factors associated with increased mortality.

Predictive factors of hyponatremia-related mortality – age, sex, aetiology, clinical symptoms, severity of hyponatremia, and aetiology of hyponatremia.

Variables	OR	95% CI	P
Age above 65 years	0.24	0.11–0.54	0.001
Sex	1.80	0.94–3.47	0.08
Severity of hyponatremia	1.08	0.66–1.74	0.768
Correction of hyponatremia	3.18	1.65–6.15	0.001
Clear water intake	1.08	0.40–2.91	0.884
Gastrointestinal loss	1.25	0.52–3.01	0.619
Diuretics therapy	0.88	0.31–2.51	0.808
Dilution reasons	3.82	1.47–9.91	0.006
SIADH ^a	0.00	0.00	0.999
Decreased oral intake	3.53	1.54–8.1	0.003

^a Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

- η υπονατριαιμία (ακόμη και η ήπια) στους ηλικιωμένους σχετίζεται με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, πτώσεις και κατάγματα
- ισως να είναι πιο ευάλωτοι στις ηπιες διαταραχές της ωσμωτικότητας
- Πολλές αιτίες μπορεί να προκαλέσουν υπονατριαιμία στους ηλικιωμένους
- Υπάρχουν αναφορές για υπερέκφραση των AQP2



ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

TABLE 3. An acute oral water load test (20 ml/kg BW) in three groups of elderly subjects with hyponatremia and control subjects

Group	n	% Excretion of water load	Uosm (mmol/kg)		Plasma AVP (pmol/l)		UAQP-2 (fmol/mg creatinine)	
			Basal	Minimal	Basal	Minimal	Basal	Minimal
Control	7	79.0 ± 4.4	820.7 ± 41.6	90.6 ± 6.2 ^d	2.4 ± 0.3	0.9 ± 0.1 ^e	178.3 ± 38.5	42.1 ± 17.1 ^e (7)
SIADH	7	31.9 ± 7.6 ^b	616.1 ± 54.4 ^a	438.3 ± 72.5 ^{a,f}	10.5 ± 7.4 ^a	6.3 ± 3.6	685.0 ± 423.1 ^c	758.3 ± 442.9 ^c (3)
Mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly	4	42.6 ± 10.3 ^c	623.8 ± 56.4 ^a	440.0 ± 108.2 ^a	1.2 ± 0.3	0.9 ± 0.2	692.0 ± 152.6 ^a	234.6 ± 55.1 ^b (4)
Hypopituitarism	8	41.4 ± 8.8 ^b	481.1 ± 92.1 ^a	351.1 ± 64.7 ^a	2.3 ± 0.2	1.5 ± 0.2 ^c	360.5 ± 69.2 ^c	211.8 ± 50.8 ^{b,e} (7)

Values are means ± SEM. Because the measure of urinary excretion of AQP-2 (UAQP-2) was not carried out in all the subjects, the n numbers of UAQP-2 measurement are shown in brackets. ^{a, b} and ^c show $P < 0.001$, $P < 0.01$, and $P < 0.05$ vs. the control group, respectively. ^{d, e} and ^f show $P < 0.001$, $P < 0.01$, and $P < 0.05$ vs. the basal value, respectively.

Close Association of Urinary Excretion of Aquaporin-2 with Appropriate and Inappropriate Arginine Vasopressin-Dependent Antidiuresis in Hyponatremia in Elderly Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 1665–1671, 2001)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η υπονατριαιμία δεν αποτελεί μόνο δείκτη σοβαρότητας νόσου,
- Αλλά και προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης και άλλων παραμέτρων
- Η ανακάλυψη των υδατοπουρινών θέτει νέα δεδομένα στην παθοφυσιολογία των διαταραχών του νερού και κατά συνέπεια της υπονατριαιμίας
- Σημαντικό ρόλο, από τα μέχρι τώρα δεδομένα, έχει η έκφραση των AQP2 στη σωληναριακή μεμβράνη των κυρίων κυττάρων του αθροιστικού
- Νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες που θα ανταγωνίζονται την έκφραση των AQP2 ίσως αποτελέσουν μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση της υπονατριαιμίας

