

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο

Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

4^ο Σεμινάριο:
Μεταβολισμός καλίου

24 & 25
Σεπτεμβρίου 2010

Αίθουσα εκδηλώσεων
Κοινοτικού Καταστήματος
Μαρώνειας Ροδόπης

Οργάνωση: Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου
Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»
Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
Γενικού Νοσοκομείου
Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»



Υπό την Αιγίδα της
Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ



BIBΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας
24-25 Σεπτεμβρίου 2010
Αίθουσα Εκδηλώσεων Κοινοτικού Καταστήματος
Μαρώνειας Ροδόπης

4ο Σεμινάριο: Μεταβολισμός καλίου

Οργάνωση:
Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν. Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»
Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γ.Ν. Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»

Υπό την αιγίδα της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας



Επιμέλεια έκδοσης: Κ. Μαυροματίδης

Χρ. Κατσίνας



Copyright

Κ. Μαυροματίδης, Χρ. Κατσίνας

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

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Χαιρετισμός Οργανωτικής Επιτροπής	7
---	---

Οργάνωση Σεμιναρίου	8
---------------------------	---

Συγγραφείς - Πρόεδροι - Σχολιαστές	9
--	---

Στρογγυλό τραπέζι I: Φυσιολογία καλίου

Προεδρείο: **Β. Βαργεμέζης, Χρ. Κασίνας**

1. Φυσιολογία ισοζυγίου του καλίου Σπ. Κατσούδας	14
--	----

2. Αντλίες ρύθμισης της ομοιοστασίας του καλίου (νεφρικές και μη) Γ. Κουτρούμπας	38
--	----

3. Ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του καλίου Δ. Πετράς	57
---	----

4. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη ρύθμιση της ομοιοστασίας του καλίου Ρ. Καλαϊτζίδης	67
---	----

Σχόλια - Παραδείγματα

Γ. Φιλντίσης

Περιεχόμενα

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Στρογγυλό τραπέζι II: Υποκαλιαιμία

Προεδρείο: Κ. Σόμπολος, Ν. Ζουμπαρίδης

1. Ορισμός - Αιτιολογία υποκαλιαιμίας Σ. Κασιμάτης	82
2. Φάρμακα και υποκαλιαιμία Κ. Παππάς	91
3. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Κλινική εικόνα υποκαλιαιμίας Ε. Ντουνούση	105
4. Θεραπεία υποκαλιαιμίας Σ. Μιχαήλ	125

Σχόλια - Παραδείγματα

Κ.Χ. Σιαμόπουλος

Στρογγυλό τραπέζι III: Υπερκαλιαιμία

Προεδρείο: Δ. Τσακίρης, Δ. Σταματιάδης

1. Ορισμός - Αιτιολογία υπερκαλιαιμίας Ε. Γιαννάτος	146
2. Φάρμακα και υπερκαλιαιμία Γ. Λιάμης	164

Περιεχόμενα

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

3. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Κλινική εικόνα υπερκαλιαιμίας Θ. Ελευθεριάδης	174
--	-----

4. Θεραπεία υπερκαλιαιμίας Αλ. Γαβαλά	214
---	-----

Σχόλια - Παραδείγματα
Ηλ. Θώδης

Στρογγυλό τραπέζι IV: Κάλιο και νεφροπαθής

Προεδρείο: **Ι. Παπαδάκης, Ν. Νικολακάκης**

1. Ομοιοστασία καλίου σε ΟΝΑ Γ. Κοσμάδης	236
--	-----

2. Ομοιοστασία καλίου σε ΧΝΑ Γ. Τσιρπανλής	249
--	-----

3. Ομοιοστασία καλίου σε ασθενή υπό αιμοκάθαρση Ελ. Μάνου	261
---	-----

4. Ομοιοστασία καλίου σε ασθενή υπό περιτοναϊκή κάθαρση Φ. Χριστίδου	281
--	-----

Σχόλια - Παραδείγματα
Ν. Αφεντάκης

Περιεχόμενα

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Στρογγυλό τραπέζι V: Κάλιο και ειδικές καταστάσεις

Προεδρείο: Π. Αληβάνης, Κ. Περάκης

1. Κάλιο και σωληναριακές βλάβες
Ν. Κακλαμάνης 298
2. Κάλιο και άλλες καταστάσεις
Γ. Τσαγγάλης 311
3. Κάλιο και ενδοκρινοπάθειες
Χρ. Μπαντής 326
4. Κάλιο και υπέρταση (αίτια, διάγνωση, θεραπεία)
Π. Σαραφίδης 344

Σχόλια - Παραδείγματα

Γ. Μπαλτόπουλος

Κλινικό φροντιστήριο: Υποκαλιαιμία και υπερκαλιαιμία

Προεδρείο: Χρ. Συργκάνης, Σ. Σπαΐα

1. Υποκαλιαιμία
Αναφορά περιπτώσεων υποκαλιαιμίας και συζήτηση με το ακροατήριο
Σ. Παναγιώτσος, Δ. Γούμενος
2. Υπερκαλιαιμία
Αναφορά περιπτώσεων υπερκαλιαιμίας και συζήτηση με το ακροατήριο
Πλ. Πασαδάκης, Κ. Μαυροματίδης

Χαιρετισμός

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Φθάσαμε στη διοργάνωση του 4^{ου} Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας, το οποίο θα αφορά στο μεταβολισμό του καλίου και θα γίνει στις 24 και 25 Σεπτεμβρίου 2010 στη Μαρώνεια Ροδόπης.

Τη διοργάνωση έχει αναλάβει και φέτος το Νεφρολογικό Τμήμα του Γ.Ν. Κομοτηνής, σε συνεργασία με τη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Γ.Ν. Πτολεμαΐδας. Το επιστημονικό πρόγραμμα περιλαμβάνει πέντε στρογγυλά τραπέζια, όπου θα γίνει σε βάθος αναφορά στο κάλιο και στις διαταραχές του από διακεκριμένους ομιλητές και ένα κλινικό φροντιστήριο όπου τέσσερις σχολιαστές θα παρουσιάζουν περιστατικά με υπο- ή υπερκαλιαιμία και θα γίνει στη συνέχεια ανάλυση και συζήτηση με τη συμμετοχή του ακροατηρίου.

Στόχος μας είναι και πάλι να παρουσιαστεί όσο γίνεται πιο απλά το θέμα μας, να γίνει κατανοητό και να συζητηθεί σε βάθος, ένα ιόν ιδιαίτερα σημαντικό στην καθημερινή κλινική πράξη. Φυσικά είναι περιττό να τονίσουμε ότι το σεμινάριο ενδιαφέρει τους κλινικούς ιατρούς κάθε ειδικότητας (ειδικούς και ειδικευόμενους). Ως οργανωτική επιτροπή θα χαρούμε πολύ να σας δούμε στην όμορφη Μαρώνεια και θα είμαστε εκεί πρόθυμοι να σας εξυπηρετήσουμε.

Σας ευχόμαστε καλή και ευχάριστη διαμονή στην όμορφη και πολυπολιτισμική Ροδόπη και εποικοδομητική συμμετοχή στην επιστημονική μας εκδήλωση.

Με εκτίμηση
Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής

Κ. Μαυροματίδης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γ.Ν. Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Χρ. Κατσίνας

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
Γ.Ν. Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»

Οργάνωση:

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»

Υπό την αιγίδα της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας



Οργανωτική επιτροπή:

Πρόεδροι:

Κ. Μαυροματίδης

Χρ. Κατσίνας

Μέλη:

Τ. Τσίσιος

Ν. Σωτηρακόπουλος

Ε. Καλογιαννίδου

Ν. Καπλάνης

Σ. Ίβκοβιτς

Συγγραφείς - Πρόεδροι - Σχολιαστές

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Αληβάνης Π.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Ρόδου
Αφεντάκης Ν.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών “Γ. Γεννηματάς”
Βαργεμέζης Β.	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Γαβαλά Αλ.	Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Πανεπιστημιακή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών “ΚΑΤ”
Γιαννάτος Ε.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κεφαλονιάς
Γούμενος Δ.	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών
Ελευθεριάδης Θ.	Νεφρολόγος, Κέντρο Αιμοκάθαρσης Σερρών “Medialyse S.A.”
Ζουμπαρίδης Ν.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας
Θώδης Ηλ.	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Κακλαμάνης Ν.	Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Σάμου
Καλαϊτζίδης Ρ.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Συγγραφείς - Πρόεδροι - Σχολιαστές

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Κασιμάτης Ε.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογική Κλινική, Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο"
Κατσίνας Χρ.	Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας "Μποδοσάκειο"
Κατσούδας Σπ.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αθηνών "Αττικόν"
Κοσμαδάκης Γ.	Νεφρολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Μονάδας Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Ρόδου "Helionephro"
Κουτρούμπας Γ.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βόλου "Αχιλλοπούλειο"
Λιάμης Γ.	Λέκτορας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μάνου Ελ.	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης "Παπαγεωργίου"
Μαυροματίδης Κ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής "Σισμανόγλειο"
Μιχαήλ Σπ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Λαϊκό"
Μπαλτόπουλος Γ.	Καθηγητής Εντατικής Νοσηλείας & Πνευμονολογίας Τμήματος Νοσηλευτικής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Συγγραφείς - Πρόεδροι - Σχολιαστές

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Μπαντής Χρ.	Νεφρολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Νεφρολογικού Τμήματος Βιοκλινικής Θεσσαλονίκης
Νικολακάκης Ν.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου
Ντουνούση Ε.	Λέκτορας Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παναγούτσος Στ.	Επικ. Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Παπαδάκης Ι.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Ιπποκράτειο"
Παππάς Κ.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας
Πασαδάκης Πλ.	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Περάκης Κ.	Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου
Πετράς Δ.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Ιπποκράτειο"
Σαραφίδης Π.	Επιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Νεφρολογίας-Υπέρτασης Α' Παθολογικής Κλινικής Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Σιαμόπουλος Κ.Χ.	Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Συγγραφείς - Πρόεδροι - Σχολιαστές

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

Σόμπολος Κ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης “Γ. Παπανικολάου”
Σπαΐα Σ.	Αναπλ. Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος 2 ^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ Θεσσαλονίκης
Σταματιάδης Δ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Σερρών
Συργκάνης Χ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Βόλου “Αχιλλοπούλειο”
Τσαγγάλης Γ.	Νεφρολόγος, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών “Λευκός Σταυρός”
Τσακίρης Δ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης “Παπαγεωργίου”
Τσιρπανλής Γ.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών “Γ. Γεννηματάς”
Φιλντίσης Γ.	Αναπλ. Καθηγητής Εντατικολογίας & Υπερβαρικής Ιατρικής Τμήματος Νοσηλευτικής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Χριστίδου Φ.	Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πολυγύρου

Στρογγυλό τραπέζι I: Φυσιολογία καλίου

Προεδρείο: **B. Βαργεμέζης, X. Κατσίνας**

Φυσιολογία ισοζυγίου του καλίου (εξωγενής πρόσληψη, απορρόφηση, απέκκριση, κατανομή)

Σπ. Κατσούδας

Αντλίες ρύθμισης της ομοιοστασίας του καλίου (νεφρικές και μη)

Γ. Κουτρούμπας

Ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του καλίου

Δ. Πετράς

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη ρύθμιση της ομοιοστασίας του καλίου (δραστικός όγκος, ΟΒΙ, ηλεκτρολύτες, ΩΠ, υποξία)

P. Καλαϊτζίδης

Σχόλια - Παραδείγματα

Γ. Φιλντίσης

Φυσιολογία ισοζυγίου του καλίου

Σπύρος Κατσούδας

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Νεφρολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν»

Κύρια σημεία

- Το K^+ είναι το κύριο ενδοκυττάριο ιόν και είναι απαραίτητο για πολλές κυτταρικές λειτουργίες καθώς και για τη διατήρηση του ηλεκτρικού δυναμικού ηρεμίας των κυττάρων

- Η ποσότητα που πρέπει να προσλαμβάνει ο άνθρωπος με τη διατροφή του και τα επίπεδα K^+ στο πλάσμα αποτελούν αντικείμενο έρευνας (ερευνάται η σχέση του με αρτηριακή υπέρταση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια)

- Όταν το ανθρώπινο είδος εξελίσσονταν γονιδιακά, η πρόσληψη K^+ ήταν αρκετά μεγαλύτερη (έως 10 φορές) απ' αυτή που προσλαμβάνει με τη σύγχρονη διατροφή

- Το K^+ προσλαμβάνεται από τις τροφές συνδεδεμένο κυρίως με κιτρικά και σε μικρότερο ποσοστό με Cl^- και μόνο από τα επεξεργασμένα τρόφιμα

- Η απορρόφηση του K^+ γίνεται από τον γαστρεντερικό σωλήνα σε ποσοστό 85%

- Τα επίπεδα του K^+ στο πλάσμα δεν εκφράζουν την συνολική ποσότητά του στον οργανισμό

- Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την κατανομή του K^+ ανάμεσα στον ενδο- και εξωκυττάριο χώρο, αλλά και τη διατήρηση της αναλογίας 3:2 με το Na^+ είναι η $Na^+-K^+-ATPάση$, οι κατεχολαμίνες, η ινσουλίνη και η ίδια η συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα

- Το K^+ απεκκρίνεται από τον οργανισμό κυρίως με τα ούρα και σε μικρό βαθμό με τα κόπρανα και τον ιδρώτα
- Ενώ ο νεφρός έχει την ικανότητα να απομακρύνει την περίσσεια K^+ σε καταστάσεις υπερβολικής πρόσληψης, δεν έχει την ικανότητα να αναπληρώσει τη συνολική ένδεια K^+ σε καταστάσεις μειωμένης εξωγενούς πρόσληψης
- Το K^+ δεν συνδέεται με πρωτεΐνες και στο σύνολό του απαντά στον οργανισμό σε ιονισμένη μορφή και συνεπώς διηθείται πλήρως στα σπειράματα
- Κυρίαρχο ρόλο στη νεφρική ρύθμιση του K^+ κατέχουν τα βασικά κύτταρα, όπου η έκκρισή του ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες (ροή των υγρών στα σωληνάρια, προσφορά Na^+ στα άπω σωληνάρια, αλδοστερόνη, εξωκυττάριο K^+ και το εξωκυττάριο pH)

1. Εισαγωγή

Το K^+ είναι ένα αναγκαίο ορυκτό και ηλεκτρολύτης. Με τον όρο ηλεκτρολύτης εννοούμε ότι μία ουσία μπορεί να διασπαστεί σε ιόντα (φορτισμένα σωματίδια) μέσα σ' ένα διάλυμα, καθιστώντας το ικανό να επάγει ηλεκτρισμό. Οι λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού εξαρτώνται από τη στενή ρύθμιση των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων συγκεντρώσεων του K^+ . Σχετικά μικρές μεταβολές στην εξωκυττάρια συγκέντρωση του K^+ επηρεάζουν σημαντικά το κλάσμα εξωκυττάριο προς ενδοκυττάριο, με συνέπεια να διαταράσσονται η νευρική αγωγιμότητα, η συστολή των μυών και ο αγγειακός τόνος.

Το K^+ είναι απαραίτητο για πολλές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η σύνθεση γλυκογόνου και πρωτεϊνών και η διατήρηση του δυναμικού

ηρεμίας των κυτταρικών μεμβρανών. Υπο- ή υπερκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσουν σε μυϊκή παράλυση και καρδιακές αρρυθμίες.

Η ολική ποσότητα του K^+ στον οργανισμό ανέρχεται σε 3000-4000 mEq ή 50-55 mEq/kgBΣ. Το 98% της ποσότητάς του απαντάται στον ενδοκυττάριο χώρο, αποτελώντας το κύριο ενδοκυττάριο ιόν, έτσι ενώ η συγκέντρωσή του στο πλάσμα είναι μόλις 4,0-4,5 mEq/L, στον ενδοκυττάριο χώρο η συγκέντρωσή του είναι 140 mEq/L.

2. Εξωγενής πρόσληψη

Η συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα καθώς και στον οργανισμό καθορίζεται συνδυαστικά από την ποσότητα του K^+ που καταναλώνεται (τροφές) και την ποσότητα του K^+ που αποβάλλεται, καθώς ο γαστρεντερικός σωλήνας απορροφά το 85% της διαιτητικής πρόσληψης K^+ και οι νεφροί αποβάλλουν το περισσότερο από το απορροφημένο K^+ .

Το K^+ βρίσκεται τόσο στις επεξεργασμένες όσο και στις μη επεξεργασμένες τροφές. Στις πρώτες βρίσκεται κυρίως συνδεδεμένο με κιτρικά (πρόδρομος ουσία παραγωγής διττανθρακικών- HCO_3^-) και σε μικρότερο βαθμό με φωσφορικά άλατα. Στις επεξεργασμένες τροφές που το K^+ προστίθεται ως συμπλήρωμα, η κύρια μορφή του είναι το KCl (Πίνακας 1).

Τρόφιμο 100 gr	K^+ (mg)
Αγγούρι	160
Αλεύρι, σιτάλευρο	301
Αμύγδαλα	773
Αρακάς μαγειρεμένος	196
Αυγό βραστό	140

Αχλάδια	130
Βερίκοκα φρέσκα	281
Βούτυρο	23
Γάλα σκόνη	1330
Γάλα αγελάδας	144
Ελιές ωμές	34
Ελαιόλαδο	0
Καρπούζι	100
Κάστανα	454
Καφές ρόφημα	36
Κομπόστα βερίκοκο	299
Μπανάνες	370
Ντομάτα ωμή	244
Ορτύκια	320
Πατάτα τηγανιτή	775
Πατατάκια τσιπς	1130
Σόγια, καρποί μαγειρεμένοι	540
Σοκολάτα ξερή	384
Σύκα φρέσκα	1942
Φασόλια	1196
Ψωμί	85
Ψωμί πιτυρούχο	273

Πίνακας 1: Περιεκτικότητα τροφών σε K^+

Το ανθρώπινο είδος εξελίχτηκε από προγόνους οι οποίοι συνήθιζαν να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ακαλλιέργητων τροφών που τους πρόσφεραν μεγάλες ποσότητες K^+ . Κάτω απ' αυτές τις συνθήκες ο ανθρώπινος νεφρός ανέπτυξε την ικανότητα να απεκκρίνει αποτελεσματικά

την περίσσεια K^+ . Πράγματι αυτός απεκκρίνει αποτελεσματικά το K^+ όταν η διαιτητική πρόσληψη είναι υψηλή, τόσο όσο να ανεβάζει έστω και λίγο τη συγκέντρωσή του στον ορό, αλλά δεν καταφέρνει το ίδιο αποτελεσματικά να συγκρατεί το K^+ όταν η διαιτητική πρόσληψη και συνεπώς η συγκέντρωση K^+ στον ορό είναι μειωμένα. Δηλαδή ενώ ο νεφρός που λειτουργεί φυσιολογικά προστατεύει από την υπερκαλιαιμία, λόγω αυξημένης πρόσληψης με τις τροφές, δεν καταφέρνει να προστατέψει τον ανθρώπινο οργανισμό από την υποκαλιαιμία της μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης. Άρα για να μην διαταράσσονται πολλές κυτταρικές λειτουργίες στις οποίες συμμετέχει το K^+ είναι απαραίτητη η εξωγενής πρόσληψή του σε ικανή ποσότητα. Το ποιά είναι αυτή η ποσότητα αποτελεί ζητούμενο προς το παρόν. Κατά μία σύγχρονη εκδοχή η ποσότητα του προσλαμβανομένου K^+ πρέπει να είναι τόση, ώστε να μειώνεται η επίδραση του Na^+ στην πρόκληση αρτηριακής υπέρτασης, καθώς επίσης ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρικών λίθων και οστεοπενίας. Με βάση αυτά τα δεδομένα η ημερήσια πρόσληψη K^+ κρίνεται επαρκής όταν ξεπερνά τα 4,7 gr (120 mEq)/24ωρο για τα ενήλικα άτομα. Όμως σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η εκτιμώμενη ημερήσια πρόσληψη K^+ για όλες τις ηλικιακές ομάδες στις ΗΠΑ κυμαίνεται από 2,8-3,3 gr (72-84 mEq)/24ωρο για τους άνδρες και 2,2-2,6 gr (56-61 mEq)/24ωρο για τις γυναίκες. Παρόμοια επίπεδα πρόσληψης έδειξαν και μελέτες στον Καναδά με μέση πρόσληψη K^+ 3,2-3,4 gr για τους άνδρες και 2,4-2,6 gr για τις γυναίκες.

Η μειωμένη εξωγενής πρόσληψη K^+ οφείλεται στη μοντέρνα Δυτικού τύπου διατροφή, η οποία περιέχει μεγάλες ποσότητες ζωικών προϊόντων. Με την ανάπτυξη της καλλιέργειας, εδώ και 7000 χρόνια, η προϊστορική τροφή του ανθρώπου για την οποία γονιδιακά εξελίχτηκε, που αποτελούνταν από μεγάλες ποσότητες κρέατος (οξεοπαραγωγός τροφή), αλλά και μεγάλες

ποσότητες τροφών πλούσιων σε K^+ , όπως ρίζες, φρούτα και πράσινα είδη, αντικαταστάθηκε από καλλιεργημένες τροφές όπως δημητριακά (σιτάρι, κριθάρι, καλαμπόκι, ρύζι) πολύ φτωχότερες σε K^+ και κитρικά. Αυτό είχε ως συνέπεια εκτός από τη μείωση της πρόσληψης K^+ λόγω χαμηλότερης περιεκτικότητας των τροφών αυτών σε σχέση μ' αυτές που εξελίχτηκε το ανθρώπινο είδος, δηλαδή φρούτα, ρίζες, καρποί, λαχανικά, να έχει πιθανώς διαταραχτεί και η οξεοβασική ισορροπία (OBI). Αυτό συμβαίνει γιατί το K^+ λαμβάνεται με τις μη επεξεργασμένες τροφές συνδεδεμένο με κитρικά άλατα, που στη συνέχεια μεταβολίζονται στον οργανισμό σε HCO_3^- . Δρώντας ως ρυθμιστικός παράγοντας τα HCO_3^- εξουδετερώνουν τα προερχόμενα από τη δίαιτα μη καρβοξυλικά οξέα, όπως το θειικό οξύ που παράγεται από τα αμινοξέα που συνήθως βρίσκονται στο κρέας και άλλες τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε λεύκωμα. Σε περιπτώσεις ανεπαρκούς πρόσληψης HCO_3^- , η εξουδετέρωση των οξέων που λαμβάνονται με τη δίαιτα γίνεται από το ρυθμιστικό σύστημα της θεμέλιας ουσίας των οστών, με αποτέλεσμα αυτά να απομεταλλώνονται. Η περίσσεια οξέος τιτλοποιείται στα οστά και οδηγεί σε αυξημένη αποβολή Ca^{2+} και μειωμένη απέκκριση κитικών με τα ούρα. Οι κλινικές συνέπειες περιλαμβάνουν ήπια μεταβολική οξέωση (MO), αυξημένη απομετάλλωση των οστών και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικών λίθων. Στα επεξεργασμένα τρόφιμα στα οποία το K^+ προστίθεται και στα συμπληρώματα διατροφής, το συνδεδεμένο ανιόν είναι τυπικά το Cl^- , το οποίο φυσικά δεν δρα ως ρυθμιστικός παράγοντας. Από τα παραπάνω φαίνεται γιατί η πρόσληψη K^+ κρίνεται επαρκής όταν προλαμβάνει την εκδήλωση οστεοπενίας και νεφρολιθίασης. Γενικά επειδή είναι αδύνατο να διαχωριστούν οι επιπτώσεις της ανεπαρκούς πρόσληψης του K^+ απ' αυτές του συνοδού ανιόντος, όπως στην περίπτωση της MO, η μελέτη της επαρκούς πρόσληψης K^+ στηρίζεται σε έμμεσα συμπεράσματα.

Λ.χ. η εξουδετέρωση από τα οστά της οξύτητας που προέρχεται από τη διατροφή μπορεί να θεωρηθεί ως μία «βιολογική ανταλλαγή». Με κόστος την απομετάλλωση των οστών, η αρτηριακή τιμή του pH και η συγκέντρωση HCO_3^- στο πλάσμα είναι ελαφρώς μόνο μειωμένες κατά την οξεοπαραγωγό διατροφή, όπως είναι η Δυτικού τύπου και σε τιμές εντός των «φυσιολογικών ορίων». Αυτές όμως οι κατώτερες φυσιολογικές τιμές στην πραγματικότητα αντικατοπτρίζουν μία χρόνια ήπια ΜΟ.

3. Απορρόφηση

Το K^+ απορροφάται σε ποσοστό 85% από τον εντερικό σωλήνα και ιδιαίτερα από την νήστιδα, τον ειλεό και το κόλον. Ένας αριθμός διατροφικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων διαιτητικών ινών και Na^+ , μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση και το ισοζύγιο του K^+ . Οι επιπτώσεις της αυξημένης πρόσληψης ινών σιταριού στην απώλεια K^+ δια των κοπράνων εξετάστηκαν σε 6 υγιείς άνδρες, 21-25 ετών, που κατανάλωναν 45 gr/24ωρο ινών σιταριού για 3 εβδομάδες με προηγούμενη μέση πρόσληψη 17 gr/24ωρο. Η πρόσληψη K^+ διατηρήθηκε σταθερή στο 3,1 gr (80 mEq)/24ωρο. Το βάρος των κοπράνων αυξήθηκε σημαντικά από περίπου 79 gr/24ωρο σε περίπου 228 gr/24ωρο, όταν αυξήθηκε η πρόσληψη φυτικών ινών. Η απώλεια K^+ δια των κοπράνων, επίσης, αυξήθηκε σημαντικά από 0,3 gr σε 1,1 gr (8,6 έως 28,5 mEq)/24ωρο.

Το επίπεδο της πρόσληψης Na^+ , δε φαίνεται να επηρεάζει την απέκκριση του K^+ , εκτός εάν τα επίπεδα πρόσληψης Na^+ είναι πάνω 6,9 gr (300 mEq)/24ωρο. Κατά τη διαιτητική πρόσληψη Na^+ μεγαλύτερη από 6,9 gr (300 mEq)/24ωρο, παρατηρήθηκε καθαρή απώλεια K^+ με τα ούρα που υπερέβαινε τη διαιτητική πρόσληψη, τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των 3

24ώρων, αυτής της μελέτης. Αντίθετα η ισορροπία του K^+ δεν επηρεάζεται από τη μειωμένη πρόσληψη Na^+ και η απέκκρισή του είναι ανάλογη της διαιτητικής πρόσληψης.

Επειδή η απέκκριση K^+ αντικατοπτρίζει τη διαιτητική πρόσληψη και απορρόφησή του, μελετήθηκαν σε 6 νεαρούς υγιείς άνδρες τα αποτελέσματα δύο διαφορετικών επιπέδων πρόσληψης K^+ (3,1 gr [80 mEq]/24ωρο και 11,7 gr [300 mEq]/24ωρο). Μετά από 18 24ωρα σε δίαιτα υψηλή σε K^+ η απέκκριση K^+ με τα ούρα αυξήθηκε από 2,0 σε 9,1 gr (50 σε 233 mEq)/24ωρο. Σε μία ξεχωριστή μελέτη μετρήθηκε η απώλεια K^+ από τα κόπρανα, η οποία κυμάνθηκε από 0,11 σε 0,85 gr (2,8-22 mEq)/24ωρο για μία πρόσληψη K^+ 2,6-2,9 gr (66-74 mEq)/24ωρο. Το K^+ μπορεί να αποβληθεί και με τον ιδρώτα. Κάτω από εξωτερικές συνθήκες όπου η παραγωγή ιδρώτα ήταν μηδαμινή η αποβολή K^+ κυμάνθηκε από 2,3-6 mEq (90-626 mg/L).

Συμπερασματικά: Μία τυπική Δυτική διατροφή, η οποία σχετίζεται με επίπεδα K^+ πλάσματος λίγο πάνω από 3,5 mEq/L θα πρέπει να θεωρείται ανεπαρκής αν δεν είναι σε θέση να προλάβει την εμφάνιση συγκεκριμένων χρόνιων διαταραχών, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η νατριοευαισθησία, η νεφρολιθίαση, η οστεοπόρωση και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Επειδή τα επίπεδα K^+ καθώς και άλλων ηλεκτρολυτών στο πλάσμα ρυθμίζονται, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, από πολλούς παράγοντες, τιμές K^+ πλάσματος εντός των φυσιολογικών ορίων δεν αντικατοπτρίζουν απαραίτητα την επαρκή πρόσληψη του ιόντος και οι τιμές του μπορεί να παραμένουν φυσιολογικές παρά τις μεγάλες διακυμάνσεις στη διαιτητική πρόσληψη.

4. Κατανομή

Το K^+ μετά την απορρόφηση του από τον γαστρεντερικό σωλήνα κατανέμεται στον ενδο- και εξωκυττάριο χώρο. Η συνολική του ποσότητα στον οργανισμό ενός ενήλικα ανέρχεται σε 3000-4000 mEq (50-55 mEq/kgBΣ) και βρίσκεται κατά 98% στον ενδοκυττάριο χώρο. Όπως φαίνεται στον πίνακα 2 η μεγαλύτερη ποσότητα K^+ βρίσκεται στο μυϊκό ιστό. Μόνο το 1-2% του K^+ βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο σε αντίθεση με το Na^+ που είναι κυρίως εξωκυττάριο ιόν (Πίνακας 2). Η διατήρηση των δύο ιόντων σε διαφορετικούς χώρους κατανομής επιτυγχάνεται με τη λειτουργία της $Na^+-K^+-ATPάσης$, η οποία για κάθε 3 Na^+ που βγάζει από το κύτταρο εισάγει 2 K^+ . Αυτή η σχέση 3:2 είναι κρίσιμη για τη διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας των κυτταρικών μεμβρανών και τη φυσιολογική νευρική αγωγιμότητα και μυϊκή σύσπαση.

Όργανα και χώροι	mEq K^+
Μύες	2650
Ήπαρ	250
Οστά	300
Ερυθρά	35
Πλάσμα	15
Εξωκυττάριο υγρό	65
Ενδοκυττάριο υγρό	3435

Πίνακας 2: Κατανομή του ολικού K^+ του οργανισμού σε όργανα και χώρους

4.1. Παράγοντες που ρυθμίζουν την κατανομή του K^+

Οι κύριοι παράγοντες που ρυθμίζουν την κατανομή του K^+ φαίνονται στον πίνακα 3. Απ' αυτούς σημαντικότεροι είναι η $Na^+-K^+-ATPάση$ και η ίδια η συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα. Με τη σειρά της η δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$, επηρεάζεται από άλλους παράγοντες, όπως η ισορροπία K^+ , οι κατεχολαμίνες και η ινσουλίνη. Επίσης σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση διαταραχών της συγκέντρωσης του K^+ στο πλάσμα παίζει το κατά πόσο η επίδραση ενός παράγοντα πάνω στην αντλία είναι οξεία ή χρόνια. Λ.χ. σε οξεία μερική αναστολή της λειτουργίας της αντλίας από χορήγηση δακτυλίτιδας μπορεί να προκληθεί θανατηφόρος υπερκαλιαιμία, αντίθετα χρόνια μερική αναστολή της αντλίας από καρδιακή ανεπάρκεια δεν οδηγεί σε υπερκαλιαιμία, επειδή το K^+ που εξέρχεται από τα κύτταρα έχει το χρόνο, υπό συνθήκες φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, να αποβληθεί δια των ούρων. Σε ασθενείς όμως με ΧΝΑ η ίδια διαταραχή μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία. Η αιφνίδια και μαζική αύξηση του K^+ του πλάσματος διεγείρει την είσοδό του στα κύτταρα, ώστε να διατηρηθεί φυσιολογική η τιμή στο πλάσμα και εντός 6-8 ωρών να αποβληθεί η περίσσεια του K^+ από τα ούρα.

Φυσιολογικοί	Παθολογικοί
Αντλία της $Na^+-K^+-ATPάσης$	Χρόνια νοσήματα
Κατεχολαμίνες	Διαταραχές OBI
Ινσουλίνη	Υπερωσμωτικότητα
Συγκέντρωση K^+ στο πλάσμα	Ρυθμός κυτταρικής καταστροφής

Άσκηση	Υπεργλυκαιμία
Αλδοστερόνη	Φάρμακα
Εξωκυττάριο pH	

Πίνακας 3: Παράγοντες που επηρεάζουν την κατανομή του K^+

4.1.1. Κατεχολαμίνες

Οι κατεχολαμίνες επηρεάζουν την εσωτερική κατανομή του K^+ με τους α_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς να εμποδίζουν την είσοδό του στα κύτταρα και τους β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς να ευνοούν την είσοδο του στα κύτταρα. Η ρύθμιση της συγκέντρωσης του K^+ στο πλάσμα, διαμέσου των κατεχολαμινών, φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το φορτίο του προσλαμβανομένου K^+ , αφού σε περιπτώσεις φόρτισης με K^+ δεν παρατηρείται παράλληλη αύξηση των κατεχολαμινών. Αν και ο μηχανισμός δράσης των κατεχολαμινών δεν έχει διευκρινιστεί, πιστεύεται ότι η β_2 -αδρενεργικοί διεγέρτες προάγουν την είσοδο του K^+ στα κύτταρα με δύο τρόπους. Πρώτον με την επίδρασή τους πάνω στην $Na^+-K^+-ATPάση$ και δεύτερον με έμμεσο τρόπο προκαλώντας γλυκογονόλυση, με συνέπεια την εκδήλωση υπεργλυκαιμίας και την έκκριση από το πάγκρεας ινσουλίνης. Η ινσουλίνη ενδέχεται να εκκρίνεται και με απευθείας δράση των β_2 -αδρενεργικών διεγερτών στα κύτταρα του παγκρέατος. Ανεξαρτήτως τρόπου δράσης, το τελικό αποτέλεσμα επιτυγχάνει την είσοδο K^+ στα κύτταρα και μείωση των επιπέδων του στο πλάσμα, ακόμα και μέχρι εμφάνιση υποκαλιαιμίας. Κλινικό παράδειγμα των παραπάνω είναι η υπερκαλιαιμία που μπορεί να εμφανίσουν για συγκεκριμένη ποσότητα χορηγούμενου K^+ ,

άτομα που λαμβάνουν β_2 -αποκλειστές (λ.χ. προπρανολόλη) σε σχέση με άτομα που δεν λαμβάνουν.

Σε καταστάσεις υπερέκκρισης κατεχολαμινών όπως το στρες (λ.χ. από ισχαιμία μυοκαρδίου) η χορήγηση εξωγενώς β_2 -διεγερτών (αλμπουτερόλη για βρογχικό άσθμα) προκαλεί πτώση του επιπέδου του K^+ στο πλάσμα κατά 0,5-0,6 mEq/L. Ο πιθανός μηχανισμός είναι ότι η β_2 -διέγερση προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάριου cAMP και συνεπώς αύξηση της έκφρασης της Na^+-K^+ -ATPάσης. Η συνδυαστική δράση των προαναφερθέντων μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη θνητότητα που εμφανίζουν ασθενείς με οξεία ισχαιμία των στεφανιαίων αγγείων, όταν συνυπάρχει υπέρταση, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και λήψη διουρητικών που μπορεί να έχουν ήδη προκαλέσει υποκαλιαιμία.

Οι α -αδρενεργικοί διεγέρτες βγάζουν το K^+ από τα κύτταρα και μειώνουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η εμφάνιση, διατήρηση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας υπερκαλιαιμίας.

4.1.2. Ινσουλίνη

Ήδη έχει αναφερθεί η σημασία της δράσης της ινσουλίνης στη μετακίνηση του K^+ . Συγκεκριμένα αυξάνει την είσοδο του K^+ στα κύτταρα, κυρίως τα ηπατικά και τα μυϊκά, με μηχανισμό που ακόμη δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητος της δράσης της στη μεταφορά της γλυκόζης. Ενδέχεται η δράση της να ασκείται διαμέσου δύο αντλιών, της Na^+-H^+ -ATPάσης που δημιουργεί αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο στον ενδοκυττάριο χώρο και τη διέγερση της Na^+-K^+ -ATPάσης.

Η συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα και η έκκριση ινσουλίνης είναι πιθανό να συνδέονται με μηχανισμό αλληλορρύθμισης. Έχει δειχτεί

πειραματικά ότι αυξήσεις στην τιμή του K^+ πλάσματος, μετά φόρτιση με K^+ , κατά 1 mEq/L αύξησαν τη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα. Μικρότερες μεταβολές στη συγκέντρωση του K^+ όμως (0,3-0,7 mEq/L) δεν συνοδεύτηκαν από αύξηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης πλάσματος. Κατά μία ερμηνεία, υπάρχει αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης αλλά επειδή αυτή γίνεται στο πυλαίο σύστημα, η αύξηση της ηπατικής πρόσληψης K^+ , δεν συνδυάζεται με αύξηση της ινσουλίνης στο περιφερικό αίμα.

Η ταχεία δράση της ινσουλίνης πάνω στη μετακίνηση του K^+ ενδοκυττάρια, είναι χρήσιμη στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, δίνοντας είτε γλυκόζη που θα διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης είτε ινсуλίνη, κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς που δεν μπορούν να την εκκρίνουν. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι αυτή η ευεργετική δράση της ινσουλίνης πάνω στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας διαρκεί μόνο λίγες ώρες και κατόπιν το K^+ τείνει να μετακινηθεί πάλι προς τον εξωκυττάριο χώρο κάτω από την επίδραση διάφορων παραγόντων, όπως η ίδια η συγκέντρωση K^+ , η ΜΟ κ.ά.

4.1.3. Συγκέντρωση του καλίου στο πλάσμα

Το μπλοκάρισμα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και η ανεπάρκεια της ινσουλίνης έχουν μερική μόνο επίδραση πάνω στη μετακίνηση του K^+ και δεν αποκλείουν πλήρως την μετακίνησή του προς τον ενδοκυττάριο χώρο. Δύο κλινικές καταστάσεις συνηγορούν υπέρ αυτής της εκδοχής. Μετά από φόρτιση με K^+ και την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας, αυτό εισέρχεται στα κύτταρα πιθανόν με παθητικό μηχανισμό και μειώνεται ο βαθμός υπερκαλιαιμίας. Επίσης σε απώλεια K^+ από τον γαστρεντερικό σωλήνα, μετά την αρχική πτώση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα, υπάρχει έξοδος K^+ από τα κύτταρα και μερική αντιρρόπηση του βαθμού

της υποκαλιαιμίας.

Κατά κανόνα τα επίπεδα K^+ του πλάσματος είναι σε στενή συνάρτηση με το συνολικό ποσό K^+ του οργανισμού. Η συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα αυξάνει όταν αυξάνει η κατακράτηση ή πρόσληψή του και ελαττώνεται όταν υπάρχουν απώλειές του. Εξαίρεση σ' αυτόν τον κανόνα αποτελούν τα χρόνια νοσήματα που ελαττώνουν τη δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$, η άσκηση, οι μεταβολές του εξωκυττάριου pH, ο ρυθμός κυτταρικής καταστροφής ή σύνθεσης και η αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Σ' αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να γίνει ανακατανομή του K^+ μεταξύ ενδο- και εξωκυττάριου χώρου και πρόκληση υπο- ή υπερκαλιαιμίας χωρίς να έχει μεταβληθεί η συνολική ποσότητα K^+ του οργανισμού.

4.1.4. Άσκηση

Η μυϊκή άσκηση προκαλεί αύξηση του K^+ του πλάσματος. Δύο είναι οι πιθανοί μηχανισμοί. Πρώτον η καθυστέρηση επαναπρόσληψης του K^+ , που έχει εξέλθει από τα κύτταρα, διαμέσου της $Na^+-K^+-ATPάσης$ και δεύτερον το άνοιγμα των διαύλων K^+ που προκαλεί η πτώση του ATP και η έξοδος του K^+ στο πλάσμα. Η τοπική υπερκαλιαιμία ίσως προκαλείται για να βελτιωθεί η παροχή αίματος στους μύες, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι η υπερκαλιαιμία προκαλεί αγγειοδιαστολή.

Η προκαλούμενη από την άσκηση υπερκαλιαιμία εξαρτάται και από τη βαρύτητα της άσκησης. Συνήθως δεν ξεπερνά σε βαριά άσκηση τα 2 mEq/L και η διάρκειά της είναι μόνο μερικών λεπτών και ακολουθείται από ήπια υποκαλιαιμία, εκτός από τις περιπτώσεις ατόμων που λαμβάνουν β-αναστολείς, όποτε η υπερκαλιαιμία είναι βαρύτερη και μπορεί να φτάσει και τα 4 mEq/L.

4.1.5. Διαταραχές της OBI

Οι μεταβολές της OBI παίζουν σημαντικό ρόλο στη συγκέντρωση του K^+ του πλάσματος. Κατά τη ΜΟ, ιδίως αυτή που δεν οφείλεται σε συσσώρευση οργανικών οξέων αλλά σε μειωμένη αποβολή H^+ , όπως στη ΧΝΑ, 60% από τα H^+ εξουδετερώνονται ενδοκυττάρια. Επειδή το κύριο εξωκυττάριο ανιόν, το Cl^- , δεν διέρχεται τις κυτταρικές μεμβράνες, απαιτείται μετακίνηση K^+ και Na^+ από τον ενδοκυττάριο χώρο στον εξωκυττάριο, προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα. Έχει βρεθεί ότι για κάθε πτώση του pH του αίματος κατά 0,1 υπάρχει αύξηση της συγκέντρωσης του K^+ του πλάσματος κατά 0,2-1,7 mEq/L. Αυτή η μεγάλη απόκλιση στην τιμή της υπερκαλιαιμίας οφείλεται προφανώς και σ' άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την ομοιόσταση του K^+ . Για παράδειγμα στη ΜΟ που προκαλείται από γαστρεντερίτιδα ή σε περιπτώσεις νεφροσκληρωτικής οξέωσης, συνυπάρχει μεγάλη απώλεια K^+ , με αποτέλεσμα το προκύπτον αρνητικό ισοζύγιο K^+ να οδηγεί ακόμα και σε υποκαλιαιμία.

Στη γαλακτική οξέωση και την κετοξέωση (οξέωση από οργανικά οξέα), η σχέση μεταξύ βαθμού οξέωσης και κατανομής του K^+ δεν είναι προβλέψιμη και κάθε πτώση του pH δε συνοδεύεται απαραίτητα από αύξηση του K^+ του πλάσματος. Δύο είναι οι πιθανές εξηγήσεις για το φαινόμενο αυτό. Πρώτον ότι τα οργανικά οξέα διέρχονται τις κυτταρικές μεμβράνες (σε αντίθεση με το Cl^- που δεν τις διαπερνά) μαζί με τα H^+ και εξουδετερώνονται ενδοκυττάρια, συνεπώς δεν υπάρχει ανάγκη εξόδου του K^+ από τα κύτταρα και δεύτερον, ότι τα οργανικά ανιόντα μπορεί να χρησιμεύουν ως υπόστρωμα για την παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η ινσουλίνη που παράγεται οδηγεί το K^+ μέσα στα κύτταρα εξισορροπώντας την έξοδό του, που προκλήθηκε από τη ΜΟ. Οι παραπάνω εξηγήσεις όμως, δεν είναι δυνατό να καλύψουν την περίπτωση της διαβητικής κετοξέωσης,

όπου συνυπάρχει αδυναμία έκκρισης ινσουλίνης και τις καταστάσεις αναπνευστικής οξέωσης, που δεν συνοδεύονται από σημαντικές αλλαγές στην τιμή του K^+ πλάσματος.

Η μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) δεν επηρεάζει σημαντικά τη συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα. Η έξοδος των H^+ από το κύτταρο προς εξουδετέρωση της ΜΑ δεν συνοδεύεται από αντίστοιχα μεγάλη είσοδο K^+ στα κύτταρα. Η αλκάλωση αυξάνει την έκκριση K^+ άμεσα διαμέσου της διέγερσης της $Na^+-K^+-ATPάσης$ και της αύξησης της διαβατότητας της αυλικής μεμβράνης στο K^+ . Το τελευταίο επιτυγχάνεται αυξάνοντας τον αριθμό και το χρόνο που παραμένουν ανοικτοί οι δίαυλοι K^+ . Επίσης έμμεσα η ΜΑ μπορεί να αυξήσει την έκκριση K^+ , αυξάνοντας την ροή υγρού στο σωληνάριο και μειώνοντας τη συγκέντρωση Cl^- σ' αυτό.

Στην οξεία αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση, η μεταβολή της συγκέντρωσης HCO_3^- στο πλάσμα είναι μικρή και συνεπώς δεν υπάρχει σημαντική μετακίνηση K^+ .

4.1.6. Υπερωσμωτικότητα

Για κάθε 10 mosmol/kg αύξησης της δραστηκής ωσμωτικότητας του πλάσματος, υπάρχει αύξηση του K^+ του πλάσματος κατά 0,4-0,8 mEq/L. Δύο παράγοντες πιθανώς ευθύνονται για την παρατηρούμενη στις περιπτώσεις αυτές υπερκαλιαιμία. Πρώτον η απώλεια H_2O αυξάνει τη συγκέντρωση του K^+ στα κύτταρα και δημιουργείται κλίση για παθητική έξοδο του απ' αυτά διαμέσου των διαύλων K^+ και δεύτερον η μεγάλη έξοδος H_2O από τα κύτταρα συμπαρασύρει και K^+ . Τυπικό παράδειγμα τέτοιας περίπτωσης είναι η υπερκαλιαιμία που συνοδεύει την υπεργλυκαιμία του σακχαρώδη διαβήτη.

4.1.7. Ρυθμός κυτταρικής καταστροφής και σύνθεσης

Σε κάθε περίπτωση κυτταρικής καταστροφής, όπως σε τραύμα ή λύση όγκου, το K^+ που απελευθερώνεται από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο μετά τη διάσπαση των μεμβρανών τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπερκαλιαιμία. Αντίθετα αυξημένη κυτταρική σύνθεση, που συνεπάγεται είσοδο K^+ στα κύτταρα, όπως συμβαίνει λ.χ. στη θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας με βιταμίνη B_{12} , μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική υποκαλιαιμία.

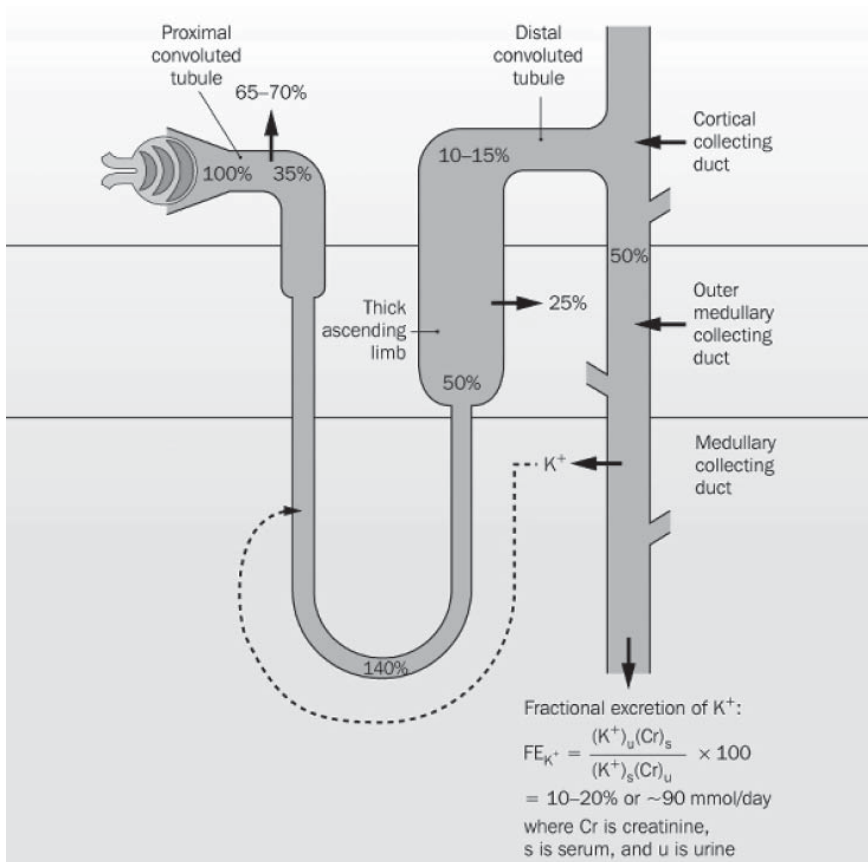
5. Απέκκριση

Το K^+ απεκκρίνεται από τον οργανισμό με τα ούρα κυρίως και σε μικρό βαθμό με τα κόπρανα (5-10 mEq) και τον ιδρώτα (0-10 mEq).

5.1. Νεφρική ρύθμιση της έκκρισης K^+

Το K^+ δεν συνδέεται με πρωτεΐνες και στο σύνολό του απαντά στον οργανισμό σε ιονισμένη μορφή και συνεπώς διηθείται πλήρως στα σπειράματα. Το 65-70% από το διηθούμενο K^+ επανααρροφάται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και η λειτουργία αυτή είναι σταθερή και δεν εξαρτάται από τις μεταβολές στη διαιτητική πρόσληψη του. Ακολούθως το K^+ εκκρίνεται στο κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και επανααρροφάται στο ανιόν σκέλος της, διαμέσου του συµμεταφορέα $Na^+-K^+-2Cl^-$. Αυτή η επαναρρόφηση του K^+ μπορεί να αντιστραφεί με τη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης ή τη χορήγηση μεγάλου φορτίου K^+ . Ωστόσο το μεγαλύτερο ποσοστό απέκκρισης του K^+ , λαμβάνει χώρα στα άπω εσπειραμένα και στα

αθροιστικά σωληνάρια. Η διπλή λειτουργία έκκρισης και απορρόφησης K^+ μέσα στην αγκύλη του Henle ονομάζεται «μυελική επανακυκλοφορία» και ο λόγος που αυτή συμβαίνει δεν έχει διευκρινιστεί. Ίσως η συσσώρευση K^+ στο διάμεσο χώρο να προάγει την αποβολή K^+ μειώνοντας παράλληλα την παθητική διαφυγή του εκτός του αυλού των αθροιστικών σωληναρίων (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Νεφρική ρύθμιση του K^+

Κυρίαρχο ρόλο στη μεταφορά του K^+ στα αθροιστικά σωληνάρια κατέχουν τα βασικά ή θεμέλια κύτταρα. Το K^+ εισέρχεται στα βασικά

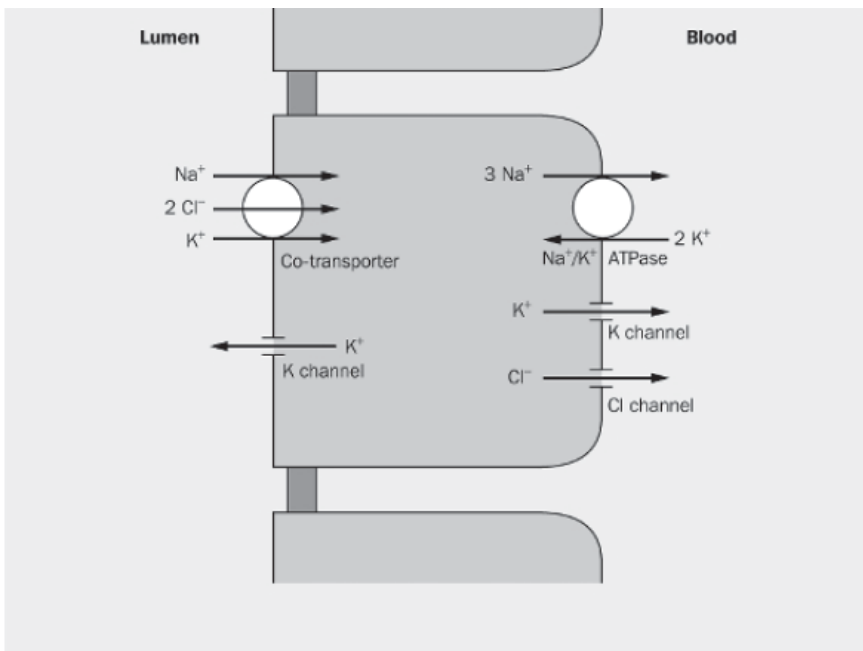
κύτταρα διαμέσου της βασικοπλάγιας μεμβράνης με τη βοήθεια της Na^+ - K^+ -ATPάσης. Ακολούθως εκκρίνεται στον αυλό διαμέσου των διαύλων K^+ , με κινητήρια δύναμη την ηλεκτροχημική διαφορά συγκέντρωσης. Το τελευταίο βήμα της μετακίνησης του K^+ γίνεται παθητικά και ρυθμίζεται από τους παράγοντες εκείνους που καθορίζουν την παθητική μεταφορά ουσιών, όπως η διαφορά συγκέντρωσης κατά μήκος της αυλικής μεμβράνης, η ηλεκτροχημική διαφορά δυναμικού, η οποία δημιουργείται πρωτοπαθώς από την επαναρρόφηση Na^+ από τους διαύλους Na^+ της αυλικής μεμβράνης και τέλος την διαπερατότητα της αυλικής μεμβράνης για το K^+ , που στην ουσία εκφράζει τον αριθμό των ανοικτών διαύλων K^+ .

Η έκκριση του K^+ από τα βασικά κύτταρα ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες. Κατά σειρά σπουδαιότητας αυτοί είναι η ροή του διηθήματος και η προσφορά Na^+ στα άπω σωληνάρια, η αλδοστερόνη, το εξωκυττάριο K^+ και το εξωκυττάριο pH.

Η μεγάλη παροχή διηθήματος στα άπω σωληνάρια, μειώνει τη συγκέντρωση του K^+ μέσα σ' αυτά, λόγω αραίωσης και έτσι δημιουργείται αυξημένη διαφορά συγκέντρωσης που προάγει την έκκριση K^+ . Επιπλέον η παροχή διηθήματος επηρεάζει ευθέως την έκκριση K^+ μεταβάλλοντας τη δραστηριότητα των διαύλων K^+ . Αντίθετα σε περιπτώσεις μειωμένης παροχής διηθήματος, όπως στην προνεφρική αζωθαιμία ή την απόφραξη, η αποβολή του K^+ μειώνεται και μπορεί να προκληθεί υπερκαλιαιμία.

Η αυξημένη παροχή διηθήματος στα άπω σωληνάρια κατά κανόνα συνοδεύεται και από αυξημένη παροχή Na^+ σ' αυτά. Η αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια με τη σειρά της προάγει την έκκριση K^+ διαμέσου δύο ταυτόχρονων διαδικασιών. Η είσοδος Na^+ στα κύτταρα διαμέσου των διαύλων της αυλικής μεμβράνης καθιστά τον αυλό ηλεκτραρνητικό και ευνοεί τη διαφορά δυναμικού και συνεπώς τη μετακίνηση K^+ από το κύτταρο στον αυλό. Κατόπιν η μεταφορά του Na^+ έξω

από το κύτταρο με τη βοήθεια της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ τροφοδοτεί συνεχώς το κύτταρο με K^+ προσφέροντας το προς αποβολή. Σ' αυτή ακριβώς τη διαδικασία επεμβαίνουν τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, μειώνοντας άμεσα ή έμμεσα αυτές τις κινητήριες δυνάμεις (Εικόνα 2).

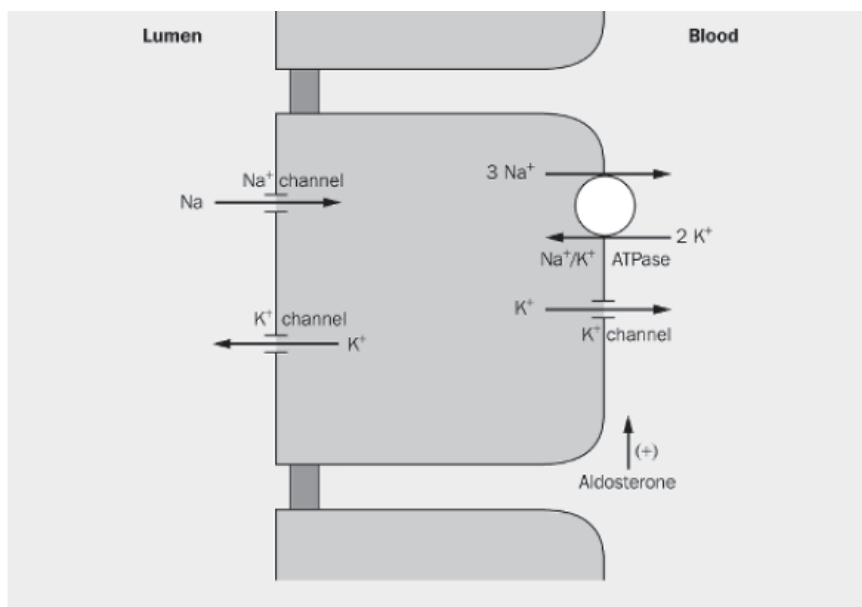


Εικόνα 2: Μηχανισμοί επαναρρόφησης και έκκρισης K^+ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle

Η αλδοστερόνη παίζει βασικό ρόλο στην ομοιοστασία του K^+ , επειδή αυξάνει την έκκρισή του από τα βασικά κύτταρα των άπω αθροιστικών σωληναρίων. Η αύξηση της συγκέντρωσης του K^+ πλάσματος και η μείωση του εξωκυττάριου όγκου είναι τα κύρια ερεθίσματα που διεγείρουν την έκκριση αλδοστερόνης. Έχει βρεθεί ότι αύξηση του K^+ του πλάσματος κατά $0,1\text{-}0,2 \text{ mEq/L}$, προκαλεί σημαντική αύξηση της στάθμης της αλδοστερόνης στον ορό. Αντίθετα μείωση της συγκέντρωσης του K^+ προκαλεί μείωση της

έκκρισης της ορμόνης, ελαχιστοποιώντας έτσι την απώλειά του δια των ούρων. Η αλδοστερόνη διεγείρει τις διεργασίες έκκρισης K^+ από τα νεφρικά σωληνάρια σ' όλα τα τμήματα. Αυτό το επιτυγχάνει αυξάνοντας τον αριθμό των ανοικτών διαύλων K^+ και Na^+ στην αυλική μεμβράνη, καθώς επίσης και τη δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$. Με τη διέγερση για συνεχή επαναρρόφηση Na^+ καθιστά τον αυλό των σωληναρίων ηλεκτραρνητικό και μεταφέροντας το Na^+ συνεχώς έξω από τα κύτταρα με την $Na^+-K^+-ATPάση$ προάγει τη παράλληλη είσοδο K^+ σ' αυτά.

Τα αθροιστικά σωληνάρια συμβάλλουν στην επαναρρόφηση K^+ διαμέσου της λειτουργίας των εμβόλιμων κυττάρων. Αυτά επαναρροφούν K^+ με τη βοήθεια της $H^+-K^+-ATPάσης$, η οποία απεκκρίνει ενεργητικά H^+ στο διήθημα του αυλού, με αντάλλαγμα την επαναρρόφηση K^+ . Αυτός ο μηχανισμός επιτρέπει τη μείωση της αποβολής K^+ δια των ούρων σε καταστάσεις βαριάς υποκαλιαιμίας (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Έκκριση K^+ στα βασικά κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων

Στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ομοιόσταση του K^+ διατηρείται στα φυσιολογικά όρια μέχρι να μειωθεί σημαντικά η σπειραματική διήθηση. Αυτό γίνεται επειδή αυξάνει η ανά νεφρώνα ικανότητα αποβολής K^+ . Επίσης αυξάνει και το ποσοστό αποβολής K^+ από τον εντερικό σωλήνα. Ωστόσο οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, παρουσιάζουν μεγάλη δυσκολία στο να διαχειριστούν μία οξεία φόρτιση με K^+ , παρότι με άγνωστους προσαρμοστικούς μηχανισμούς εμφανίζουν αυξημένη αντοχή στην υπερκαλιαιμία.

6. Βιβλιογραφία

1. Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE, Merriam RL, Morris RC Jr. Estimation of the net acid load of the diet ancestral preagricultural Homo sapiens and their hominid ancestors. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1308-1316.
2. Young DB, McCabe RD. Endocrine control of potassium balance. In: Fray JCS, Goodman HM, eds. *Handbook of physiology, Section 7, The Endocrine System*. New York, Oxford University Press, 2000; p.p. 306-330.
3. Young DB. *Role of potassium in preventive cardiovascular medicine*. Boston, Kluwer Academic Publishers, 2001.
4. New SA, Robins SP, Campbell MK, et al. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: Further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 142-151.
5. Morris RC Jr, Frassetto LA, Schmidlin O, Forman A, Sebastian A. Expression of osteoporosis as determined by diet-disordered electrolyte

and acid-base metabolism. In: Burckhardt PB, Dawson-Hughes B, Heaney RP, eds. Nutritional aspects of osteoporosis. San Diego, Academic Press, 2001; p.p. 357-378.

6. Mullen JT, O'Connor DT. Potassium effects on blood pressure: Is the conjugate anion important? *J Hum Hypertens* 1990; 4: 589-596.

7. Morris RC Jr, Schmidlin O, Tanaka M, Forman A, Frassetto L, Sebastian A. Differing effects of supplemental KCl and KHCO_3 : Pathophysiological and clinical implications. *Semin Nephrol* 1999; 19: 487-493.

8. Pak CY, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. *J Urol* 2002; 168: 31-34.

9. Sullivan JM, Ratts TE, Taylor JC, et al. Hemodynamic effects of dietary sodium in man. *Hypertension* 1980; 2: 506-514.

10. Luft FC, Weinberger MH, Grim CE. Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans. *Am J Med* 1982; 72: 726-736.

11. Cummings JH, Hill MJ, Jenkins DJA, Pearson JR, Wiggins HS. Changes in fecal composition and colonic function due to cereal fiber. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1468-1473.

12. Hene RJ, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Adaptation to chronic potassium loading in normal man. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12: 165-172.

13. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, et al. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 786-793.

14. Giebisch G. Renal potassium channels: Function, regulation and structure. *Kidney Int* 2001; 60: 436-445.

15. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet* 1998; 352: 135-140.

16. O'Neil RG. Aldosterone regulation of sodium and potassium transport in the cortical collecting duct. *Semin Nephrol* 1990; 10: 365-374.
17. Papadakis MA, Wexman MP, Fraser C, Sedlacek SM. Hyperkalemia complicating digoxin toxicity in a patient with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 64.
18. Montoliu J, Lens XM, Revert L. Potassium Lowering effect of albuterol for hyperkalemia in renal failure. *Arch Intern Med* 1987; 147: 713.
19. Weiner D, Linas S, Wingo C. Disorders of potassium metabolism. In: Johnson R, Feehally J (Eds). *Comprehensive clinical nephrology*, 2nd edition, Mosby 2003; p.p. 109-121.
20. Rose BD, Post TW. In: *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th edition, McGraw Hill 2001; p.p. 372-402.
21. Ζηρογιάννης ΠΝ, Σακκά Ελ, Μαυροματίδης Κ. Στο: Κλινική νεφρολογία. Ζηρογιάννης ΠΝ, Πιερίδης Α, Διαμαντόπουλος Α (eds). Ιατρικές εκδόσεις Τεχνόγραμμα 2005; σελ: 620-645.

Αντλίες ρύθμισης της ομοιοστασίας του καλίου (νεφρικές και μη)

Γεώργιος Χ. Κουτρούμπας

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Νεφρολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

Κύρια σημεία

- Οι κυριότερες αντλίες ρύθμισης της ομοιοστασίας του K^+ είναι η Na^+-K^+ -ATPάση, η H^+-K^+ -ATPάση και τα κανάλια K^+
- Η Na^+-K^+ -ATPάση υπάρχει σ' όλα τα κύτταρα και σ' αυτήν οφείλεται η ενδοκυττάρια κατανομή του K^+ και η εξωκυττάρια του Na^+ . Σμιλεύει τις οξείες μεταβολές του K^+ , ρυθμίζοντας την ενδο-εξωκυττάρια κατανομή του
- Ο αντιμεταφορέας H^+-K^+ -ATPάση βοηθά στην κατακράτηση K^+ , όταν χρειάζεται, από το παχύ έντερο και κυρίως από τον άπω νεφρώνα
- Τα κανάλια K^+ βρίσκονται σχεδόν σ' όλα τα κύτταρα και σ' αυτά κυρίως οφείλεται η έκκριση K^+ από το παχύ έντερο και τον άπω νεφρώνα, σε περιπτώσεις περίσσειας K^+

1. Εισαγωγή

Οι αντλίες ρύθμισης της ομοιοστασίας του K^+ είναι η Na^+-K^+ -ATPάση, η H^+-K^+ -ATPάση, τα κανάλια K^+ και ο ελάχιστος γνωστός συμμεταφορέας K^+-Cl^- .

2. Na^+-K^+ -ATPάση

Η σημαντικότερη αντλία που ρυθμίζει την ενδοκυττάρια κατανομή του

K^+ είναι η $Na^+-K^+-ATPάση$. Υπάρχει σχεδόν σ' όλα τα κύτταρα και απωθεί απ' αυτά $3Na^+$ και εισάγει $2K^+$ με τη χρήση της ενέργειας από τη διάσπαση ενός ATP. Εκτός απ' αυτή τη μεταφορά ηλεκτρολυτών, είναι υπεύθυνη και για τη δημιουργία της διαφοράς δυναμικού ηρεμίας των κυττάρων. Αποτελείται πάντοτε από α και β υποομάδες¹ και σε κάποιους ιστούς από μία γ υποομάδα. Τελευταία ερευνώνται κι άλλες δράσεις της $Na^+-K^+-ATPάσης$ όπως στην πολικότητα του κυττάρου, στις στενές συνδέσεις (tight junctions) επιθηλιακών κυττάρων², στην κινητικότητα του κυττάρου³, στη δομή και διατήρηση του κυτταροσκελετού³, στην επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων⁴ και στην καρκινογένεση⁵. Η περιγραφή της δράσης της $Na^+-K^+-ATPάσης$ θα γίνει εκτενώς παρακάτω.

3. $H^+-K^+-ATPάση$

Η αντλία αυτή αποτελείται από 2 υποομάδες α και β και εισάγει στο κύτταρο 1 K^+ για κάθε H^+ που εκκρίνει. Βρίσκεται στα καλυπτήρια κύτταρα του στομάχου, στα επιφανειακά κύτταρα του κατιόντος κόλου, στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (εμβόλιμα α και β αλλά και στα βασικά) και στα κύτταρα του προστάτου⁷.

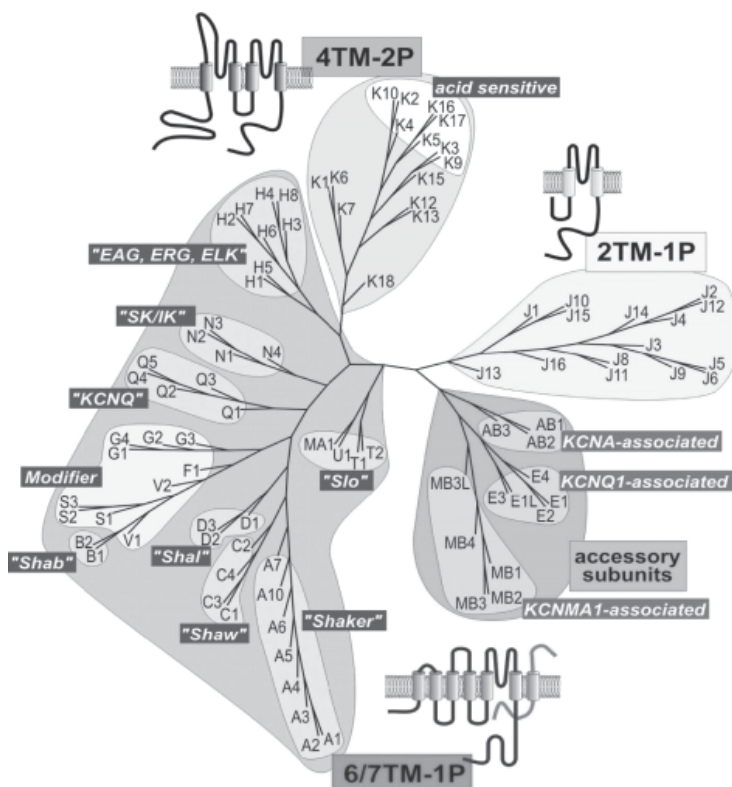
4. Κανάλια καλίου

Βρίσκονται σχεδόν σ' όλα τα κύτταρα. Χωρίζονται σε 3 οικογένειες ανάλογα με τις περιοχές που βρίσκονται μέσα στη μεμβράνη και τον αριθμό των πόρων που παρουσιάζουν:

α) σ' αυτά με 6 ή 7 περιοχές μέσα στην μεμβράνη και 1 πόρο (6/7TM-1P),

- β) σ' αυτά με 4 περιοχές μέσα στη μεμβράνη και 2 πόρους (4TM-2P) και
 γ) σ' αυτά με 2 περιοχές μέσα στη μεμβράνη και 1 πόρο (2TM-1P).

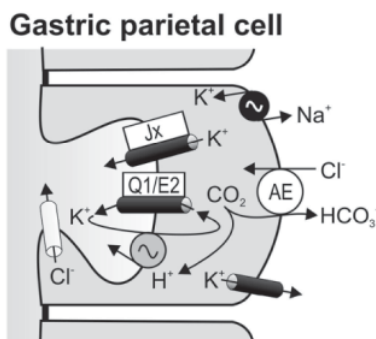
Ανάλογα με τη ρύθμισή τους και τη χρήση τους χρησιμοποιείται και άλλη ονοματολογία⁶.



Εικόνα 1

Η περιγραφή των αντλιών που συμμετέχουν στην ομοιοστασία του K^+ θα αφορά αρχικά στις αντλίες του γαστρεντερικού σωλήνα, στη συνέχεια των ιστών που χρησιμοποιούνται ως buffer των μεταβολών του K^+ και τελικά στις αντλίες K^+ του νεφρού που είναι και το τελικό σημείο ρύθμισης της ομοιοστασίας του.

καναλιών K^+ και συγκεκριμένα από ετερομερή KCNE2/KCNQ1⁶. Έτσι, με την παράλληλη έξοδο Cl^- από αντίστοιχα κανάλια, η καθαρή έκκριση των καλυπτήριων κυττάρων του στομάχου είναι HCl. Υπάρχει άμεση συσχέτιση και άμεση εξάρτηση της λειτουργίας της $H^+-K^+-ATPάσης$ και των καναλιών K^+ . Η βλάβη των καναλιών K^+ οδηγεί σε αδυναμία παραγωγής οξέος από τα κύτταρα του στομάχου⁸.



Εικόνα 3

7. Λεπτό έντερο

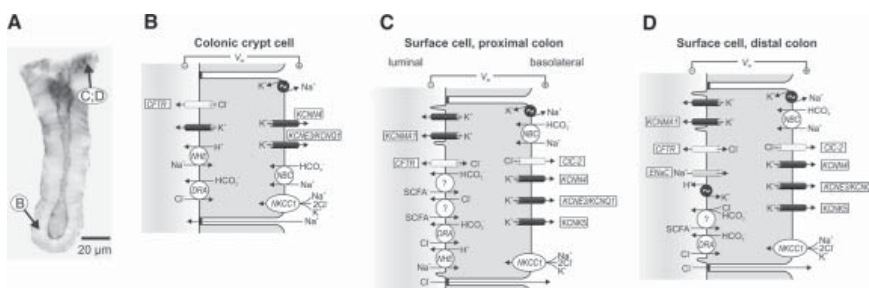
Η απορρόφηση του K^+ στο λεπτό έντερο γίνεται κυρίως παθητικά⁶. Τα πολλαπλά κανάλια K^+ που υπάρχουν δεν φαίνεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του.

8. Παχύ έντερο

Το παχύ έντερο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του K^+ . Αποτελεί μέρος σημαντικής έκκρισης K^+ σε περιπτώσεις περίσσειας K^+ και κατακράτησης K^+ σε περιπτώσεις ένδειας⁶.

Η έκκριση γίνεται κυρίως διαμέσου καναλιών τα οποία ανήκουν στα KCNMA1 (ή maxiK)⁹ αλλά και από άλλα κανάλια όπως τα KCNN4, $\text{KCNJ}_{(X)}$, $\text{KCNK}_{(X)}$ και κανάλια ευαίσθητα στη 293B chromanol⁶. Τα KCNMA1 (ή maxiK) ενεργοποιούνται με μεσολαβητή το Ca^{2+} και βρίσκονται κυρίως στα επιφανειακά κύτταρα του παχέος εντέρου αλλά σε περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας¹⁰ ή χρόνιας νεφρικής νόσου¹¹ έχουν παρατηρηθεί και στα κύτταρα των κρυπτών. Τα κανάλια αυτά είναι ευαίσθητα στη διαφορά δυναμικού και ελέγχονται από το Ca^{2+} , το pH και τη συγκέντρωση χοληστερόλης στη μεμβράνη. Η πυκνότητα των καναλιών αυτών εξαρτάται από το K^+ της τροφής, την αλδοστερόνη και τα γλυκοκορτικοειδή⁹.

Αντίθετα η απορρόφηση του K^+ από το βλεννογόνο του παχέος εντέρου γίνεται κυρίως στο κατίον κόλο από μία $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ με α_2/β υποομάδες που λέγεται και κολική $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ και βρίσκεται στα επιφανειακά κύτταρα του κατιόντος και σιγμοειδούς⁷. Η πυκνότητά της αυξάνεται σε ένδεια K^+ αλλά φαίνεται να μην είναι ο μοναδικός μηχανισμός απορρόφησης K^+ αφού οι ποντικοί χωρίς τη δυνατότητα παραγωγής $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ α_2 (knockout $\text{HKa}_2/-$) έχουν την ικανότητα να κατακρατούν K^+ όταν χρειάζεται¹².



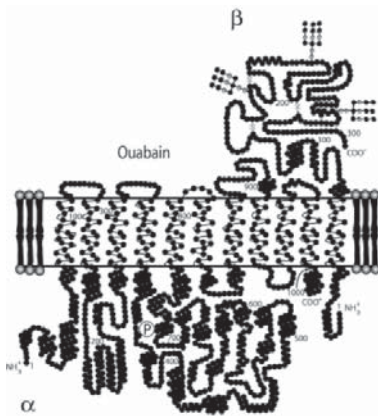
Εικόνα 4

9. «Αισθητήρες K^+ » της τροφής

Είναι γνωστή η παλίνδρομη ρύθμιση του K^+ διαμέσου της αύξησης του K^+ του ορού και διαμέσου αύξησης της αλδοστερόνης. Τελευταία έχει προταθεί και φαίνεται να ισχύει ένας αντίθετος, «προωθητικός» (feedforward) μηχανισμός ρύθμισης του K^+ . Αυτός ο μηχανισμός για να λειτουργήσει πρέπει ο οργανισμός να αντιλαμβάνεται την αυξημένη περιεκτικότητα K^+ του γεύματος και να προάγει την καλιούρηση χωρίς αύξηση του K^+ του ορού ή αύξηση της αλδοστερόνης¹³. Αυτός ο μηχανισμός έχει περιγραφεί σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο¹⁴. Έχει αποδειχτεί, χωρίς όμως να ταυτοποιηθεί η ύπαρξη ενός «αισθητήρα K^+ » στο έντερο που ερεθίζεται όχι μόνο από την ποσότητα του K^+ αλλά και την ποσότητα του γεύματος¹⁵. Έχει βρεθεί επίσης ένας «αισθητήρας K^+ » στην πυλαία κυκλοφορία¹⁶. Αυτός είναι ευαίσθητος στην βουμετανίδη και είναι ο συµμεταφορέας $Na^+-K^+-2Cl^-$ (NKCC1) και μεταφέρει νευρικά ερεθίσματα που οδηγούν σε καλιούρηση¹⁶.

10. Ήπαρ και σκελετικοί μύες

Το ήπαρ και οι σκελετικοί μύες περιέχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα K^+ του οργανισμού (>90%). Αυτή τους δίνει τη δυνατότητα να χρησιμοποιούνται ως ρυθμιστικό διάλυμα (buffer) στις μεταβολές του K^+ ¹⁷. Η συγκέντρωση του K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο είναι 140-150 mEq/L ενώ στον ενδαγγειακό 3,5-5 mEq/L. Αυτή η διαφορά της συγκέντρωσης του K^+ εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης είναι αποτέλεσμα της $Na^+-K^+-ATPάσης$ (Εικόνα 5).



Εικόνα 5

Η $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$ αποτελείται από 2 υποομάδες α και β . Στους σκελετικούς μύες εκφράζονται οι α_1 , α_2 , β_1 και β_2 υποομάδες. Οι α_2/β υποομάδες εκφράζονται σ' όλους τους μύες και φαίνεται να είναι αυτές που είναι ευαίσθητες στην ινσουλίνη που αυξάνει τη δραστητικότητα και την πυκνότητά τους στη μεμβράνη και οδηγεί στην είσοδο K^+ στα κύτταρα¹⁸.

Οι σκελετικοί μύες περιέχουν κι άλλες αντλίες όπως ο συμμεταφορέας $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC1) και κανάλια K^+ . Τα κανάλια K^+ είναι υπεύθυνα για την αποκατάσταση του δυναμικού ηρεμίας μετά την έλευση του δυναμικού ενεργείας σ' ένα μυϊκό κύτταρο με την απότομη διάνοιξη και απελευθέρωση K^+ . Αυτό οδηγεί στην τοπική αύξηση του εξωκυτταρίου K^+ και στην έντονη δραστηριοποίηση της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ για την είσοδό του και πάλι στο κύτταρο¹⁹.

Τα γεγονότα μετά τη χορήγηση K^+ έχουν ως εξής:

1. αύξηση του K^+ του εξωκυτταρίου χώρου
2. έκκριση ινσουλίνης που διεγείρει την πρόσληψη του πλεονάζοντος K^+ στο μυϊκό κύτταρο διαμέσου αύξησης της δραστηριότητας της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$

ΑΤΡάσης

3. η δραστηριότητα του μυός προκαλεί την έκκριση του K^+ , που μπορεί είτε να επαναρροφηθεί από την $Na^+-K^+-ATPάσης$ ή

4. να εκκριθεί από το νεφρό για τη διατήρηση της ομοιοστασίας.

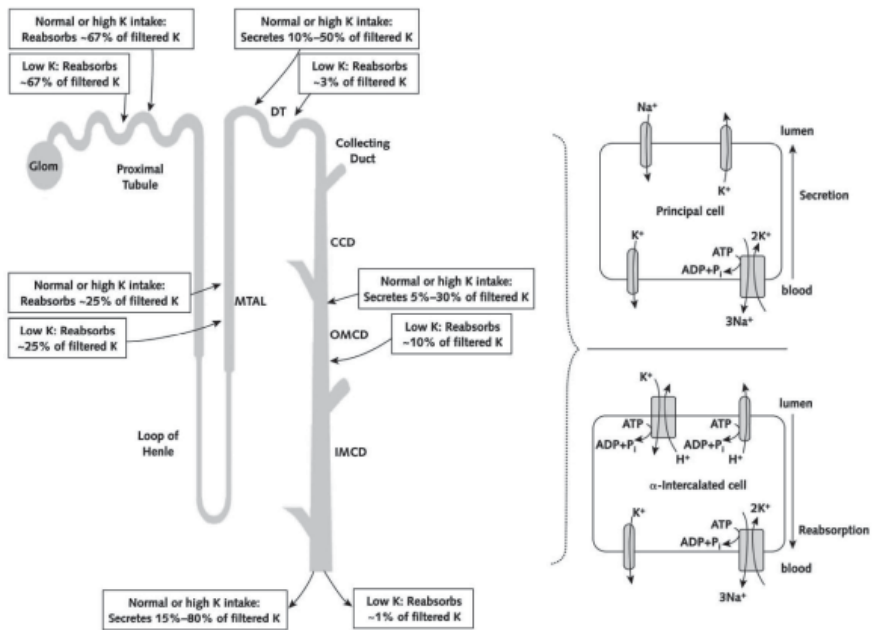
Η απότομη έντονη δραστηριοποίηση της μυϊκής $Na^+-K^+-ATPάσης$ είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης από τη μυϊκή δραστηριότητα και την ινσουλίνη που προαναφέρθηκαν και από τις κατεχολαμίνες, τον αυξητικό παράγοντα που μοιάζει στην ινσουλίνη 1 (IGF-1), τις καλσιτονίνες, την αμυλίνη και την AMP-ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση (αγωνιστής της η μετφορμίνη). Η μακράς διάρκειας ρύθμιση της δραστηριότητας της $Na^+-K^+-ATPάσης$ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες, τα στεροειδή των επινεφριδίων, η ινσουλίνη, ο βαθμός σωματικής άσκησης ή αδράνειας και η ισορροπία του K^{+20} .

11. Ιδρωτοποιοί αδένες

Οι ιδρωτοποιοί αδένες εκκρίνουν περίπου 9 mEq/L K^+ . Η έκκριση αυτή γίνεται διαμέσου καναλιών K^+ των οποίων η φύση δεν είναι γνωστή²¹. Στη ρύθμιση φαίνεται να συμμετέχει η αλδοστερόνη.

12. Νεφροί

Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνεται η πορεία του K^+ που διηθείται στο σπείραμα¹³:



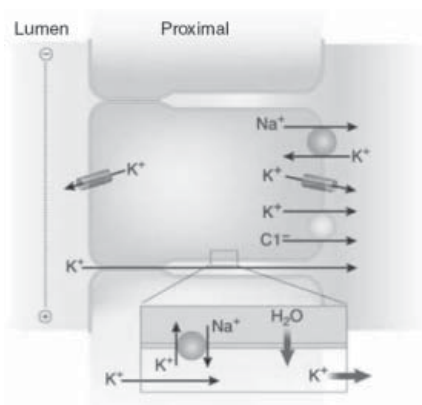
Συγκεκριμένα σε κάθε σημείο του σωληναρίου οι αντλίες που χρησιμοποιούνται είναι οι παρακάτω.

12.1. Εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια

Στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια (ΕΕΣ) επαναρροφάται το 65-67% του διηθημένου K⁺. Αυτό συμβαίνει χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η ισορροπία του K⁺. Εξαρτάται όμως από την επαναρρόφηση του Na⁺. Δύο μηχανισμοί έχουν προταθεί για την απορρόφηση του K⁺ στο ΕΕΣ: α) η διάχυση και β) η συμμεταφορά από διαλύτη (solvent drag). Η διάχυση του K⁺ στον περισωληναριακό χώρο γίνεται λόγω της ηλεκτροθετικότητας του αυλού στο δεύτερο τμήμα του ΕΕΣ και της αυξημένης συγκέντρωσης του K⁺ που μερικές φορές παρατηρείται στο τμήμα αυτό²². Ο άλλος μηχανισμός

προϋποθέτει τη σημαντική επαναρρόφηση Na^+ και H_2O και τη συμμεταφορά K^+ με το H_2O ²³.

Στην ψηκτροειδή παρυφή υπάρχουν κανάλια K^+ που δεν έχουν ταυτοποιηθεί αλλά παίζουν μικρό ρόλο στο χειρισμό του K^+ από τα κύτταρα του ΕΕΣ²⁴. Επίσης στη βασική πλευρά των κυττάρων υπάρχουν κανάλια K^+ τα K_{ATP} και sK , η δράση των οποίων αναστέλλεται από την ενδοκυττάρια ταυρίνη. Τα κανάλια αυτά συμβάλλουν στην αύξηση της συγκέντρωσης K^+ που αυξάνουν τη συγκέντρωσή του στη βασική πλευρά των κυττάρων και βοηθούν στην ενεργοποίηση της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$. Η ενεργοποίηση της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ οδηγεί στη μείωση του ενδοκυττάριου Na^+ με τελικό επακόλουθο την αύξηση της επαναρρόφησης του Na^+ από τον σωληναριακό αυλό²⁵.



Εικόνα 6

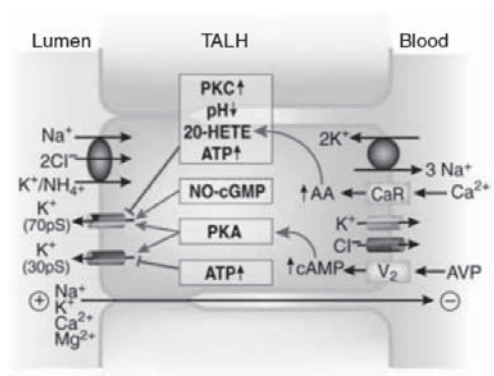
12.2. Παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (ΠΑΣΑΗ) επαναρροφάται το 25% περίπου του K^+ που διηθείται. Αυτό συμβαίνει χωρίς να λαμβάνεται

υπόψη η ισορροπία του K^{+13} . Η απορρόφηση του K^{+} γίνεται με 2 μηχανισμούς. Με τον συµμεταφορέα $Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}$ (NKCC2)²⁶ που είναι παθητικός μεταφορέας και καθοδηγείται από τη χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση Na^{+} και Cl^{-} και παθητικά διαμέσου των στενών επαφών των κυττάρων του επιθηλίου, που σ' αυτό το σημείο είναι διαπερατές στο Na^{+} , K^{+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Η παρουσία καναλιών K^{+} KCNJ1 (ή όπως συνήθως ονομάζονται ROMK) στη σωληναριακή πλευρά έχει ιδιαίτερη σημασία για τη λειτουργία του $Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}$ ²⁷. Αυτά ανακυκλώνουν στο συµμεταφορέα το απαραίτητο K^{+} για να συνεχίσει να λειτουργεί και δημιουργούν το έντονα ηλεκτροθετικό περιβάλλον του ΠΑΣΑΗ. Τα κανάλια K^{+} είναι τόσο σημαντικά στη λειτουργία του $Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}$ που αυτά δέχονται τις ρυθμιστικές επιδράσεις για την απορρόφηση Na^{+} στο ΠΑΣΑΗ. Παράγοντες που επηρεάζουν τον αριθμό και τη λειτουργικότητα των ROMK καναλιών είναι η βαζοπρεσίνη, το γλουκαγόνο, β-αδρενεργική διέγερση, η παραθορμόνη, η καλσιτονίνη, τα γλυκοκορτικοειδή και η πρωτεϊνική κινάση Α, ενώ αρνητική επίδραση έχουν η προσταγλανδίνη- E_2 , το NO και η πρωτεϊνική κινάση C^{28} . Οι ρυθμίσεις όμως αυτές δεν επηρεάζουν την απορρόφηση του K^{+} παρά μόνο του Na^{+} .

Στον μεταφορέα $Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}$ (NKCC2) το K^{+} συναγωνίζεται το NH_4^{+} . Δηλαδή ο NKCC2 είναι και $Na^{+}-NH_4^{+}-2Cl^{-}$ μεταφορέας. Ο συναγωνισμός K^{+} και NH_4^{+} για τη μεταφορά έχει σχέση με τη συγκέντρωση των ιόντων αυτών στο διήθημα στο ΠΑΣΑΗ. Έτσι σε υποκαλιαιμία, αυξάνεται η έκκριση H^{+} από τα εμβόλιμα κύτταρα (για να επαναρροφηθεί K^{+} με την $H^{+}-K^{+}$ -ΑΤΡάση), που οδηγεί σε μείωση του NH_4^{+} στο μυελό του νεφρού και επομένως υπάρχει έντονη τάση μεταφοράς του NH_4^{+} από τον αυλό στο μυελό του νεφρού διαμέσου του $Na^{+}-NH_4^{+}-2Cl^{-}$. Το αντίθετο συμβαίνει σε υπερκαλιαιμία²⁹⁻³⁰.



Εικόνα 7

12.3. Άπω νεφρώνας

Στον άπω νεφρώνα ουσιαστικά ρυθμίζεται η ομοιοστασία του K⁺. Τα κύτταρα που συμμετέχουν στη ρύθμιση αυτή είναι τα α-εμβόλιμα και τα βασικά κύτταρα.

12.3.1. α-εμβόλιμα κύτταρα

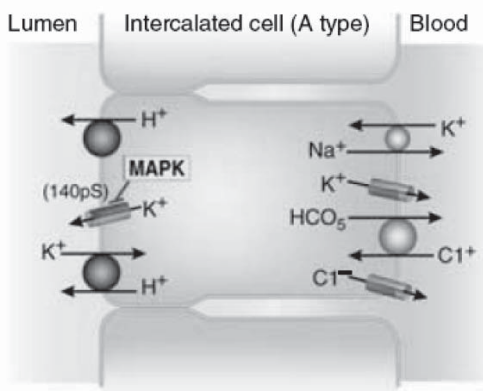
Οι αντλίες που υπάρχουν στα α-εμβόλιμα κύτταρα και συμμετέχουν στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του K⁺ είναι η H⁺-K⁺-ATPάση και τα κανάλια K⁺ που κυρίως είναι KCNMA1 (ή maxiK, ή BK) και KCNK1.

Η H⁺-K⁺-ATPάση έχει τις υποομάδες α_{1,2}/β_{1,2}, βρίσκεται στη σωληναριακή πλευρά του κυττάρου και είναι υπεύθυνη για την απορρόφηση K⁺ από τον άπω νεφρώνα. Η α₂/β είναι κυρίως υπεύθυνη για την απορρόφηση K⁺ ενώ η α₁/β είναι κυρίως υπεύθυνη για την έκκριση H⁺³¹. Η μοναδικότητα και η σημασία του παραπάνω μηχανισμού κατακράτησης K⁺ αμφισβητείται τελευταία, αφού ποντικοί χωρίς τη δυνατότητα παραγωγής H⁺-K⁺-ATPάσης α₂ (knockout HKa₂^{-/-}) έχουν την ικανότητα να κατακρατούν K⁺ όταν χρειάζεται¹².

Τα κανάλια K^+ είναι κυρίως KCNMA1 (ή maxiK, ή BK), βρίσκονται στη σωληναριακή πλευρά του κυττάρου, ενεργοποιούνται διαμέσου Ca^{2+} και είναι ευαίσθητα στις μεταβολές του pH ενώ δεν επηρεάζονται από την αλδοστερόνη³². Θεωρείται ότι δραστηριοποιούνται και εκκρίνουν K^+ σε περιπτώσεις αυξημένης ροής διηθήματος στον άπω νεφρώνα³³.

Τα κανάλια KCNK1 βρίσκονται στη βασική πλευρά του κυττάρου, βοηθούν στη διατήρηση της ηλεκτρικής διαφοράς δυναμικού και στη λειτουργία της Na^+-K^+ -ATPάσης και δραστηριοποιούνται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ένδειας K^+ ³².

Η ρύθμιση των αντλιών των α-εμβόλιμων κυττάρων γίνεται διαμέσου της περίσσειας ή ένδειας K^+ αλλά και Na^+ και διαμέσου του pH. Η δράση των καναλιών maxiK αναστέλλεται και με την ενεργοποιημένη από το μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) και ίσως με τη βαζοπρεσίνη²².



Εικόνα 8

12.3.2. Βασικά (θεμέλια) κύτταρα

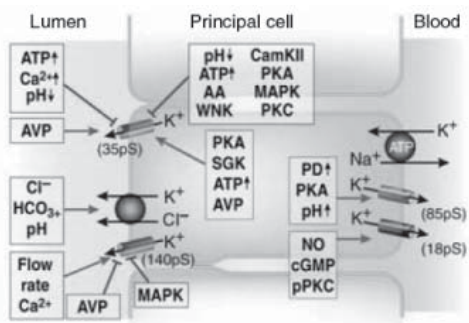
Τα βασικά κύτταρα ρυθμίζουν την ομοιοστασία του K^+ διαμέσου των καναλιών K^+ και του συµμεταφορέα K^+-Cl^- . Ο συµμεταφορέας K^+-Cl^- βρίσκεται

στη σωληναριακή πλευρά των θεμελίων κυττάρων και εκκρίνει K^+ και Cl^- ³⁴. Η δραστηριότητά του εξαρτάται κυρίως από το Cl^- του σωληναριακού αυλού (παρουσία άλλων δυσασπορρόφητων ανιόντων λ.χ. HCO_3^- , φωσφορικά), το pH και ίσως από τη βαζοπρεσίνη³⁵.

Τα κανάλια K^+ που υπάρχουν στα βασικά κύτταρα είναι τα KCNMA1 (ή maxiK, ή BK), τα KCNJ1 (ή ROMK) και τα KCNK1. Τα maxiK κανάλια συμπεριφέρονται όμοια μ' αυτά των α-εμβόλιμων κυττάρων αλλά είναι λιγότερα σε αριθμό.

Τα ROMK κανάλια είναι αυτά που έχουν τη μεγαλύτερη σημασία στη ρύθμιση του K^+ αφού είναι πολυπληθέστερα και δέχονται πληθώρα θετικών και αρνητικών στη λειτουργία τους ερεθισμάτων. Είναι ευαίσθητα στο pH³⁶ και το ATP³⁷. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν θετικά τη δράση των ROMK καναλιών είναι η πρωτεϊνική κινάση A, η SGK1 (Serum-glucocorticoid-induced kinase 1) ενώ αρνητικά επηρεάζουν η πρωτεϊνική κινάση C, η πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης³⁷ και η κινάση χωρίς λυσίνη (WNK: with no lysine kinase)³⁸. Η κύρια ρύθμιση της έκκρισης K^+ γίνεται διαμέσου ενεργοποίησης των καναλιών αυτών από την περίσσεια K^+ , την αλδοστερόνη και τη βαζοπρεσίνη.

Τα κανάλια KCNK1 βρίσκονται στη βασική πλευρά του κυττάρου και έχουν μικρότερη σημασία στη ρύθμιση του K^+ .



Εικόνα 9

Βιβλιογραφία

1. Blanco G. Na⁺-K⁺-ATPase subunit heterogeneity as a mechanism for tissue-specific ion regulation. *Semin Nephrol* 2005; 25(5): 292-303.
2. Rajasekaran SA, Palmer LG, Moon SY, et al. Na⁺-K⁺-ATPase activity is required for formation of tight junctions, desmosomes, and induction of polarity in epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2001; 12: 3717-3732.
3. Rajasekaran SA, Palmer LG, Quan K, et al. Na⁺-K⁺-ATPase beta-subunit is required for epithelial polarization, suppression of invasion, and cell motility. *Mol Biol Cell* 2001; 12:279-295.
4. Xie Z, Cai T. Na⁺-K⁺-ATPase-mediated signal transduction: From protein interaction to cellular function. *Mol Interv* 2003; 3:157-168.
5. Espineda C, Seligson DB, Ball JW, et al. Analysis of the Na⁺-K⁺-ATPase alpha- and beta-subunit expression profiles of bladder cancer using tissue microarrays. *Cancer* 2003; 97: 1859-1868.
6. Heitzmann D, Warth R. Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. *Physiol Rev* 2008; 88(3): 1119-1182.
7. Codina J, DuBose TD. Molecular regulation and physiology of the H⁺-K⁺-ATPases in kidney. *Semin Nephrol* 2006; 26(5): 345-351.
8. Dockray GJ. Topical review. Gastrin and gastric epithelial physiology. *J Physiol* 1999; 518(Pt 2): 315-324.
9. Butterfield I, Warhurst G, Jones MN, Sandle GI. Characterization of apical potassium channels induced in rat distal colon during potassium adaptation. *J Physiol* 1997; 501(Pt 3): 537-547.
10. Sandle GI, Perry MD, Mathialahan T, et al. Altered cryptal expression of luminal potassium (BK) channels in ulcerative colitis. *J Pathol* 2007;

212(1): 66-73.

11. Mathialahan T, MacLennan KA, Sandle LN, Verbeke C, Sandle GI. Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J Pathol* 2005; 206(1): 46-51.

12. Meneton P, Schultheis PJ, Greeb J, et al. Increased sensitivity to K^+ deprivation in colonic $H^+-K^+-ATPase$ -deficient mice. *J Clin Invest* 1998; 101(3): 536-542.

13. Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn JH, Kone BC. Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 619-625.

14. Calò L, Borsatti A, Favaro S, Rabinowitz L. Kaliuresis in normal subjects following oral potassium citrate intake without increased plasma potassium concentration. *Nephron* 1995; 69(3): 253-258.

15. Lee FN, Oh G, McDonough AA, Youn JH. Evidence for gut factor in K^+ homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(2): F541-F547.

16. Morita H, Fujiki N, Miyahara T, Lee K, Tanaka K. Hepatoportal bu-metanide-sensitive $K^{(+)}$ -sensor mechanism controls urinary $K^{(+)}$ excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278(5): R1134-R1139.

17. McDonough AA, Youn JH. Role of muscle in regulating extracellular $[K^+]$. *Semin Nephrol* 2005; 25(5): 335-342.

18. Lavoie L, Roy D, Ramlal T, et al. Insulin-induced translocation of $Na^+-K^+-ATPase$ subunits to the plasma membrane is muscle fiber type specific. *Am J Physiol* 1996; 270(5 Pt 1): C1421-C1429.

19. Clausen T. Na^+-K^+ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev* 2003; 83(4): 1269-1324.

20. Clausen T. Clinical and therapeutic significance of the Na^+-K^+ pump. *Clin Sci* 1998; 95: 3-17.

21. 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.
22. Giebisch G, Krapf R, Wagner C. Renal and extrarenal regulation of potassium. *Kidney Int* 2007; 72(4): 397-410.
23. Wareing M, Wilson RW, Kibble JD, Green R. Estimated potassium reflection coefficient in perfused proximal convoluted tubules of the anaesthetized rat in vivo. *J Physiol* 1995; 488(Pt 1): 153-161.
24. Giebisch G. Renal potassium channels: function, regulation, and structure. *Kidney Int* 2001; 60(2): 436-445.
25. Noulin JF, Brochiero E, Lapointe JY, Laprade R. Two types of K^{+} channels at the basolateral membrane of proximal tubule: inhibitory effect of taurine. *Am J Physiol* 1999; 277(2 Pt 2): F290-F297.
26. Castrop H, Schnermann J. Isoforms of renal $Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}$ cotransporter NKCC2: expression and functional significance. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(4): F859-F866.
27. Ecelbarger CA, Kim GH, Knepper MA, et al. Regulation of potassium channel Kir 1.1 (ROMK) abundance in the thick ascending limb of Henle's loop. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(1): 10-18.
28. Gamba G. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters. *Physiol Rev* 2005; 85(2): 423-493.
29. Wall SM, Davis BS, Hassell KA, Mehta P, Park SJ. In rat tIMCD, NH_4^{+} uptake by $Na^{+}-K^{+}-ATPase$ is critical to net acid secretion during chronic hypokalemia. *Am J Physiol* 1999; 277(6 Pt 2): F866-F874.
30. Wall SM, Fischer MP. Contribution of the $Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}$ cotransporter (NKCC1) to transepithelial transport of H^{+} , NH_4^{+} , K^{+} , and Na^{+}

in rat outer medullary collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(4): 827-835.

31. Silver RB, Soleimani M. H^+ - K^+ -ATPases: regulation and role in pathophysiological states. *Am J Physiol* 1999; 276(6 Pt 2): F799-F811.

32. Wang WH, Giebisch G. Regulation of potassium (K^+) handling in the renal collecting duct. *Pflugers Arch* 2009; 458(1): 157-168.

33. Woda CB, Bragin A, Kleyman TR, Satlin LM. Flow-dependent K^+ secretion in the cortical collecting duct is mediated by a maxi-K channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(5): F786-F793.

34. Liapis H, Nag M, Kaji DM. K^+ - Cl^- cotransporter expression in the human kidney. *AJP-Cell Physiol* 1998; 275: C1432-C1437.

35. Amorim JB, Bailey MA, Musa-Aziz R, Giebisch G, Malnic G. Role of luminal anion and pH in distal tubule potassium secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F381-F388.

36. Choe H, Zhou H, Palmer LG, Sackin H. A conserved cytoplasmic region of ROMK modulates pH sensitivity, conductance, and gating. *Am J Physiol* 1997; 273: F516-F529.

37. Wang WH, Giebisch G. Dual modulation of renal ATP-sensitive K^+ channel by protein kinases A and C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(21): 9722-9715.

38. Gamba G. Role of WNK kinases in regulating tubular salt and potassium transport and in the development of hypertension. *Am J Physiol* 2005; 288: 245-252.

Ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του καλίου

Δημήτριος Πετράς

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»

Κύρια σημεία

- Η ρύθμιση των επιπέδων του K^+ του ορού εξαρτάται από πολλούς παράγοντες
 - Σ' αυτή σημαντικό ρόλο παίζει το ορμονικό σύστημα
 - Οι σημαντικότερες ορμόνες που συμμετέχουν στη ρύθμιση των επιπέδων του K^+ του ορού είναι οι κατεχολαμίνες, η ινσουλίνη και η αλδοστερόνη
 - Οι κατεχολαμίνες και η ινσουλίνη ρυθμίζουν τα βασικά επίπεδα του K^+ του ορού
 - Οι κατεχολαμίνες συμβάλλουν στην ανακατανομή του K^+ , μετά από λήψη φορτίου του
 - Η αλδοστερόνη συμβάλλει στην οριστική ρύθμιση των επιπέδων του K^+ του ορού, διαμέσου της αποβολής ή κατακράτησής του από τους νεφρούς
 - Τα επίπεδα του K^+ του ορού έχουν απευθείας δράση στη φλοιώδη ζώνη των επινεφριδίων και επηρεάζουν την έκκριση αλδοστερόνης
 - Η δράση της αλδοστερόνης στο νεφρό, για το K^+ , συντελείται στα θεμέλια κύτταρα (principal cells) των αθροιστικών σωληναρίων
 - Αξιοσημείωτο είναι ότι παρά την διττή δράση της αλδοστερόνης η ρύθμιση των επιπέδων του K^+ δεν επηρεάζει την ρύθμιση των επιπέδων του Na^+
 - Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η αντιδιουρητική ορμόνη και οι προσταγλανδίνες συμβάλλουν επίσης στη ρύθμιση των επιπέδων του K^+

1. Εισαγωγή

Η ρύθμιση των επιπέδων του K^+ του πλάσματος είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση των κυττάρων. Μικρές αποκλίσεις μπορεί να δημιουργήσουν σοβαρές διαταραχές που σε κάποιες περιπτώσεις ίσως αποδειχτούν και μοιραίες. Πολλοί μηχανισμοί εμπλέκονται, τόσο στη ρύθμιση των βασικών επιπέδων του K^+ , όσο και στην αντιρρόπηση σημαντικών διακυμάνσεων του στον ορό. Στην ομοιοστασία αυτή του K^+ συμβάλλουν και ορμόνες, όπως η ινσουλίνη, οι κατεχολαμίνες και η αλδοστερόνη. Οι κατεχολαμίνες και η ινσουλίνη συμβάλλουν κυρίως στη διατήρηση, αλλά και στην αποκατάσταση των φυσιολογικών ορίων του K^+ στον ορό, διαμέσου ανακατανομής του. Η αλδοστερόνη, διαμέσου της δράσης της κυρίως στους νεφρούς, είναι αυτή που θα ρυθμίσει ουσιαστικά τις διακυμάνσεις του K^+ στον ορό. Έτσι ανάλογα με τις ανάγκες οι νεφροί, είτε θα κατακρατήσουν, είτε θα αποβάλλουν K^+ και με τον τρόπο αυτό θα επιτευχθεί η οριστική ρύθμιση των επιπέδων του στον ορό.

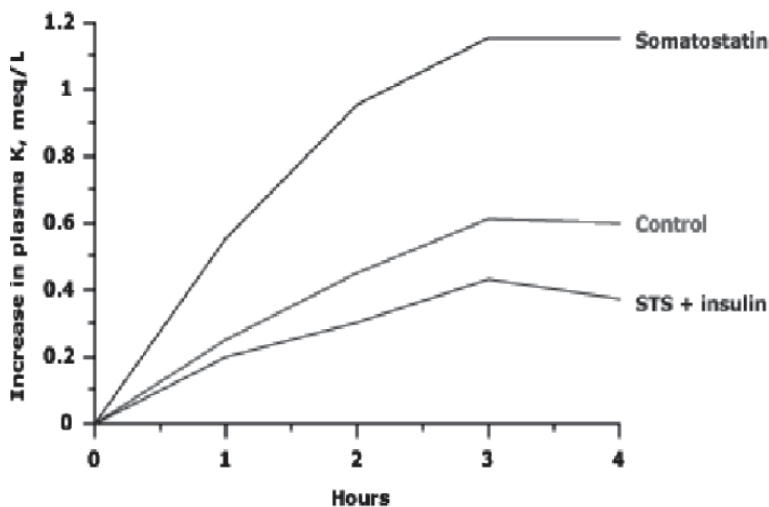
2. Κατεχολαμίνες

Οι κατεχολαμίνες συμβάλλουν στη ρύθμιση των επιπέδων του K^+ του ορού με την ενεργοποίηση των α - και β_2 -υποδοχέων, που αντίστοιχα εμποδίζουν και ευοδώνουν την είσοδο του K^+ στα κύτταρα. Η είσοδος του K^+ στα κύτταρα φαίνεται να επιτελείται κυρίως λόγω της ενεργοποίησης της Na^+-K^+-ATP άσης.

Η ρύθμιση αυτή φαίνεται να αφορά στη ρύθμιση των βασικών επιπέδων του K^+ και είναι πολύ σημαντική γιατί συντελεί στη διατήρηση των ορίων του σε φυσιολογικά επίπεδα. Έτσι για παράδειγμα τα επίπεδα του K^+ στον ορό είναι πιο αυξημένα όταν πριν από τη φόρτισή του έχει προηγηθεί η χορήγηση β -αναστολέα (λ.χ. προπρανολόλη). Επίσης η χρήση β_2 -αδρενεργικών αγωνιστών για την θεραπεία του βρογχικού άσθματος μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων του K^+ του αίματος.

3. Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη διευκολύνει την είσοδο του K^+ στα κύτταρα (κυρίως στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ), διαμέσου αύξησης της δραστηριότητας της $Na^+-K^+-ATPάσης$. Αυτή η ιδιότητα της ινσουλίνης είναι ανεξάρτητη της μεταφοράς της γλυκόζης στα κύτταρα και συντελεί στη διατήρηση των βασικών επιπέδων του K^+ του ορού. Έτσι για παράδειγμα η λήψη ποσότητας γλυκόζης (που θα οδηγήσει σε έκλυση ινσουλίνης) περιορίζει την αύξηση των επιπέδων του K^+ του ορού που θα συντελείτο με την παράλληλη χορήγηση φορτίου K^+ . Αν όμως υπάρχει έλλειψη ινσουλίνης (όπως συμβαίνει στη χορήγηση σωματοστατίνης), τότε δεν θα υπάρξει διαχείριση του φορτίου του K^+ και θα υπάρξει αύξηση των επιπέδων του στον ορό της τάξεως 0,4-0,5 mEq/L. Τα επίπεδα του K^+ του ορού αποκαθίστανται αν συγχορηγηθεί ινσουλίνη (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Χορήγηση φορτίου KCl σε φυσιολογικές συνθήκες, με σωματοστατίνη και με σωματοστατίνη μαζί με ινσουλίνη. Η αύξηση του K^+ στη ομάδα της σωματοστατίνης οφείλεται στη μείωση έκκρισης της ινσουλίνης (από την σωματοστατίνη). Απεναντίας στην ομάδα συγχορήγησης σωματοστατίνης και ινσουλίνης έχουμε μείωση των επιπέδων του K^+ στον ορό (STS σωματοστατίνη)

Όπως και με τις κατεχολαμίνες, τα βασικά επίπεδα ινσουλίνης φαίνεται ότι επιτρέπουν τη συνεχή ελεγχόμενη είσοδο K^+ στα κύτταρα με σκοπό τη διατήρηση των φυσιολογικών ορίων του στο πλάσμα. Από την άλλη πλευρά οι διακυμάνσεις του K^+ του ορού διεγείρουν την έκλυση ινσουλίνης. Φαίνεται ότι αυτό συμβαίνει κυρίως σε αυξήσεις του K^+ του ορού μεγαλύτερες του 1 mEq/L, ενώ για μικρότερες διακυμάνσεις δεν έχει διαπιστωθεί αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης. Ορισμένοι, όμως υποστηρίζουν ότι ακόμη και σε μικρές αυξήσεις του K^+ του ορού έχουμε έκλυση ινσουλίνης μόνο που αυτή γίνεται στην πυλαία φλέβα και επομένως δεν είναι ανιχνεύσιμη.

Η επίδραση αυτή της ινσουλίνης στο K^+ του ορού χρησιμοποιείται και θεραπευτικά σε καταστάσεις υπερκαλιαιμίας. Η χορήγηση φορτίου γλυκόζης ή γλυκόζης με ινσουλίνη οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του K^+ του ορού, διαμέσου της εισόδου του στα κύτταρα. Αυτή η ανακατανομή θα διατηρήσει τα επίπεδά του χαμηλότερα για αρκετές ώρες, μέχρι να αποδώσουν οι θεραπευτικές ενέργειες που θα επιτρέψουν την οριστική αποβολή του K^+ από τον οργανισμό.

4. Αλδοστερόνη

Η ορμόνη ωστόσο που ρυθμίζει την αποβολή ή κατακράτηση του K^+ από τον οργανισμό, διαμέσου της δράσης της στα κύτταρα του άπω νεφρώνα, είναι η αλδοστερόνη. Αυτή ρυθμίζει οριστικά την αποκατάσταση της αύξησης ή μείωσης των επιπέδων του K^+ του ορού στα φυσιολογικά όρια.

Τα επίπεδα του K^+ του ορού έχουν απευθείας δράση στη φλοιώδη ζώνη των επινεφριδίων και επηρεάζουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Μειωμένα επίπεδα K^+ ορού θα έχουν ως αποτέλεσμα την καταστολή της παραγωγής

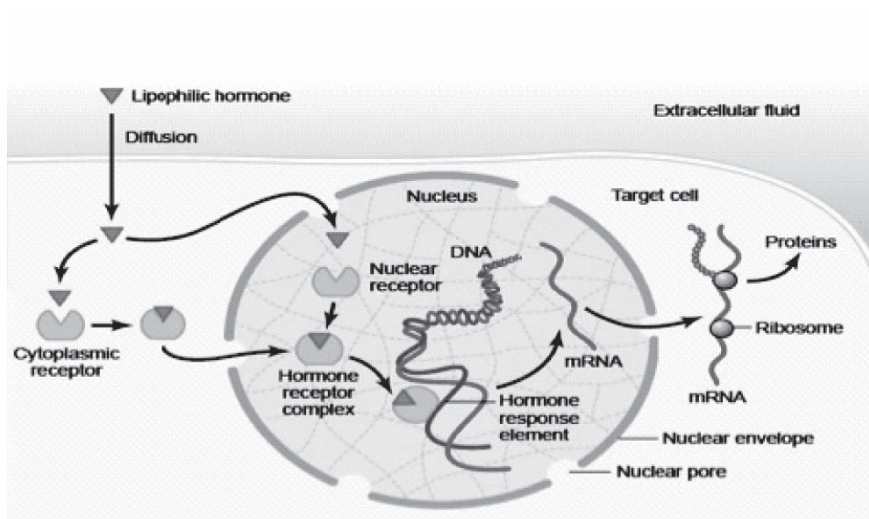
αλδοστερόνης και επομένως την ελάχιστη αποβολή K^+ από τους νεφρούς, στην προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει τα επίπεδά του εντός των φυσιολογικών ορίων. Βέβαια στη διαδικασία αυτή εμπλέκονται κι άλλοι μηχανισμοί, που αναλύονται σε άλλα κεφάλαια, που δρουν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, έχοντας πάντοτε ως σκοπό την αποκατάσταση των επιπέδων του K^+ του ορού στα φυσιολογικά επίπεδα. Πάντως η ικανότητα των νεφρών στην κατακράτηση K^+ είναι εν μέρει περιορισμένη, έτσι ακόμα και σε μεγάλο έλλειμμα K^+ οι νεφροί θα αποβάλλουν 5-15 mEq/L/24ωρο. Απεναντίας η ικανότητα των νεφρών για αποβολή K^+ φαίνεται να είναι πολύ μεγαλύτερη και έτσι μπορούν να αποβάλλουν φορτίο έως και 500 mEq/24ωρο, προκειμένου να διατηρηθούν φυσιολογικά τα επίπεδά του στο ορό. Μάλιστα φαίνεται ότι υπάρχει μία απευθείας, πολύ ακριβής, αντίδραση της φλοιώδους ζώνης των επινεφριδίων στη αύξηση των επιπέδων του K^+ . Μικρή αύξηση των επιπέδων του K^+ της τάξεως των 0,1-0,2 mEq/L θα προκαλέσει σημαντική έκλυση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια.

4.1. Μηχανισμοί δράσης αλδοστερόνης στους νεφρούς

Η αλδοστερόνη είναι ορμόνη που παράγεται από την σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων και διαχειρίζεται την αποκατάσταση των επιπέδων των πιο σημαντικών ιόντων του οργανισμού του K^+ και του Na^+ .

Η αλδοστερόνη, όπως όλες οι στεροειδείς ορμόνες δρα με ελεύθερη είσοδο (διαμέσου διάχυσης) στο κύτταρο. Στο κυτταρόπλασμα συνδέεται με ειδικό υποδοχέα και στη συνέχεια το σύμπλεγμα υποδοχέα-αλδοστερόνης εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου. Εκεί αντιδρά με ειδικά τμήματα της χρωματίνης του πυρήνα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η σύνθεση νέων πρωτεϊνών που ονομάζονται «πρωτεΐνες παραγόμενες με τη δράση της

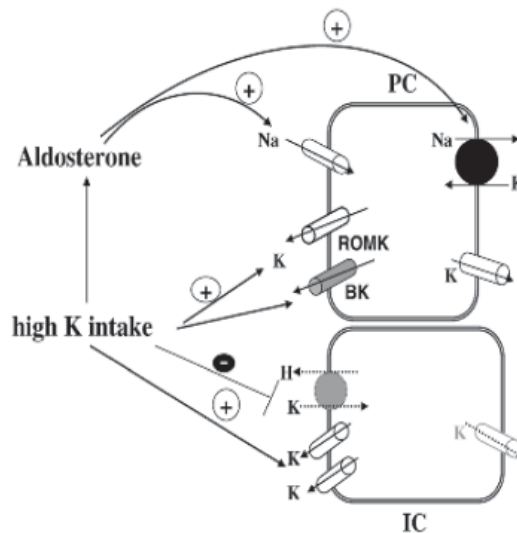
αλδοστερόνης» (aldosterone-induced proteins, AIP) (Σχήμα 2). Η όλη αυτή διαδικασία γίνεται σε 30-90 λεπτά. Δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένο πως δρουν αυτές οι πρωτεΐνες. Το τελικό αποτέλεσμα πάντως της δράσης της αλδοστερόνης είναι η αύξηση της ποσότητας της α υπομονάδας και η φωσφορυλίωση της β και γ υπομονάδας των καναλιών Na^+ της σωληναριακής μεμβράνης. Μία αρχική AIP είναι σεράση που ρυθμίζει τη δραστηριότητα αυτών των καναλιών Na^+ , ενώ μία άλλη AIP είναι η K-ras2 που βοηθά στην σταθεροποίηση αυτών των καναλιών στη μεμβράνη του κυττάρου.



Σχήμα 2: Είσοδος και τρόπος δράσης στεροειδών ορμονών στα κύτταρα

Σε ό,τι αφορά στη σχέση αλδοστερόνης K^+ αυτή συνίσταται σε αύξηση της απέκκρισής του, διαμέσου της δράσης της στα θεμέλια-κύρια κύτταρα (principal cells) του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου και στα συνδετικά κύτταρα (adjacent cells) του μυελώδους αθροιστικού σωληναρίου. Η δράση αυτή συνίσταται σε αύξηση τόσο των καναλιών του Na^+ και ίσως και K^+ στη «σωληναριακή» μεμβράνη των κυττάρων, όσο και στην αύξηση

της δραστηριότητας της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ στην βασικοπλάγια (basolateral) μεμβράνη του κυττάρου. Έτσι αρχικά λόγω της αυξημένης διαπερατότητας έχουμε είσοδο και αύξηση του Na^+ στο κύτταρο και στη συνέχεια διαμέσου της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ διακίνηση του Na^+ στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο του K^+ στο κύτταρο, την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής του και την αποβολή του από τα κανάλια K^+ στη σωληναριακή πλευρά της μεμβράνης στον αυλό του σωληναρίου. Επιπλέον η συνεχής είσοδος Na^+ από τον αυλό του σωληναρίου διαμέσου των καναλιών Na^+ δημιουργεί πλέον μία ηλεκτραρνητικότητα που ενισχύει την αποβολή του θετικά φορτισμένου K^+ στον αυλό του σωληναρίου (Σχήμα 3). Η σημασία του μηχανισμού αυτού γίνεται αντιληπτή κατά τη χρήση του διουρητικού αμιλορίδη που μπλοκάρει τα κανάλια Na^+ , κάτι που έχει ως αποτέλεσμα τη γνωστή παρενέργεια αυτού του διουρητικού, την υπερκαλιαιμία.



Σχήμα 3: Δράσεις αλδοστερόνης στο νεφρό σε λήψη υψηλού φορτίου K^+ (PC principal cells, IC intercalated cells, ROMK, BK κανάλια K^+)

Οι μηχανισμοί αυτοί ισχύουν στην αρχική φάση και οδηγούν στην αποκατάσταση της συγκέντρωσης του K^+ στο πλάσμα. Αν όμως η υπερκαλιαιμία επιμένει, τότε τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης θα αυξήσουν περαιτέρω τη δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$, με αποτέλεσμα επιπλέον αύξηση του ενδοκυττάριου K^+ και επομένως περαιτέρω αυξημένη αποβολή του διαμέσου των καναλιών K^+ στον αυλό του νεφρικού σωληναρίου.

Η ικανότητα-προσαρμογή του οργανισμού να αποβάλλει μία ποσότητα K^+ που θα μπορούσε να είναι θανατηφόρα οφείλεται στην ταχεία και μεγάλη αποβολή του από το νεφρό, η οποία γίνεται κυρίως στον άπω νεφρώνα, δηλαδή εκεί που δρα η αλδοστερόνη. Η δράση της αλδοστερόνης που συνίσταται, όπως προαναφέρθηκε στην αύξηση των καναλιών Na^+ και K^+ αλλά και στην αύξηση της δραστηριότητας της $Na^+-K^+-ATPάσης$, ξεκινάει το πρώτο 24ωρο της αυξημένης πρόσληψης K^+ και φθάνει σε πλατό μετά από δύο εβδομάδες.

Έτσι μετά από πρόσληψη K^+ 400 mEq/24ωρο, θα έχουμε μία αύξηση του K^+ του ορού από 3,8 σε 4,8 mEq/L και αύξηση των επιπέδων της αλδοστερόνης 2 ½ φορές τις πρώτες 2 μέρες. Στις 20 ημέρες τόσο τα επίπεδα K^+ , όσο και τα επίπεδα αλδοστερόνης επανέρχονται περίπου στα αρχικά, ενώ η αποβολή K^+ από το νεφρό παραμένει πάρα πολύ αυξημένη.

5.2. Εξωνεφρική δράση αλδοστερόνης

Η σημασία της αλδοστερόνης σ' αυτή την προσαρμοστικότητα του οργανισμού σε υψηλό φορτίο K^+ φαίνεται και από τη συμμετοχή της και σε άλλους δύο εξωνεφρικούς μηχανισμούς αποκατάστασης των επιπέδων του K^+ του ορού: α) αυξημένη είσοδος K^+ σε εξωνεφρικά κύτταρα και β) αυξημένες απώλειες K^+ από το γαστρεντερικό λόγω αυξημένης εντερικής απέκκρισής του.

Όπως είναι φυσικό και οι διαταραχές της παραγωγής αλδοστερόνης θα έχουν ως αντίκτυπο επίπτωση στα επίπεδα του K^+ στον ορό. Έτσι καταστάσεις υποαλδοστερονισμού μπορεί να δημιουργήσουν υπερκαλιαιμία και καταστάσεις υπεραλδοστερονισμού υποκαλιαιμία.

6. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Η έκκριση της αλδοστερόνης σχετίζεται, όπως είναι γνωστό και με την αγγειοτενσίνη-II. Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης οδηγεί στην έκκριση αλδοστερόνης. Φαίνεται ότι υπάρχει μία συνέργεια μεταξύ των επιπέδων του K^+ και της αγγειοτενσίνης-II για την παραγωγή αλδοστερόνης στη οποία εμπλέκεται το τοπικό ενδονεφρικό σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Έτσι η αύξηση των επιπέδων του K^+ προάγει την παραγωγή ρενίνης και αγγειοτενσίνης-II στο νεφρό.

Αξιοσημείωτο για το ρόλο της αλδοστερόνης στη διαχείριση των επιπέδων Na^+ και K^+ , είναι ότι λειτουργεί χωρίς οι μηχανισμοί που πυροδοτεί για την αποκατάσταση της διαταραχής του ενός ιόντος να επηρεάζουν την ισορροπία του άλλου. Σημαντικό ρόλο σ' αυτή την ικανότητα της αλδοστερόνης παίζει ο νεφρός και η διαχείριση της ανταλλαγής Na^+ και K^+ στα διάφορα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου. Για παράδειγμα η μείωση του δραστικού όγκου αίματος θα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ως συνέπεια την κατακράτηση Na^+ στο εγγύς (διαμέσου αγγειοτενσίνης-II) και στο άπω σωληνάριο (διαμέσου αλδοστερόνης). Η αναμενόμενη αυξημένη νεφρική απέκκριση K^+ δεν συμβαίνει γιατί η μειωμένη ροή στο άπω σωληνάριο (λόγω της αυξημένης επαναρρόφησης στο εγγύς) θα δράσει αντιρροπιακά της αλδοστερόνης και θα έχει ως αποτέλεσμα να μην επηρεαστεί η απέκκριση του K^+ . Από τη άλλη μεριά ένα φορτίο K^+ θα αυξήσει την παραγωγή αλδοστερόνης και θα μειώσει την επαναρρόφηση Na^+ στα εγγύς τμήματα του σωληναρίου. Επομένως αυξημένη ποσότητα Na^+ θα φθάσει στο άπω

σωληνάριο και έτσι θα αντιρροπήσει την αυξημένη απορρόφηση Na^+ στο τμήμα αυτό (λόγω της αυξημένης αλδοστερόνης), με αποτέλεσμα η απέκκριση του Na^+ από το νεφρό να παραμένει πρακτικά σταθερή.

7. Άλλες ορμόνες που επηρεάζουν την ομοιοστασία του K^+

Υπάρχουν αναφορές ότι κι άλλες ορμόνες συμμετέχουν στην ομοιοστασία του K^+ , η σημασία τους όμως δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Για παράδειγμα η αντιδιουρητική ορμόνη φαίνεται να αυξάνει τα κανάλια K^+ στο άπω σωληνάριο. Αυτό ίσως να έχει σημασία σε καταστάσεις αυξημένης παραγωγής αντιδιουρητικής ορμόνης και επομένως αυξημένης επαναρρόφησης H_2O και άρα μείωση της ροής στο άπω σωληνάριο. Αν τότε δεν αυξανόταν τα κανάλια του K^+ αυτή η μειωμένη ροή θα οδηγούσε σε αυξημένη αποβολή του. Τέλος οι προσταγλανδίνες ενδεχομένως συμμετέχουν στην ομοιοστασία του K^+ διαμέσου της δράσης τους στην αιμοδυναμική του νεφρού και της αλληλοεπίδρασης τους με το τοπικό ενδονεφρικό σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

8. Βιβλιογραφία

1. Defronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, Hendler R, Tamborliam V, Felig P. Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism. Studies with somatostatin in normal dogs and in normal and diabetic human beings. J Clin Invest 1978; 61: 472-479.
2. Verrey F. Early aldosterone action: toward filling the gap between transcription and transport. Am J Physiol 1999; 277(3 Pt 2): F319-F327.
3. Palmer L, Frindt G. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. Kidney Int 2000; 57: 1324-1228.
4. Wang WH, Giebisch G. Regulation of potassium handling in the renal collecting duct. Pflugers Arch 2009; 458(1): 157-168.

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την ρύθμιση της ομοιοστασίας του καλίου

Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Δέσποινα Καρασαββίδου

Ειδικευόμενη Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Κύρια σημεία

- Αυξημένος ενδαγγειακός όγκος αυξάνει τη ροή στα νεφρικά σωληνάκια και την απέκκριση του K^+
- Η οξέωση αυξάνει τη συγκέντρωση του K^+ στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ η αλκάλωση την μειώνει
- Η υποκαλιαιμία συνυπάρχει σε κάθε είδους μεταβολική αλκάλωση
- Τα ανόργανα οξέα προκαλούν μεγαλύτερη υπερκαλιαιμία σε σύγκριση με τα οργανικά οξέα
- Οι αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας προκαλούν μικρές μεταβολές στο K^+ του ορού
- Η οξεία αύξηση της ωσμωτικότητας προκαλεί την έξοδο του K^+ από τα κύτταρα
- Η υποξία προκαλεί υπερκαλιαιμία

1. Εισαγωγή

Η ολική ποσότητα K^+ στον οργανισμό είναι 3000 με 4000 mEq (50-55 mEq/kgΣΒ). Σε αντίθεση με το Na^+ , το οποίο βρίσκεται κυρίως στον εξωκυττάριο χώρο, το K^+ είναι βασικά ένα ενδοκυττάριο κατιόν. Το 98% της ολικής ποσότητας του K^+ του οργανισμού βρίσκεται μέσα στα κύτταρα, κυρίως στους μύες, στο ήπαρ και στα ερυθροκύτταρα, ενώ το 2% βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο⁽¹⁾. Έτσι, η συγκέντρωση του K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο είναι 140 mEq/L, ενώ στον εξωκυττάριο χώρο είναι 4-4,5 mEq/L. Η λειτουργία της $Na^+-K^+-ATPάσης$ στις κυτταρικές μεμβράνες είναι υπεύθυνη για την κατανομή του Na^+ και του K^+ . Η υψηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση του K^+ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των κυττάρων, την ενζυμική δραστηριότητα, τη ρύθμιση του ενδοκυττάριου όγκου και του pH. Η χαμηλή εξωκυττάρια συγκέντρωση του K^+ δημιουργεί την υψηλή διαμεμβρανική διαφορά συγκέντρωσης που είναι το κλειδί για την ανάπτυξη του διαμεμβρανικού ηλεκτρικού δυναμικού, το οποίο είναι απαραίτητο για τη λειτουργία της διέγερσης των ιστών, των νεύρων και των μυών. Η διατήρηση της ομοιοστασίας του K^+ είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος και της μυϊκής λειτουργίας. Τόσο η υποκαλιαιμία, όσο και η υπερκαλιαιμία επηρεάζουν την ηλεκτρική δραστηριότητα των κυτταρικών μεμβρανών. Η μεταβολή της ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας συγκέντρωσης του K^+ επηρεάζει επίσης τη διαμεμβρανική αγωγιμότητα (conductance). Το κλινικό αποτέλεσμα της διαταραχής της ομοιοστασίας του K^+ είναι μυοσκελετικές αδυναμίες, παραλύσεις, αλλά και διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας. Δεδομένης της μεγάλης σημασίας που έχει η διατήρηση της ομοιοστασίας του K^+ δεν αποτελεί έκπληξη η ανάπτυξη ξεχωριστών μηχανισμών ρύθμισης όπως της παλίνδρομης αυτορρύθμισης (feedback) και της πρώιμης τροφοδότησης (feed forward) που επιδρούν

στους μύες, στο ήπαρ και τους νεφρούς παρέχοντας έναν εκλεπτυσμένο μηχανισμό για τη διατήρηση της ομοιοστασίας του K^+ ως απάντηση σε οξείες ή χρόνιες μεταβολές του K^+ του οργανισμού⁽²⁾. Η ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια κατανομή του K^+ εξαρτάται από τη δράση αρκετών ορμονών, όπως η ινσουλίνη, το γλυκαγόνο, οι κατεχολαμίνες, η αλδοστερόνη και η αντιδιουρητική ορμόνη. Σ' αυτή την ανασκόπηση θα αναλυθούν ορισμένοι επιπρόσθετοι παράγοντες που επιδρούν στην ομοιοστασία του K^+ , όπως ο ενδοαγγειακός όγκος, η οξεοβασική ισορροπία, η ωσμωτικότητα του ορού, οι ηλεκτρολύτες και η υποξία.

2. Ενδαγγειακός όγκος

Οι μεταβολές του ολικού K^+ στο κύτταρο όχι μόνο επηρεάζουν τον όγκο και την οξεοβασική ισορροπία των κυττάρων, αλλά παράλληλα επιδρούν στην πρωτεϊνική σύνθεση, την αύξηση των κυττάρων και γενικότερα σ' ένα σύνολο πολλαπλών μεταβολικών διαδικασιών. Οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα που ευθύνονται για την απέκκριση του K^+ την μακροχρόνια ρύθμιση της ισορροπίας του, αλλά και για τη ρύθμιση του όγκου του σώματος. Οι νεφροί έχουν την ικανότητα να προσαρμόζονται στις οξείες και χρόνιες μεταβολές της πρόσληψης του K^+ . Οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί των νεφρών επιτρέπουν τη διατήρηση της ομοιοστασίας του K^+ , ακόμη κι όταν ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης μειωθεί σε επίπεδα λιγότερο από 15-20 ml/min. Σ' αυτά τα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας η ποσότητα που απεκκρίνεται από το έντερο αυξάνεται.

Με τη σειρά του, ο ενδαγγειακός όγκος σχετίζεται με τη ροή στα διάφορα σημεία των νεφρικών σωληναρίων. Η απέκκριση του K^+ εξαρτάται από την ίδια τη ροή στο σωληνάριο και μάλιστα αυξάνει όταν αυξάνει η ροή στο άπω σωληνάριο. Αυτός ο απεκκριτικός μηχανισμός είναι σημαντικός, διότι

εξηγεί την αυξημένη απέκκριση του K^+ που παρατηρείται μετά από φόρτιση με φυσιολογικό όρο, αλλά και αντίστροφα τη μείωση της επαναρρόφησης που παρατηρείται με τη μείωση της ροής στον άπω νεφρώνα. Έχουν αναφερθεί αρκετές καταστάσεις που επηρεάζουν την ομοιοστασία του K^+ διαμέσου μεταβολών στη ροή στα άπω και στα αθροιστικά σωληνάρια. Τέτοιο παράδειγμα είναι η χρόνια χορήγηση αλατοκορτικοειδών. Μετά την οξεία χορήγησή τους η απέκκριση του Na^+ μειώνεται, ενώ παράλληλα αυξάνεται η απέκκριση του K^+ . Αντίθετα, στη μακροχρόνια χορήγηση αλατοκορτικοειδών, η κατακράτηση του Na^+ μειώνεται, ενώ η αυξημένη απέκκριση του K^+ διατηρείται. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στη δευτεροπαθή αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, την επακόλουθη αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και τον αποκλεισμό της επαναρρόφησης του Cl^- και των υγρών στα εγγύς σωληνάρια.

Είναι γνωστό, ότι ουσίες που αυξάνουν την ροή των ούρων, όπως τα μη απορροφούμενα ιόντα, για παράδειγμα τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου, θειϊκών, διτταθρακικών ή μανιτόλης έχουν αυξημένη καλιο-διουρητική δράση. Η απώλεια K^+ που μπορεί να προκληθεί από τη χορήγηση διουρητικών, σχετίζεται επίσης με την αυξημένη ροή στα άπω σωληνάρια. Διουρητικά σκευάσματα, όπως η φουροσεμίδη ή βουμετανίδη και τα θειαζιδικά διουρητικά, αυξάνουν την απέκκριση του K^+ , με την αύξηση της ροής στα άπω και στα αθροιστικά σωληνάρια.

3. Οξεοβασική ισορροπία

Υπάρχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα επίπεδα του K^+ και την οξεοβασική ισορροπία. Η ομοιοστασία του K^+ και η κατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού είναι αλληλένδετες έννοιες που η μία συμπληρώνει την άλλη. Είναι αδιανόητο να συζητάμε για την ομοιοστασία

του K^+ χωρίς την υποκείμενη γνώση της οξεοβασικής κατάστασης που περιλαμβάνει μεταβολές της συγκέντρωσης των κατιόντων και επηρεασμό της νεφρικής λειτουργίας.

Οξείες και χρόνιες μεταβολές στην οξεοβασική ισορροπία έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της συγκέντρωσης του K^+ στο πλάσμα, αλλά και στη νεφρική του απέκκριση. Παλαιότερα δεδομένα υποστήριζαν ότι οι μεταβολές στην συγκέντρωση των H^+ είχαν ως αποτέλεσμα προβλέψιμες μεταβολές στη συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα. Ωστόσο, πειραματικές ενδείξεις δεν επιβεβαιώνουν την ύπαρξη μιας απλής και αναπαραγόμενης συσχέτισης ανάμεσα στη συγκέντρωση του H^+ και τη συγκέντρωση του K^+ του πλάσματος⁽³⁾. Η κυριότερη αιτία αυτής της παρατήρησης είναι το γεγονός ότι η μεταβολή της συγκέντρωσης του K^+ ως απάντηση στις μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας δεν είναι αποτέλεσμα μίας ανταλλαγής H^+ - K^+ ανάμεσα στα κύτταρα, αλλά το αποτέλεσμα πολλαπλών διαφορετικών παθοφυσιολογικών διαδικασιών, στις οποίες σημαντικό ρόλο παίζουν οι μεταβολές της αδρενεργικής δραστηριότητας, οι ορμόνες, όπως η αλδοστερόνη και η ινσουλίνη, παράλληλα με τις μεταβολές στην ωσμωτικότητα και τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών.

Είναι γενικά αποδεκτό, ότι ιδιαίτερα οι οξείες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας οδηγούν σε μεταβολές στην κατανομή του K^+ στα διάφορα διαμερίσματα. Ειδικότερα, η οξυαιμία αυξάνει τη συγκέντρωση του K^+ στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ η αλκαλαιμία την μειώνει⁽⁴⁾.

Απ' όλες τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας η μεταβολική οξέωση επηρεάζει περισσότερο την ομοιοστασία του K^+ , κυρίως δε σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Η *οξέωση* οδηγεί σε έξοδο του K^+ από τα κύτταρα με επακόλουθο την αύξησή του στον ορό. Στη μεταβολική οξέωση, περισσότερο από το μισό της περίσσειας της συγκέντρωσης H^+ εξουδετερώνεται μέσα στο κύτταρο. Η αναγκαία ηλεκτρο-ουδετερότητα

διατηρείται εν μέρει με τη μετακίνηση του ενδοκυττάριου K^+ στο εξωκυττάριο χώρο. Ειδικότερα, η μειωμένη τιμή του εξωκυττάριου pH οδηγεί στην επιβράδυνση της Na^+-H^+-ATP άσης, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της εισόδου του Na^+ στα κύτταρα, τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Na^+ , την επιβράδυνση του φυσιολογικού ρυθμού εισόδου του K^+ στα κύτταρα και τελικά την αύξησή του στον εξωκυττάριο χώρο. Έτσι, ως αποτέλεσμα στη μεταβολική οξέωση, η συγκέντρωση του K^+ στον εξωκυττάριο χώρο είναι αυξημένη σε σύγκριση με το ολικό K^+ του οργανισμού. Το τελικό αποτέλεσμα στις περισσότερες περιπτώσεις είναι υπερκαλιαιμία. Ωστόσο, σε καταστάσεις που υπάρχει ένδεια K^+ , όπως σε αυξημένη αποβολή του από τους νεφρούς ή απώλειες από το γαστρεντερικό, τα επίπεδα του K^+ μπορεί να είναι φυσιολογικά ή ακόμη και ελαττωμένα^(5,6). Έχει υπολογιστεί ότι για κάθε μείωση του pH κατά 0,1 μονάδες, τα επίπεδα του K^+ του ορού αυξάνονται κατά 0,6 mEq/L⁽⁷⁾ (Πίνακας 1). Ο βαθμός που η συγκέντρωση του K^+ θα μειωθεί με τη θεραπεία της οξυαιμίας, λόγω του μεγάλου εύρους διακύμανσης, δε μπορεί με ακρίβεια να προβλεφθεί γι' αυτό και απαιτείται πολύ προσεκτική παρακολούθηση.

	Μεταβολή του pH	Μεταβολή του K^+ (mEq/L)
Μεταβολική οξέωση		
Ανόργανα οξέα	Μείωση 0,1	Αύξηση 0,7
Οργανικά οξέα	Μείωση 0,1	Αμελητέα μεταβολή
Μεταβολική αλκάλωση	Αύξηση 0,1	Μείωση 0,3
Αναπνευστική οξέωση	Μείωση 0,1	Αύξηση 0,1
Αναπνευστική αλκάλωση	Αύξηση 0,1	Μείωση 0,2

Πίνακας 1: Οξεοβασική διαταραχή και μεταβολή του K^+ του ορού

Στη μεταβολική οξέωση, οι μεταβολές στα επίπεδα του K^+ επηρεάζονται περισσότερο από τη χορήγηση *ανόργανου* οξέος, όπως λ.χ. NH_4Cl ή HCl , παρά με τη χορήγηση *οργανικού* οξέος, όπως του γαλακτικού ή του β-υδροξυβουτυρικού. Αυτή η διαφορά οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχει διαφορετική διαπερατότητα του συνοδού ανιόντος των H^+ . Η πρώτη περίπτωση του ανόργανου οξέος χαρακτηρίζεται από την προσθήκη H^+ και Cl^- στον εξωκυττάριο χώρο και συχνά κλινικά συνοδεύει τις διαρροϊκές κενώσεις. Το Cl^- διέρχεται σε μικρή ποσότητα και πιο δύσκολα από την κυτταρική μεμβράνη, ενώ τα H^+ εισέρχονται στο κύτταρο. Για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα για κάθε H^+ που εισέρχεται στο κύτταρο, πρέπει ένα αντίστοιχο κατιόν K^+ ή Na^+ να εξέλθει. Η αναφερόμενη αύξηση του K^+ είναι κυμαινόμενη (0,2-1,7 mEq για 0,1 μονάδες μείωσης του pH) επιβεβαιώνοντας την παρουσία πολλαπλών παραγόντων που επηρεάζουν την κατανομή του.

Στη δεύτερη περίπτωση της μεταβολικής οξέωσης με οργανικό οξύ, η σχέση μεταξύ οξυαιμίας και επιπέδων K^+ πλάσματος είναι πολύ λιγότερο προβλέψιμη και σχετίζεται με μικρότερες μεταβολές στη μετακίνηση του K^+ . Η ρίζα του οργανικού οξέος και τα H^+ διαπερνούν ευκολότερα την κυτταρική μεμβράνη και έτσι δεν υπάρχει λόγος να εξέλθουν K^+ και Na^+ . Επιπρόσθετα, μερικές ρίζες οργανικού οξέος διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης και κατά συνέπεια αυξάνουν την πρόσληψη του K^+ από τα κύτταρα.

Δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες που να αφορούν στη μεταβολή των επιπέδων του K^+ σε καταστάσεις *οξείας μεταβολικής οξέωσης* σε ανθρώπους. Τα λιγοστά δεδομένα που υπάρχουν υποστηρίζουν την διαφορετική επίδραση στα επίπεδα του K^+ ανάμεσα στη μεταβολική οξέωση από ανόργανο ή οργανικό οξύ που παρατηρείται και στα πειραματόζωα⁽³⁾. Έχειδειχτεί ότι υπάρχει μία αύξηση στα επίπεδα του K^+ κατά 0,4 mEq για

κάθε 0,1 μονάδες μείωσης του pH, ως απάντηση στη χορήγηση HCl και NH₄Cl σε ασθενή με προϋπάρχουσα μεταβολική αλκάλωση.

Στη *χρόνια μεταβολική οξέωση* η έκκριση και η αποβολή του K⁺ αυξάνεται με την αύξηση της ροής στα άπω σωληνάρια και με την επίδραση της αλδοστερόνης, κυρίως σε καταστάσεις μειωμένου ενδαγγειακού όγκου.

Η *αλκάλωση*, είτε μεταβολική είτε αναπνευστική, προκαλεί είσοδο του K⁺ στο κύτταρο και επακόλουθη μείωση των επιπέδων του στον ορό. Στη μεταβολική αλκάλωση έχουμε μείωση του K⁺ του ορού, επειδή υπάρχει είσοδος του K⁺ στα κύτταρα και απελευθέρωση H⁺, σε μία προσπάθεια να μειωθεί το pH του εξωκυττάριου χώρου. Οι μεταβολές του K⁺ του ορού είναι συνήθως μικρές, ενώ μπορούν να γίνουν σημαντικές μόνο όταν υπάρχουν και ταυτόχρονες απώλειες K⁺, για παράδειγμα από το γαστρεντερικό σύστημα ή από τους νεφρούς. Γενικότερα, η συγκέντρωση του K⁺ μειώνεται κατά 0,4 mEq για κάθε αύξηση κατά 0,1 μονάδα του εξωκυττάριου pH⁽⁷⁾. Μία παρόμοια μείωση στη συγκέντρωση του K⁺ μπορεί να συμβεί και μετά από χορήγηση NaHCO₃ για τη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης. Σ' αυτή την περίπτωση, τόσο η αύξηση του pH, όσο και μία απ' ευθείας δράση από την αύξηση της συγκέντρωσης HCO₃⁻ φαίνεται να αυξάνει τη μετακίνηση του K⁺ μέσα στα κύτταρα. Η αιτία των μικρών μεταβολών του K⁺ στη μεταβολική αλκάλωση οφείλεται κύρια στη μη παρουσία ισχυρών ρυθμιστικών συστημάτων στον ενδοκυττάριο χώρο. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ενώ η αλκαλαιμία προκαλεί μικρή μεταβολή στα επίπεδα του K⁺ του ορού, η ίδια η υποκαλιαιμία συνυπάρχει σε κάθε είδους μεταβολική αλκάλωση. Διάφορες καταστάσεις όπως οι έμετοι, η χρήση διουρητικών, ο υπεραλδοστερονισμός είναι αίτια αλκάλωσης, αλλά ταυτόχρονα είναι και αίτια υποκαλιαιμίας. Η υποκαλιαιμία επίσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αλκάλωσης με την αύξηση της έκκρισης των H⁺ και της

επαναρρόφησης HCO_3^- από τα νεφρικά σωληνάρια.

Η *οξεία αναπνευστική αλκάλωση* είναι πιθανά η συχνότερη οξεοβασική διαταραχή που οφείλεται στον υπεραερισμό και ευρέως πιστεύεται ότι προκαλεί υποκαλιαιμία. Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν κατηγορηματικά αυτή την εκδοχή, εφόσον στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση έχουν αναφερθεί αυξήσεις, μη μεταβολές αλλά και μειώσεις του K^+ . Υποστηρίζεται ότι ο υπεραερισμός, η οξεία αναπνευστική αλκάλωση και η επακόλουθη υποκαλιαιμία συσχετίζονται κυρίως με αυξημένη συμπαθητικο-αδρενεργική δραστηριότητα⁽³⁾.

Στη *χρόνια αναπνευστική αλκάλωση* η χρόνια υποκαπνία (μείωση PCO_2 κατά 10 mmHg) οδηγεί σε εμμένουσα υποκαλιαιμία, στην οποία μετά από 24 ώρες, παρατηρείται και αυξημένη νεφρική απέκκριση K^+ . Η απέκκριση επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 4-6 ώρες αναπνευστικής αλκάλωσης.

4. Ωσμωτικότητα και ομοιοστασία του K^+

Διαταραχές στην ομοιοστασία του K^+ προκαλούνται και σε καταστάσεις υπερωσμωτικότητας. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα βρίσκονται μέσα στο πλάσμα σε σχετικά σταθερή ωσμωτικότητα. Η μεταβολή της ωσμωτικότητας με την έκθεσή τους σε υπέρτονα ή σε υπότονα διαλύματα τα συρρικνώνει ή τα διογκώνει αντίστοιχα. Η αύξηση της ωσμωτικότητας έχει ως αποτέλεσμα τη συστολή του ενδοκυττάριου όγκου. Προκαλείται έτσι αύξηση των επιπέδων του K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο και αυξάνεται η μετακίνησή του στον εξωκυττάριο χώρο. Το K^+ εξέρχεται από τα κύτταρα και κατά την έξοδο του H_2O κατά τη διάρκεια της ανακατανομής του (ωσμωτική μετακίνηση H_2O). Για παράδειγμα σε φυσιολογικά άτομα μία

ήπια αύξηση της τονικότητας κατά 10 mosmol/kg έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επίπεδων του K^+ περίπου 0,5 mEq/L. Η κλινική σημασία του φαινομένου είναι ιδιαίτερα εμφανής σε διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους η ωσμωτικότητα του πλάσματος μπορεί να αυξηθεί 40 έως 50 mosmol/kg κατά τη διάρκεια υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, ιδιαίτερα όταν η διαμέσου της ινσουλίνης πρόσληψη της γλυκόζης είναι ανεπαρκής. Το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς, στους οποίους χορηγούνται αυξημένες δόσεις μανιτόλης για την πρόληψη του εγκεφαλικού οιδήματος ή τη βελτίωση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

5. Ηλεκτρολύτες και ομοιοστασία K^+

Γενικότερα, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, προκαλούν ταυτόχρονες μεταβολές στα επίπεδα του K^+ ενώ ισχύει και το αντίστροφο. Για παράδειγμα έχειδειχτεί ότι η φόρτιση του οργανισμού με K^+ μειώνει την επαναρρόφηση του Na^+ στα εγγύς τμήματα των σωληναρίων⁽⁸⁾ ή στην αγκύλη του Henle^(8,9), αυξάνει τη συγκέντρωση του Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια και προκαλεί νατριούρηση⁽¹⁰⁾. Σε γενικές γραμμές ο όγκος αποδεικνύεται ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη σωληναριακή επαναρρόφηση του Na^+ . Η ένδεια Na^+ μειώνει, τουλάχιστον σε σκύλους, τη νατριουρητική δράση του K^+ ⁽¹¹⁾. Είναι γενικότερα αποδεκτό ότι η αυξημένη πρόσληψη του Na^+ αυξάνει, ενώ η μειωμένη πρόσληψη μειώνει, την απέκκριση του K^+ ⁽¹²⁾. Φαίνεται, ότι η ομοιοστασία του K^+ διατηρείται με κόστος την ομοιοστασία του Na^+ ⁽¹³⁾. Η υπομαγνησαιμία είναι σχετικά συχνό εύρημα σε ασθενείς με υποκαλιαιμία και μπορεί να ανιχνευτεί σε περισσότερες από το 40 % των περιπτώσεων⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Η κοινή διαταραχή οφείλεται εν μέρει στην υποκείμενη νόσο που μπορεί να προκαλέσει ταυτόχρονα απώλειες K^+ και Mg^{2+} όπως η

χορήγηση διουρητικών και οι διάρροιες. Υπάρχουν και περιπτώσεις, όπως η τοξικότητα από καρβοπλαινόλη ή ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, που παρεμποδίζουν την επαναρρόφηση, τόσο του K^+ , όσο και του Mg^{2+} από τους νεφρούς^(17,18). Επιπλέον, η υπομαγνησιαιμία από οποιαδήποτε αιτία οδηγεί σε ένδεια K^+ , απώλειες από ουροποιητικό και γαστρεντερικό και υποκαλιαιμία^(15,19), πιθανότατα λόγω μειωμένης επαναρρόφησης K^+ στην αγκύλη του Henle και στα φλοιικά αθροιστικά σωληνάκια⁽²⁰⁾. Η μείωση του ενδοκυττάριου Mg^{2+} που προκαλείται από την ολική ένδεια Mg^{2+} , απελευθερώνει τον αποκλεισμό συγκεκριμένων ROMK καναλιών που αναστέλλονται από το Mg^{2+} και έτσι αυξάνεται η έκκριση του K^+ στο σωληνάριο⁽²¹⁾. Γενικότερα, η διόρθωση της υποκαλιαιμίας απαιτεί και την αποκατάσταση της ομοιοστασίας του Mg^{2+} ^(15,16,19). Η απλή χορήγηση K^+ είναι μη αποτελεσματική, επειδή το K^+ που χορηγείται εξωγενώς, απεκκρίνεται από τα ούρα και δεν προσλαμβάνεται από τα κύτταρα^(22,23).

Διαταραχές της ομοιοστασίας του Ca^{2+} φαίνεται επίσης να επηρεάζουν το K^+ του όρου. Για παράδειγμα, η αύξηση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} αυξάνει την έξοδο (efflux), του K^+ ^(24,25) από τα κύτταρα, ενώ η μείωση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} έχει τα αντίθετα αποτελέσματα. Τέλος, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για την επίδραση της υποξίας στην ομοιοστασία του K^+ . Η υποξία προκαλεί υπερκαλιαιμία και οδηγεί στην έξοδο του K^+ από τα κύτταρα.

6. Βιβλιογραφία

1. Kone BCH. In: Hamm LL DTe. Acid-base and electrolyte disorders: A Companion to Brenner and Rector's. The Kidney, Philadelphia, Saunders 2002: 381-394.
2. Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn JH, Kone BC. Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. Ann Intern Med 2009; 150: 619-625.
3. Krapf R. Acid-base and potassium homeostasis. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1537-1539.
4. Nuttall FQ. Serum electrolytes and their relation to acid-base balance. Arch Intern Med 1965; 116: 670-680.
5. Magner PO, Robinson L, Halperin RM, Zettle R, Halperin ML. The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: a re-evaluation. Am J Kidney Dis 1988; 11: 220-224.
6. Wiederseiner JM, Muser J, Lutz T, Hulter HN, Krapf R. Acute metabolic acidosis: characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1589-1596.
7. Adroque HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. Am J Med 1981; 71: 456-467.
8. Schneider EG, Lynch RE, Willis LR, Knox FG. The effect of potassium infusion on proximal sodium reabsorption and renin release in the dog. Kidney Int 1972; 2: 197-202.
9. Kirchner KA. Effect of acute potassium infusion on loop segment chloride reabsorption in the rat. Am J Physiol 1983; 244: F599-F605.
10. Rabelink TJ, Koomans HA, Hene RJ, Dorhout Mees EJ. Early

and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 1990; 38: 942-947.

11. Anderson HM, Laragh JH. Renal excretion of potassium in normal and sodium depleted dogs. *J Clin Invest* 1958; 37: 323-331.

12. Walser M. Phenomenological analysis of renal regulation of sodium and potassium balance. *Kidney Int* 1985; 27: 837-841.

13. van BM, Rabelink AJ, Bijlsma JA, Koomans HA. Natriuretic and kaliuretic response to potassium load: modulation by sodium intake. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 495-500.

14. Whang R. Clinical disorders of magnesium metabolism. *Compr Ther* 1997; 23: 168-173.

15. Whang R, Oei TO, Aikawa JK, et al. Magnesium and potassium interrelationships, experimental and clinical. *Acta Med Scand* 1981; 647(Suppl): 139-144.

16. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1992; 152: 40-45.

17. Dirks JH. The kidney and magnesium regulation. *Kidney Int* 1983; 23: 771-777.

18. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 1979; 90: 929-931.

19. Shils ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 61-85.

20. Nichols CG, Ho K, Hebert S. $Mg^{(2+)}$ -dependent inward rectification of ROMK1 potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *J Physiol* 1994; 476: 399-409.

21. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2649-2652.
22. Cogan MG, Rector FC. Proximal reabsorption during metabolic acidosis in the rat. *Am J Physiol* 1982; 242: F499-F507.
23. Douglas JB, Healy JK. Nephrotoxic effects of amphotericin B, including renal tubular acidosis. *Am J Med* 1969; 46: 154-162.
24. Meech RW. Calcium-dependent potassium activation in nervous tissues. *Annu Rev Biophys Bioeng* 1978; 7: 1-18.
25. Whittam R. Control of membrane permeability to potassium in red blood cells. *Nature* 1968; 219: 610.

Στρογγυλό τραπέζι II: Υποκαλιαιμία
Προεδρείο: Κ. Σόμπολος, Χρ. Κατσίνας

Ορισμός - Αιτιολογία υποκαλιαιμίας
Ε. Κασιμάτης

Φάρμακα και υποκαλιαιμία
Κ. Παππάς

Υποκαλιαιμία - Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Κλινική εικόνα
Ε. Ντουνούση

Αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας
Σπ. Μιχαήλ

Σχόλια - Παραδείγματα
Κ.Χ. Σιαμόπουλος

Ορισμός - Αιτιολογία υποκαλιαιμίας

Ευστράτιος Κασιμάτης

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικής Κλινική Α.Π.Θ.

Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Κύρια σημεία

- Η υποκαλιαιμία είναι συχνή στην κλινική πράξη και δυνητικά επικίνδυνη, λόγω της πιθανότητας πρόκλησης καρδιακών αρρυθμιών

- Η μετακίνηση μικρής σχετικά ποσότητας K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο μεταβάλλει την πολικότητα των κυττάρων και μπορεί να προκαλέσει αξιόλογη υποκαλιαιμία, χωρίς μεταβολή του συνολικού K^+ του οργανισμού

- Οι σημαντικότερες αιτίες μετακίνησης K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο είναι η έκκριση ινσουλίνης και καταστάσεις που συνοδεύονται από ενεργοποίηση των β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων

- Υποκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί κι όταν το συνολικό ισοζύγιο του K^+ είναι αρνητικό. Αυτό συμβαίνει σε αυξημένες απώλειες K^+ λόγω διαρροιών ή καλιούρησης

- Η αυξημένη ή απρόσφορη απώλεια K^+ στα ούρα υποδηλώνει έκκριση του K^+ στο φλοιικό άπω σωληνάριο, γεγονός που συμβαίνει όταν δρα η αλδοστερόνη ή σπανιότερα, σε άλλες καταστάσεις που προσομοιάζουν με υπεραλδοστερονισμό. Επίσης, η καλιούρηση επάγεται όταν τα ούρα είναι αλκαλικά

1. Εισαγωγή

Η υποκαλιαιμία αποτελεί συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή. Ιδιαίτερα σε νοσηλευόμενους ασθενείς απαντάται σε ποσοστό ως και 20% του

συνόλου¹. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η υποκαλιαιμία είναι ήπια, έχει όμως παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ακόμη και η ήπια υποκαλιαιμία επιβαρύνει τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Η σοβαρού βαθμού υποκαλιαιμία συνιστά σημαντική απειλή για την εμφάνιση επικίνδυνων για τη ζωή επιπλοκών, όπως οι καρδιακές αρρυθμίες και η αδυναμία των αναπνευστικών μυών και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται έγκαιρα και αποτελεσματικά. Παρά την προγνωστική της σημασία θα πρέπει να τονιστεί ότι η υποκαλιαιμία δεν συνιστά διάγνωση, αλλά εργαστηριακό εύρημα που απαντάται σε πολλές και διαφορετικές παθήσεις.

2. Ορισμός - Βασικές αρχές

Ως υποκαλιαιμία ορίζεται κάθε τιμή K^+ ορού μικρότερη από 3,5 mEq/L. Ήπια χαρακτηρίζεται η υποκαλιαιμία όταν οι σχετικές τιμές κυμαίνονται από 3 ως και 3,4 mEq/L. Η υποκαλιαιμία συνιστά διαταραχή της φυσιολογικής ομοιοστασίας του K^+ και μπορεί να αναπτυχθεί οξέως ή να έχει χαρακτήρα χρονιότητας. Η μυϊκή αδυναμία, ως συνοδό σύμπτωμα, είναι συχνότερη σε οξείες και σοβαρού βαθμού υποκαλιαιμίες. Η χρονιότητα μιας υποκαλιαιμίας δεν επιβεβαιώνεται από το ιστορικό των συμπτωμάτων, που συνήθως είναι αμβληχρά και μη ειδικά, αλλά από το αρχείο των σχετικών διαθέσιμων εργαστηριακών εξετάσεων. Σε χρόνια υποκαλιαιμία υπάρχει έλλειμμα K^+ και μολονότι θεωρείται ότι αυτό είναι μεγαλύτερο όσο σοβαρότερη είναι η υποκαλιαιμία, δεν υπάρχει κάποια αξιόπιστη ποσοτική εξίσωση που να συσχετίζει το K^+ ορού με το συνολικό σωματικό έλλειμμα του.

3. Υποκαλιαιμία από μετακίνηση K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο

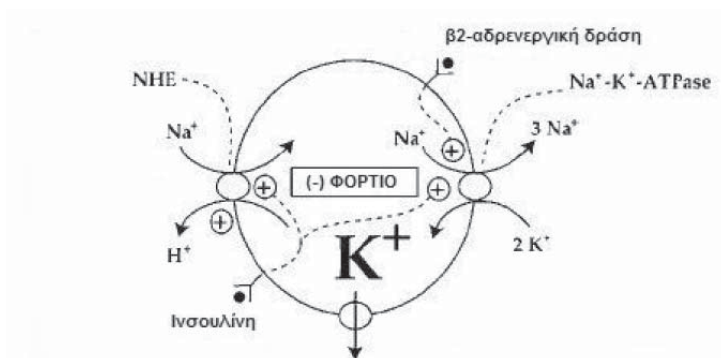
Από τα 3500 mEq K^+ που φυσιολογικά περιέχονται στον οργανισμό ενός ανθρώπου βάρους 70 kg, μόνο τα 70 mEq αυτού κατανέμονται στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ τα υπόλοιπα 98% περιορίζονται στον ενδοκυττάριο, κυρίως στα μυϊκά κύτταρα². Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του K^+ δεν μεταβάλλεται ιδιαίτερα, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. Αντίθετα, λόγω της μικρής περιεκτικότητας του εξωκυττάριου χώρου σε K^+ , η μετακίνηση μιας μικρής σχετικά ποσότητας προς τον ενδοκυττάριο μπορεί να συνοδεύεται από οξεία και αξιόλογη, ως προς το ποσοστό της, μείωση της συγκέντρωσης του K^+ στον εξωκυττάριο χώρο και επομένως και στο πλάσμα. Η ελάττωση της συγκέντρωσης του K^+ στο πλάσμα, παρότι αντιστοιχεί σε μετακίνηση σχετικά μικρής ποσότητας από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο, έχει μεγάλη σημασία από πλευράς φυσιολογίας γιατί υποδηλώνει μεταβολή στο λόγο της συγκέντρωσης του K^+ εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης, ο οποίος ουσιαστικά αντανακλά στις αλλαγές στο βαθμό της πολικότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Αιτίες που επάγουν τη μετακίνηση K^+ προς τον ενδοκυττάριο χώρο μπορούν να προκαλέσουν άμεσα σημαντική υποκαλιαιμία ή να επιτείνουν μία προϋπάρχουσα χρόνια υποκαλιαιμία.

Το K^+ μετακινείται και παραμένει ενδοκυττάρια, παρά το γεγονός ότι η συγκέντρωσή του εκεί είναι 30 φορές μεγαλύτερη από ότι στον εξωκυττάριο χώρο, λόγω της ύπαρξης αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου στο εσωτερικό των κυττάρων. Το αρνητικό αυτό φορτίο διατηρείται από τη δράση της $Na^+-K^+-ATPάσης$ που βγάζει 3 κατιόντα Na^+ έξω από το κύτταρο για κάθε 2 κατιόντα K^+ που βάζει μέσα σ' αυτό. Επομένως, κάθε φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση που αυξάνει τη δράση της $Na^+-K^+-ATPάσης$ μπορεί άμεσα να μετακινήσει K^+ ενδοκυττάρια και να προκαλέσει υποκαλιαιμία (Πίνακας 1).

Μετακίνηση K^+ στα κύτταρα	Κατάσταση
↑ Αριθμού αντλιών $Na^+-K^+-ATPase$	Υπερθυρεοειδισμός Έκκριση ινσουλίνης
Ενεργοποίηση αντλιών $Na^+-K^+-ATPase$ (β_2 -αδρενεργική δράση)	β_2 -διεγέρτες, καφεΐνη, αμφεταμίνες Οξύ stress (έμφραγμα, τραύμα κεφαλής) Υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση
↑ ενδοκυττάριου Na^+ (↑NHE)	Έκκριση ινσουλίνης
Δημιουργία νέων κυττάρων	Θεραπεία κακοήθους αναιμίας

Πίνακας 1: Αίτια υποκαλιαιμίας από μετακίνηση K^+ στα κύτταρα

Η μετακίνηση του K^+ μπορεί να συμβεί αν αυξηθεί ο αριθμός των αντλιών, αν ενεργοποιηθούν ήδη υπάρχουσες αντλίες ή αν αυξηθεί η ενδοκυττάρια συγκέντρωση Na^+ , οπότε περισσότερο Na^+ είναι διαθέσιμο στις αντλίες³. Το ενδοκυττάριο Na^+ μπορεί να αυξηθεί, κατά τρόπο ηλεκτρικά ουδέτερο, με ενεργοποίηση του αντιμεταφορέα Na^+-H^+ (NHE), που συμβαίνει σε απότομη αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και σε ενδοκυττάρια οξέωση (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Μηχανισμοί ενίσχυσης του ενδοκυττάριου αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου

4. Υποκαλιαιμία λόγω αρνητικού ισοζυγίου από αυξημένες απώλειες K^+

Παρά το γεγονός ότι η απώλεια K^+ στα ούρα δεν μπορεί να περιοριστεί κάτω από 10-15 mEq/24ωρο, ένα αρνητικό ισοζύγιο K^+ προέρχεται, σχεδόν πάντοτε από αυξημένες απώλειές του και όχι από ανεπαρκή πρόσληψή του. Αυξημένες απώλειες K^+ μπορεί να συμβούν από το γαστρεντερικό σε διάρροιες, καθώς επίσης και από τους νεφρούς.

4.1. Αυξημένες απώλειες K^+ στα κόπρανα

Η συγκέντρωση του K^+ στα κόπρανα είναι 80-90 mEq/L, αλλά επειδή ο όγκος του H_2O στα φυσιολογικά κόπρανα είναι μικρός, η συνήθης ημερήσια απώλεια K^+ δεν ξεπερνά το 10 mEq/L⁴. Διάρροιες που οφείλονται σε έκκριση μεγάλων ποσοτήτων Na^+ και Cl^- που υπερβαίνουν τις δυνατότητες της εντερικής επαναρρόφησης, περιέχουν K^+ σε συγκέντρωση ως και 15 mEq/L. Επειδή ο όγκος των διαρροϊκών κενώσεων μπορεί να ανέρχεται σε αρκετά L ημερησίως, οι συνολικές απώλειες K^+ είναι συνήθως μεγάλες. Όμως, η υποκαλιαιμία μπορεί να μετριάζεται από την αναστολή έκκρισης της ινσουλίνης, που προκαλεί η α-αδρενεργική δράση που συνοδεύει την έντονη υπογκαιμία. Η αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου που ακολουθεί, στα πλαίσια της θεραπείας, καθιστά έκδηλη την υποκαλιαιμία σε δεύτερο χρόνο⁵.

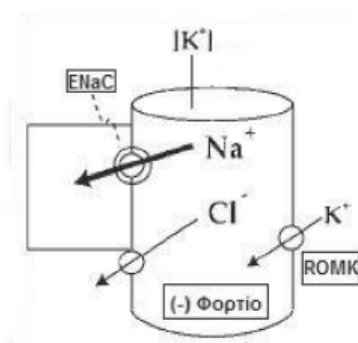
Διάρροιες που οφείλονται σε αδυναμία εντερικής επαναρρόφησης Na^+ και Cl^- συνοδεύονται επίσης από απώλειες K^+ στα διαρροϊκά υγρά, όπως συμβαίνει στην κατάχρηση καθαρτικών. Η συνοδός υπογκαιμία στην περίπτωση αυτή είναι λιγότερο εκσεσημασμένη και συνήθως συνοδεύεται

από β_2 -αδρενεργική δράση που προκαλεί την ενδοκυττάρια μετακίνηση K^+ . Στην περίπτωση αυτή η υποκαλιαιμία μπορεί να είναι σημαντική ακόμη και όταν το συνολικό έλλειμμα K^+ δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλο³.

4.2. Αυξημένες απώλειες K^+ στα ούρα

Η τελική ρύθμιση της ποσότητας του K^+ που απεκκρίνεται με τα ούρα γίνεται στη φλοιική μοίρα του άπω σωληναρίου που περιλαμβάνει το τελικό τμήμα των άπω εσπειραμένων, τα συνδετικά σωληνάκια και τα αθροιστικά σωληνάκια του νεφρικού φλοιού. Στο φλοιικό άπω σωληνάριο και συγκεκριμένα στα θεμέλια κύτταρά του είναι δυνατή η έκκριση K^+ στο σωληναριακό αυλό, έτσι ώστε η συγκέντρωσή του στα άπω σωληνάκια να αυξάνεται πριν την είσοδό του στη μυελώδη μοίρα. Με τον τρόπο αυτό, επί σταθερής σωληναριακής ροής, αυξάνεται ο ρυθμός της απέκκρισης του K^+ στα ούρα.

Για να υπάρξει έκκριση K^+ στον αυλό των φλοιικού άπω σωληναρίων θα πρέπει να υπάρχουν ανοιχτοί δίαυλοι K^+ (ROMK) στην αυλική επιφάνεια των κυττάρων και αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο ενδοαυλικά. Το αρνητικό αυτό φορτίο είναι δυνατό να δημιουργηθεί επειδή η επαναρρόφηση του Na^+ , με τους επιθηλιακούς διαύλους Na^+ (ENaC) των σωληναριακών κυττάρων, μπορεί να ρυθμιστεί, διαμέσου της αλδοστερόνης, ανεξάρτητα από την επαναρρόφηση Cl^- που γίνεται παρακυτταρικά. Η αλδοστερόνη, ενεργοποιεί τους ENaC και η επακόλουθη αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ , χωρίς την αντίστοιχη αύξηση της επαναρρόφησης Cl^- , δημιουργεί το αρνητικό φορτίο ενδοαυλικά που είναι απαραίτητο για την έκκριση του K^+ (Εικόνα 2). Παρόμοια αρνητικό φορτίο μπορεί να δημιουργηθεί όταν το συνοδό του Na^+ ανιόν δεν είναι το Cl^- αλλά άλλο, μη επαναρροφήσιμο, όπως συμβαίνει με ορισμένα αντιβιοτικά.



Εικόνα 2: Δημιουργία αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου στα φλοιικά άπω σωληνάρια

Η έκκριση της αλδοστερόνης, όταν δεν υπάρχει υπερκαλιαιμία, μπορεί φυσιολογικά να επάγεται από τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης-II σε καταστάσεις ελάττωσης του δραστικού ενδαγγειακού όγκου. Το αναμενόμενο αποτέλεσμα στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να είναι η αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ και Cl^- κεντρικότερα των άπω σωληναρίων, προς υποστήριξη του ενδαγγειακού όγκου, με ελάττωση της ροής στα άπω σωληνάρια, ώστε να αποφεύγεται η απρόσφορη καλιούρηση. Αυτό όμως δεν συμβαίνει όταν γίνεται λήψη διουρητικών ή όταν υπάρχουν συγγενείς νόσοι ή επίκτητες καταστάσεις που προσομοιάζουν στη λήψη διουρητικών (Πίνακας 2).

Διαταραχή επαναρρόφησης Na^+ και Cl^-	Φάρμακα - Παθήσεις
Παχύ ανιόν σκέλος αγκύλης Henle	Διουρητικά αγκύλης Σύνδρομο Bartter Ενεργοποίηση CaSR ($\uparrow[\text{Ca}^{2+}]$, γενταμυκίνη, παραπρωτεΐνες)
Άπω εσπειραμένα σωληνάρια	Θειαζιδικά διουρητικά Σύνδρομο Gitelman

Πίνακας 2: Αίτια υποκαλιαιμίας με απρόσφορη καλιούρηση σε παρουσία αυξημένης αλδοστερόνης λόγω υπογκαιμίας

Ενεργοποίηση των ENaC τύπου υπεραλδοστερονισμού, με συνοδό υπέρταση, χωρίς να υπάρχει το ερέθισμα της υπογκαιμίας παρατηρείται σε συγγενείς και επίκτητες νόσους που συνοδεύονται συχνά, αλλά όχι πάντοτε από υποκαλιαιμία. Η μέτρηση των επιπέδων της αλδοστερόνης και της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος βοηθά στη διαφοροδιάγνωση των παθήσεων αυτών (Πίνακας 3).

Επίπεδα ρενίνης/αλδοστερόνης	Παθήσεις
↑Ρενίνη/↑Αλδοστερόνη	Στένωση νεφρικής αρτηρίας Κακοήθης υπέρταση
↓Ρενίνη/↑Αλδοστερόνη	Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
↓Ρενίνη/↓Αλδοστερόνη (ψευδοϋπεραλδοστερονισμός)	Σύνδρομο Liddle ↓11β-HSD (δράση κορτιζόλης)

Πίνακας 3: Αίτια υποκαλιαιμίας λόγω ενεργοποίησης των ENaC με αυξημένο εξωκυττάριο όγκο και υπέρταση

Η παρουσία HCO_3^- στα φλοιικά άπω σωληνάρια αυξάνει την έκκριση του K^+ , πιθανότατα διαμέσου της επίδρασης που ασκεί η σχετική αλκαλοποίηση στον αριθμό των ανοιχτών ROMK⁶. Μετά από εμέτους, η αρχική παρουσία NaHCO_3 στα φλοιικά άπω σωληνάρια προκαλεί αυξημένη καλιούρηση κι αυτό αποτελεί το πρώτο στάδιο στην εγκατάσταση της υποκαλιαιμίας στην περίπτωση αυτή. Στην άπω νεφροσωληναριακή οξέωση όπου το αυξημένο pH των ούρων υποδηλώνει την παρουσία HCO_3^- , λόγω της αδυναμίας σωληναριακής έκκρισης H^+ , η υποκαλιαιμία μπορεί να είναι σοβαρή.

5. Βιβλιογραφία

1. Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JMB, Lawson DH. Record linkage study of hypokalaemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J* 1986; 62: 187-191.
2. Rosa MR, Epstein FH. Extrarenal potassium metabolism. In: Seldin, Giebisch`s, *The Kidney, Physiology and pathophysiology*. Eds: Alpern RJ, Hebert SC, 4th Edition, Burlington, Elsevier, 2008; p.p.1277-1299.
3. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Hypokalemia. In: *Fluid, electrolyte and acid-base physiology*, 4th edition, Philadelphia, Saunders, 2010; p.p. 460-511.
4. Gennari FG. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451-458.
5. Zalunardo N, Lemaire M, Davids MR, Halperin ML. Acidosis in a patient with cholera: a need to redefine concepts. *QJM* 2004; 97: 681-696.
6. Malnic G, Muto S, Giebisch G. Regulation of potassium excretion. In: Seldin and Giebisch`s, *The Kidney, Physiology and pathophysiology*. Eds: Alpern RJ, Hebert SC, 4th Edition, Burlington, Elsevier, 2008; p.p. 1277-1299.

Φάρμακα και υποκαλιαιμία

Κωνσταντίνος Παππάς

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας

Κύρια σημεία

- Η υποκαλιαιμία αποτελεί υπαρκτό κλινικό πρόβλημα που συχνά υποεκτιμάται
- Συνήθως απαντά σε ηλικιωμένους ή με σοβαρά συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας
- Στη συντριπτική πλειοψηφία αφορά διουρητικά και β_2 -διεγέρτες
- Ευθύνεται για επικίνδυνες αρρυθμίες
- Οφείλεται σε δοσοεξαρτώμενη δράση εντός θεραπευτικών ορίων ή υπερδοσολογία φαρμάκου ή σε τοξικές ουσίες

1. Εισαγωγή

Η υποκαλιαιμία ορίζεται ως συγκέντρωση K^+ ορού κάτω από 3,5 mEq/L και απαντάται συχνά στην κλινική πράξη. Η φαρμακευτική αποτελεί ίσως την κυριότερη αιτία ασυμπτωματικής και συμπτωματικής υποκαλιαιμίας και είναι σοβαρό ιατρικό πρόβλημα στους ηλικιωμένους και στους πάσχοντες από καρδιαγγειακή, ηπατική ή νεφρική νόσο¹. Είναι δυνατό να εμφανιστεί εντός των θεραπευτικών ορίων δράσης του φαρμάκου ή μόνο σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Πολλά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν υποκαλιαιμία, τα οποία μπορούν να διαχωριστούν σε 4 κατηγορίες βάσει του μηχανισμού: ενδοκυττάρια ανακατανομή, νεφρικές απώλειες, απώλειες στα κόπρανα, δημιουργία κυττάρων.

2. Φάρμακα που προκαλούν υποκαλιαιμία βάσει του παθοφυσιολογικού μηχανισμού

Στον πίνακα 1 φαίνονται συνοπτικά οι φαρμακευτικές ουσίες που προκαλούν υποκαλιαιμία (από Genpati τροποποιημένο²).

A. Μετακίνηση K^+ στα κύτταρα
β-αγωνιστές Επινεφρίνη, Δοβουταμίνη Αποσυμφορητικά: Ψευδοεφεδρίνη, φαινυλπροπανολαμίνη Βρογχοδιασταλτικά: Αλβουτερόλη, τερβουταλίνη, πιρβουτερόλη, ισοαιθαρίνη, φαινοτερόλη, εφεδρίνη, ισοπροτερενόλη, μεταπροτερενόλη Χαλαρωτικά του μυομητρίου: Ριτοδρίνη, νυλιδρίνη, τερβουταλίνη Ξανθίνες Θεοφυλλίνη, καφεΐνη Άλλα φάρμακα Βεραπαμίλη (υπερδοσολογία) Χλωροκίνη (υπερδοσολογία) Ινσουλίνη (υπερδοσολογία)
B. Αύξηση νεφρικών απωλειών K^+
Διουρητικά: Ακεταζολαμίδα, θειαζίδες, χλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδα, μετολαζόνη, κινεθαζόνη, βουμετανίδα, αιθακρυνικό οξύ, φουροσεμίδα, τορσεμίδα Αλατοκορτικοειδή: Φλουδροκορτιζόνη Ουσίες με αλατοκορτικοειδική δράση: Γλυκίρριζα, καρβενoxολόνη, γοσυπόλη Γλυκοκορτικοειδή (υψηλές δόσεις) Αντιβιοτικά (υψηλές δόσεις): Πενικιλίνη, ναφκιλλίνη, αμπικιλίνη, καρβενικιλίνη Φάρμακα που προκαλούν ένδεια μαγνησίου: Αμινογλυκοσίδες, καρβοπλατινόλη, foscarnet, αμφοτερικίνη B, αναστολείς αντλίας H^+ Τολουένιο

Γ. Αύξηση απωλειών K^+ στα κόπρανα
Υπακτικά, ενέματα
Νατριούχο θειικό πολυστυρένιο (Kayexalate)
Δ. Θεραπεία αναιμίας ή ουδετεροπενίας
B_{12}, Φυλλικό οξύ
Διεγερτικοί παράγοντες των λευκών αιμοσφαιρίων
Μετάγγιση αίματος

Πίνακας 1: Φάρμακα που προκαλούν υποκαλιαιμία

2.1. Φαρμακευτική υποκαλιαιμία: Ενδοκυττάρια μετακίνηση

Η ινσουλίνη και οι κατεχολαμίνες προάγουν την είσοδο K^+ εντός των κυττάρων (κυρίως των μυικών) διαμέσου διέγερσης της Na^+-K^+-ATP άσης, η οποία με κατανάλωση ενέργειας προωθεί την είσοδο K^+ στο κύτταρο και την έξοδο Na^+ ³. Υπάρχει σύστημα ανάδρασης (feedback) για την ενδογενή ινσουλίνη: η υπερκαλιαιμία διεγείρει την έκκρισή της και η υποκαλιαιμία την αναστέλλει. Σε γενικές γραμμές η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης προκαλεί μικρή και παροδική μείωση των επιπέδων K^+ του ορού. Εξαίρεση αποτελούν η εκούσια λήψη πολύ μεγάλης δόσης ινσουλίνης⁴ καθώς και η χορήγηση κατά τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης αν δεν έχει ληφθεί μέριμνα υποκατάστασης του K^+ .

β-διεγέρτες: Ενώ για την ινσουλίνη υπάρχει σύστημα ανάδρασης, αυτό δεν φαίνεται να ισχύει για τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Συνεπώς η διέγερσή τους έχει σταθερή υποκαλιαιμική δράση ανεξαρτήτως των συνολικών αποθεμάτων K^+ του οργανισμού. Φάρμακα με β₂-συμπαθητικομιμητική δράση είναι τα βρογχοδιασταλτικά, τα αποσυμφορητικά του ρινικού βλεννογόνου και τα χαλαρωτικά του μυομητρίου. Μία δόση νεφελτοποιημένης

αλβουτερόλης μειώνει το K^+ του ορού κατά 0,2 με 0,4 mEq/L, ενώ μία δεύτερη δόση μέσα σε μία ώρα θα το μειώσει περίπου κατά 1 mEq/L⁵. Η υποκαλιαιμία διατηρείται μέχρι και 4 ώρες. Πρέπει να σημειωθεί ο ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών σε νοσηλευόμενους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια, όταν λαμβάνουν δοβουταμίνη ή άλλους β-διεγέρτες λόγω προϋπάρχουσας ένδειας K^+ από διουρητικά και προδιάθεσης του μυοκαρδίου για αρρυθμίες. Εκούσια λήψη μεγάλης δόσης ψευδοεφεδρίνης μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υποκαλιαιμία⁶.

Η ριτοδρίνη και η τερβουταλίνη, αναστολείς των συσπάσεων του μυομητρίου, μπορούν να μειώσουν το K^+ του ορού μέχρι και στα επίπεδα των 2,5 mEq/L, 4-6 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγησή τους⁷. Η ταυτόχρονη χορήγηση β-αναστολέων μετριάζει την υποκαλιαιμία.

Ξανθίνες: Η θεοφυλλίνη και η καφεΐνη δεν είναι συμπαθητικομιμητικά φάρμακα, αλλά διεγείρουν την απελευθέρωση κατεχολαμινών και πιθανώς αυξάνουν τη δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$ διαμέσου αναστολής κυτταρικών φωσφοδιεστερασών⁴. Η οξεία δηλητηρίαση με θεοφυλλίνη προκαλεί βαριά υποκαλιαιμία⁸. Η καφεΐνη που περιέχεται σε μερικές κούπες καφέ μειώνει το K^+ του ορού ως και 1,4 mEq/L⁹.

Άλλα φάρμακα: Σε πειραματικές μελέτες οι αναστολείς των διαύλων Ca^{2+} αυξάνουν την κυτταρική πρόσληψη K^+ ¹⁰. Σε θεραπευτικές δόσεις τα φάρμακα αυτά δεν έχουν επίδραση στο K^+ . Εντούτοις η εκούσια λήψη μεγάλης ποσότητας βεραπαμίλης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υποκαλιαιμία¹¹. Η δηλητηρίαση από χλωροκίνη (ανθελονοσιακό και ανοσοκατασταλτικό) εμποδίζει την έξοδο K^+ από τα κύτταρα⁴.

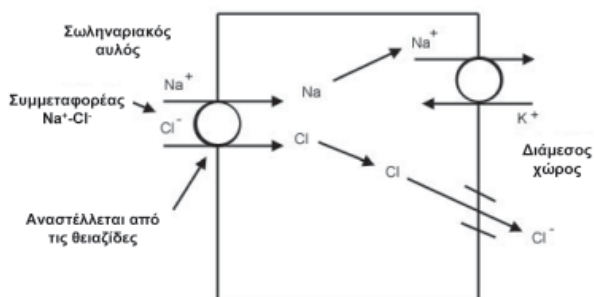
Χορήγηση αλκάλειος ενδοφλεβίως: Προκαλεί μετακίνηση K^+ ενδοκυττάρια λόγω απελευθέρωσης H^+ από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα, η οποία δεν είναι δοσοεξαρτώμενη¹². Αν συνυπάρχει

υπογκαιμία, η υποκαλιαιμία είναι σοβαρότερη. Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο το φαινόμενο αυτό ελαχιστοποιείται¹³.

2.2. Φαρμακευτική υποκαλιαιμία. Νεφρικές απώλειες

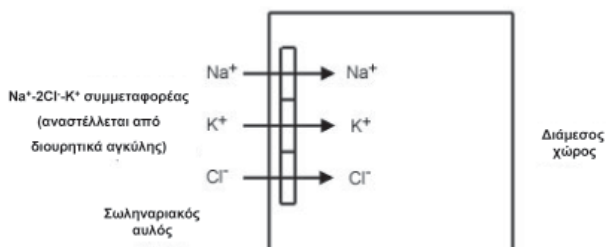
Η συχνότερη αιτία υποκαλιαιμίας είναι η θεραπεία με διουρητικά φάρμακα. Οι θειαζίδες και τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν την επαναρρόφηση Na^+ και Cl^- και προκαλούν νατριούρηση, χλωριουρία και υποχρεωτική συνοδό αποβολή H_2O . Χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη επί πολλές 10ετίες ως αντιυπερτασικά και τα διουρητικά της αγκύλης επιπλέον στην καρδιακή ανεπάρκεια, την κίρρωση, τη νεφρική ανεπάρκεια κι άλλες διαταραχές. Σε μερικές κατηγορίες ασθενών όπως εκείνους που πάσχουν από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με λήψη δακτυλίτιδας και στους κίρρωτικούς, η ιατρογενής υποκαλιαιμία των διουρητικών είναι ένας καλά μελετημένος παράγοντας κινδύνου¹⁴. Σε ασθενείς με υπέρταση χωρίς υποκείμενη καρδιακή ή ηπατική νόσο η χρήση διουρητικών προκαλεί επιδείνωση της ανοχής στη γλυκόζη και αρρυθμίες, ενώ υπάρχει και αυξημένος κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου.

Οι θειαζίδες δρουν στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Το κλασικό σκεύασμα είναι η υδροχλωροθειαζίδα, ενώ όλα τα υπόλοιπα μόρια που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη (χλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδη, μετολαζόνη, κινεθαζόνη) έχουν διαφορετική χημική δομή (thiazide-like) και μεγαλύτερο χρόνο δράσης. Εκκρίνονται στο σωληναριακό αυλό από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Δρουν αναστέλλοντας τον συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ της αυλικής επιφάνειας των κυττάρων του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (Εικόνα 1). Δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ των σκευασμάτων όσον αφορά την υποκαλιαιμική τους δράση¹⁵.



Εικόνα 1: Δράση των θειαζιδών

Τα διουρητικά της αγκύλης εκκρίνονται επίσης στο εγγύς εσπειραμένο και δρουν στο συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-2Cl}^-\text{-K}^+$ στην αυλική επιφάνεια του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle (Εικόνα 2).

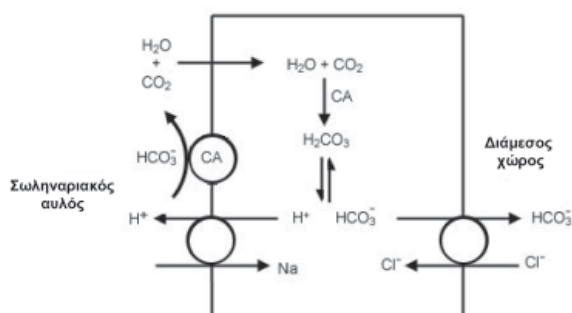


Εικόνα 2: Δράση των διουρητικών της αγκύλης

Τα κυρίως χρησιμοποιούμενα μόρια είναι η φουροσεμίδα και η βουμετανίδη. Άλλα μόρια είναι η τορσεμίδα και το αιθακρυνικό οξύ. Το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης έχει μεγάλη επαναρροφητική ικανότητα και είναι υπεύθυνο για την επαναρρόφηση του 25% του διηθούμενου φορτίου Na^+ . Γι' αυτό το λόγο τα διουρητικά της αγκύλης έχουν πολύ μεγαλύτερη διουρητική ικανότητα από τις θειαζίδες, η οποία διατηρείται ακόμη και σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (high ceiling). Εντούτοις για το ίδιο

νατριουρητικό αποτέλεσμα, οι θειαζίδες προκαλούν μεγαλύτερη καλιουρία από τα διουρητικά της αγκύλης λόγω αδυναμίας των εναπομεινάντων τμημάτων του νεφρώνα να αντιρροπήσουν την απώλεια K^+ .

Η ακεταζολαμίδα είναι αναστολέας του ενζύμου καρβονική ανυδράση στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Δράση των αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης

Έχει ασθενή διουρητική δράση και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του γλαυκώματος, των επιληπτικών κρίσεων και της καλοήθους ενδοκράνιας υπέρτασης. Μειώνει τη συνδεμένη με H^+ επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, άρα αυξάνει την προσφορά Na^+ στα απώτερα τμήματα του νεφρώνα και προκαλεί υποκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση.

Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την υποκαλιαιμική δράση των θειαζιδών και των διουρητικών της αγκύλης είναι οι εξής^{2,16}: α) αυξημένη προσφορά Na^+ στον αυλό των αθροιστικών σωληναρίων. Τα θεμέλια κύτταρα (principal cells) των αθροιστικών σωληναρίων περιέχουν στην επιφάνεια που βλέπει στον αυλό (ελεύθερη ή αυλική) έναν αντιμεταφορέα Na^+-K^+ , ο οποίος επαναρροφά Na^+ και αποβάλλει στον αυλό K^+ . Το ενδοκυττάριο Na^+ κατόπιν αποβάλλεται με κατανάλωση ενέργειας προς τη

βασικοπλάγια πλευρά μέσω της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$. β) Η υπογκαιμία που προκαλούν τα διουρητικά ενεργοποιεί τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη ενεργοποιεί περαιτέρω τον αντιμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-K}^+$. γ) Η αυξημένη ροή ούρων που προκαλούν τα διουρητικά μειώνει τη συγκέντρωση K^+ κατά μήκος του αυλού του ουροφόρου σωληναρίου, ενώ ταυτόχρονα η συνυπάρχουσα μεταβολική αλκάλωση προκαλεί είσοδο K^+ σ' όλα τα κύτταρα, άρα και σ' αυτά του άπω σωληναρίου. Συνεπώς η κλίση συγκέντρωσης K^+ μεταξύ κυττάρων και αυλού μεγαλώνει και αυξάνεται η διαρροή K^+ προς τον αυλό από κανάλια διευκολυνόμενης (χωρίς κατανάλωση ενέργειας) διάχυσης, όπως τα κανάλια ROMK.

Η σοβαρότητα της υποκαλιαιμίας είναι ανάλογη της δόσης του διουρητικού και της διάρκειας της θεραπείας. Τις δεκαετίες του 50 και του 60 που εισήχθησαν, οι θειαζίδες χρησιμοποιούνταν ως μονοθεραπεία υπέρτασης σε 5πλάσιες ως 10πλάσιες των σημερινών δόσεων και η υποκαλιαιμία ήταν συχνότατη και σοβαρή. Επίσης η υποκαλιαιμία επιδεινώνεται όταν η διαιτητική πρόσληψη Na^+ αυξάνεται εξαιτίας μεγαλύτερης προσφοράς Na^+ στον αντιμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-K}^+$ στο αθροιστικό σωληνάριο. Μπορεί να συνυπάρχει μεταβολική αλκάλωση που προάγει την είσοδο K^+ στα κύτταρα. Η συνδυασμένη χορήγηση διουρητικού της αγκύλης με διουρητικό του άπω εσπειραμένου σωληναρίου προκαλεί σοβαρότερη υποκαλιαιμία ακόμη κι αν δίδεται συμπληρωματικά K^+ . Υποκαλιαιμία έχει παρατηρηθεί στο 10-40% των μη νοσηλευόμενων ασθενών που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά ως θεραπεία της υπέρτασης¹⁷. Απ' αυτούς που παίρνουν διουρητικά της αγκύλης μόνο το 5% έχει K^+ ορού κάτω των 3,5 mEq/L και το 2% κάτω των 3 mEq/L¹⁶. Είναι σκόπιμη η αποκατάσταση των επιπέδων του K^+ του ορού όταν είναι κάτω από 3,5 mEq/L με συμπληρώματα K^+ ή συγχορήγηση καλιοσυντηρητικού διουρητικού ή αναστολέα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Η διάγνωση της διουρητικής θεραπείας ως αιτίας της υποκαλιαιμίας είναι προφανής, εκτός αν ο ασθενής σκόπιμα το αποκρύπτει, όπως λ.χ. άτομα, συνήθως νεαρές γυναίκες που το χρησιμοποιούν για απώλεια βάρους¹⁸. Για τη διάγνωση σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί ανίχνευση της ύπαρξης συγκεκριμένου διουρητικού στα ούρα.

Φάρμακα με αλατοκορτικοειδική και γλυκοκορτικοειδική δράση:

Η αλδοστερόνη είναι ο βασικός ρυθμιστής των αποθεμάτων K^+ του οργανισμού επειδή ελέγχει την αποβολή K^+ στο αθροιστικό σωληνάριο¹⁹. Υπάρχει αναδραστικός μηχανισμός. Η υπερκαλιαιμία διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης (σε συνέργεια με την αγγιοτενσίνη-II) και η υποκαλιαιμία την αναστέλλει²⁰. Η φλοϋδροκορτιζόνη είναι από το στόματος φάρμακο με δράση ανάλογη της αλδοστερόνης και χρησιμοποιείται ως θεραπεία σε διάφορες μορφές φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας. Σε λανθασμένη χορήγηση οδηγεί σε απώλεια K^+ .

Τα γλυκοκορτικοειδή δεν έχουν άμεση δράση στην απέκκριση K^+ αλλά δρουν μη ειδικά διαμέσου αύξησης της σπειραματικής διήθησης και της προσφοράς Na^+ στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο²¹. Η υποκαλιαιμική δράση τους είναι ήπια (0,2-0,4 mEq/L).

Η γοσυπόλη (αναστολέας της σπερματογένεσης), η καρβеноξολόνη (φάρμακο για τη θεραπεία έλκους του ανώτερου πεπτικού) και η γλυκίρριζα αναστέλλουν το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογονάση. Το ένζυμο αυτό υπό φυσιολογικές συνθήκες μετατρέπει την ενεργό ενδογενή κορτιζόλη σε ανενεργό κορτιζόνη εμποδίζοντας την πρόσβαση της κορτιζόλης στους νεφρικούς υποδοχείς αλατοκορτικοειδών²². Η δράση τους είναι ανάλογη της αλδοστερόνης.

Αντιβιοτικά: Η πενικιλίνη και τα συνθετικά ανάλογά της, είναι υδατοδιαλυτά μόρια με αρνητικό φορτίο. Όταν χορηγούνται ενδοφλέβια

σε μεγάλες δόσεις, ιδίως η καρβενικιλίνη, εισέρχονται στα ουροφόρα σωληνάρια και συμπεριφέρονται ως μη απορροφήσιμα ανιόντα. Δεσμεύουν το K^+ του αυλού, αλλά και το Na^+ , προάγοντας την προσφορά Na^+ στο αθροιστικό σωληνάριο ως συνοδό κατιόν, άρα και την αποβολή K^+ με τον προαναφερθέντα μηχανισμό²³.

Οι αμινογλυκοσίδες προκαλούν οξεία μη ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια, προσβάλλοντας είτε συνολικά το ουροφόρο σωληνάριο, είτε κατά προτίμηση το εγγύς εσπειραμένο (σύνδρομο Fanconi), είτε την αγκύλη του Henle (Bartter-like syndrome) ή το αθροιστικό σωληνάριο. Στις δύο τελευταίες περιπτώσεις εμφανίζεται υποκαλιαιμία, η οποία είναι συνήθως ανθεκτική εξαιτίας της συνοδού υπομαγνησισμίας. Η ένδεια Mg^{2+} είναι η αιτία της υποκαλιαιμίας του αντινεοπλασματικού φαρμάκου καρβοπλατινόλη και του αντιιικού φαρμάκου foscarnet²⁴. Η υπομαγνησισμία επιδρά στη λειτουργικότητα της Na^+-K^+-ATP άσης.

Η αμφοτερικίνη Β εκτός από την υπομαγνησισμία που προκαλεί, δρα άμεσα στη διαπερατότητα τμημάτων του άπω νεφρώνα στο K^+ , προκαλώντας καλιουρία. Το λίθιο προκαλεί υποκαλιαιμία με άγνωστο μηχανισμό.

Άλλα φάρμακα: Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (πραζόλες) προκαλούν υπομαγνησισμία και υπασβεστιασία διαμέσου υποπαραθυρεοειδισμού. Η προκαλούμενη υποκαλιαιμία έχει ενοχοποιηθεί για ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις, όπως παράταση του διαστήματος QT²⁵. Είναι άγνωστη η κλινική επίπτωση (πρωτοαναφέρθηκε το 2006) διότι πρόκειται για φάρμακα με ευρεία και μακράς διάρκειας χρήση.

Η εισπνοή τολουενίου (διαλυτικό σε χρώματα και κόλλες) προκαλεί μία κλινική εικόνα που προσομοιάζει με το σύνδρομο Guillain-Barre σε συνδυασμό με μεταβολή των νοητικών λειτουργιών και γαστρεντερικές

διαταραχές. Η μυϊκή αδυναμία οφείλεται στο συνδυασμό βαριάς υποκαλιαιμίας και υποφωσφαταιμίας. Αν και είναι αδιευκρίνιστος ο ακριβής μηχανισμός της υποκαλιαιμίας φαίνεται ότι συνυπάρχουν νεφρικές απώλειες, εξαιτίας επίκτητης νεφροσωληναριακής οξέωσης τύπου I ή II και ανακατανομή του K^+ στα κύτταρα¹⁶.

2.3. Απώλειες από το γαστρεντερικό σωλήνα

Τα εντερικά υγρά περιέχουν περίπου 90 mEq/L K^+ , τελικά όμως, υπό φυσιολογικές συνθήκες χάνονται στα κόπρανα μόνο 10-15 mEq. Οι μεγάλες δόσεις υπακτικών και ενεμάτων μπορεί να προκαλέσουν μεγάλες απώλειες K^+ και HCO_3^- από τον γαστρεντερικό σωλήνα που οδηγούν σε υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη αν χρησιμοποιούνται συστηματικά ή για απώλεια βάρους. Στις καταστάσεις αυτές το K^+ και το Cl^- των ούρων είναι χαμηλά.

Το νατριούχο θειικό πολυστυρένιο (Kayexalate) είναι μία ρητίνη ανταλλαγής Na^+-K^+ που χρησιμοποιείται εδώ και αρκετές 10ετίες για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας διαμέσου δέσμευσης του K^+ στο παχύ έντερο²⁶. Η κλινική σημασία του συγκεκριμένου φαρμάκου αμφισβητείται, τόσο διότι έχει ενοχοποιηθεί για περιστατικά νέκρωσης του εντέρου, όσο και για την αποτελεσματικότητά του ως υποκαλιαιμικό σε πειραματικά μοντέλα και στον άνθρωπο.

2.4. Θεραπεία αναιμίας ή ουδετεροπενίας

Κάθε οξεία αύξηση των κυττάρων του αίματος (έντονος πολλαπλασιασμός) συνοδεύεται από αυξημένη πρόσληψη K^+ από τα

νεοσχηματιζόμενα κύτταρα¹⁶. Στους ασθενείς με μεγαλοβλαστική αναιμία, όταν χορηγείται βιταμίνη B₁₂ ή φυλλικό οξύ διαπιστώνεται σημαντική μείωση του K⁺ του ορού (<3 mEq/L) δύο ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Παρόμοιο φαινόμενο δεν παρατηρείται στη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας λόγω του βραδύτερου ρυθμού της ερυθροποίησης. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία που αντιμετωπίζονται με διεγερτικούς παράγοντες των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων (GM-CSF) μπορεί να εμφανίσουν βαριά υποκαλιαιμία ως και κάτω από 2 mEq/L.

Κατά τη διαδικασία παρασκευής μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων χάνεται το 50% του ενδοκυττάριου K⁺. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα κατά τη μετάγγιση τους, τα αιμοσφαίρια να αποκαθιστούν το έλλειμμα τους προσλαμβάνοντας K⁺ από τον εξωκυττάριο χώρο. Η υποκαλιαιμία είναι κλινικά σημαντική σε μετάγγιση άνω των τεσσάρων μονάδων και εμφανίζεται μετά το τέλος της μετάγγισης.

3. Βιβλιογραφία

1. Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypokalemia. *Curr Drug Saf* 2009; 4: 55-61.
2. Gennari FJ. Hypokalemia. *New Engl J Med* 1998; 339: 451-458.
3. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na⁺, K⁺ pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 1989; 35: 1-13.
4. Bradberry SM, Vale JA. Disturbances of potassium homeostasis in poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 295-310.
5. Bremner P, Burgess C, Beasley R, et al. Nebulized fenoterol causes greater cardiovascular end hypokalaemic effects than equivalent bronchodilator doses of salbutamol in asthmatics. *Respir Med* 1992; 86: 419-423.

6. McCleave DJ, Phillips PJ, Vedig AE. Compartmental shift of potassium-a result of sympathomimetic overdose. *Aust N Z J Med* 1978; 8: 180-183.
7. Braden GL, von Oeyen PT, Germain MJ, Watson TJ, Haag BL. Ritodrine and terbutaline induced hypokalemia in preterm labor: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 1997; 51: 1867-1875.
8. Shannon M, Lovejoy FH Jr. Hypokalemia after theophylline intoxication: the effects of acute vs chronic poisoning. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2725-2729.
9. Passmore AP, Kondowe GB, Johnston GD. Caffeine and hypokalemia. *Ann Intern Med* 1986; 105: 468.
10. Sugarman A, Kahn T. Calcium channel blockers enhance extrarenal potassium disposal in the rat. *Am J Physiol* 1986; 250: F695-F701.
11. Minella RA, Shulman DS. Fatal verapamil toxicity and hypokalemia. *Am Heart J* 1991; 121: 1810-1812.
12. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981; 71: 456-467.
13. Blumberg A, Wiedmann P, Ferrari P. Effect of prolonged bicarbonate administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney Int* 1992; 41: 369-374.
14. Isaak G, Holland OB. Drug-induced hypokalaemia. A cause for concern. *Drugs Aging* 1992; 2: 35-41.
15. Neff KM, Nawarskas JJ. Hydrochlorothiazide versus chlorothalidone in the management of hypertension. *Cardiol Rev* 2010; 18: 51-56.
16. Μαυροματίδης Κ, Ζηρογιάννης ΠΝ. Υποκαλιαιμία. Στο: Κλινική Νεφρολογία, Ζηρογιάννης, Πιερίδης, Διαμαντόπουλος, Εκδόσεις Τεχνόραμα, Αθήνα 2005, σελ. 646-672.

17. Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: E4-E9.
18. Jamison RL, Ross JC, Kempson RL, Sufit CR, Parker TE. Surreptitious diuretic ingestion and pseudo-Bartter's syndrome. *Am J Med* 1982; 73: 142-147.
19. Field MJ, Giebisch GJ. Hormonal control of renal potassium excretion. *Kidney Int* 1985; 27: 379-387.
20. Chiou C-Y, Kifor I, Moore TJ, Williams GH. The effect of losartan on potassium-stimulated aldosterone secretion in vitro. *Endocrinology* 1994; 134: 2371-2375.
21. Tannen RL. Potassium disorders. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and electrolytes*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 111-199.
22. van Uum SH, Lenders JW, Hermus R. Cortisol, 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenases, and hypertension. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 121-128.
23. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 193-202.
24. Kobrin SM, Goldfarb S. Magnesium deficiency. *Semin Nephrol* 1990; 10: 525-535.
25. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(1): 112-116.
26. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: Are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(5): 733-735.

Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Κλινική εικόνα

Ευαγγελία Ντουνούση

Λέκτορας Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Κύρια σημεία

- Κατά τη λήψη ιστορικού, ο ασθενής με υποκαλιαιμία θα πρέπει να ερωτάται για πιθανή λήψη διουρητικών, καθαρτικών, κορτικοειδών, οιστρογόνων, αντισυλληπτικών, γλυκίρριζας
- Όταν δεν είναι προφανής η αιτία της υποκαλιαιμίας από τη λήψη του ιστορικού, θα πρέπει να προσδιορίζονται το αποβαλλόμενο K^+ στα ούρα και η οξεοβασική ισορροπία του ασθενή
 - Η ένδεια K^+ προκαλεί μεταβολική αλκάλωση
 - Φυσιολογικά σε ένδεια K^+ μειώνεται νεφρική αποβολή του στα 25-30 mEq/24ωρο. Μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν υποκαλιαιμία νεφρικής αιτιολογίας
 - Μεταβολική οξέωση και υποκαλιαιμία μπορεί να συμβεί σε απώλειά του από το κατώτερο γαστρεντερικό και σε νεφρική σωληναριακή οξέωση (τύπου I και II)
 - Μεταβολική αλκάλωση και υποκαλιαιμία συναντάται συνήθως σε ύπαρξη εμέτων, χρήση διουρητικών ή σε σύνδρομο Bartter
 - Στη χρόνια υποκαλιαιμία είναι χρήσιμος ο προσδιορισμός του Cl^- στα ούρα
 - Μυϊκή αδυναμία και αρρυθμίες είναι τα κυριότερα κλινικά συμπτώματα της υποκαλιαιμίας και εμφανίζονται όταν το K^+ ορού είναι $<3,5-3$ mEq/L
 - Σοβαρή υποκαλιαιμία (συγκέντρωση K^+ ορού $<2,5$ mEq/L) μπορεί να

προκαλέσει ραβδομυόλυση

- Παράγοντες που προδιαθέτουν σε αρρυθμίες είναι η ισχαιμία των στεφανιαίων αγγείων, η λήψη διουρητικών και δακτυλίτιδας, η αυξημένη β-αδρενεργική δραστηριότητα και η ένδεια Mg^{2+}

- Η εμμένουσα υποκαλιαιμία προκαλεί διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας και οδηγεί σε χρόνια σωληναριοδιάμεση βλάβη και στο σχηματισμό κύστεων

- Η υποκαλιαιμία προκαλεί μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών

- Η υποκαλιαιμία αυξάνει την παραγωγή της αμμωνίας (NH_3) και του αμμωνίου (NH_4^+) από τα σωληναριακά κύτταρα και προδιαθέτει ασθενείς με κίρρωση ήπατος σε ηπατικό κώμα

- Η υποκαλιαιμία αυξάνει την έκκριση H^+ και την επαναρρόφηση Na^+ με συνέπεια την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (έως και 5 mmHg)

- Η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μείωση έκκρισης ινσουλίνης και παθολογική ανοχή γλυκόζης

1. Διάγνωση

Η υποκαλιαιμία αποτελεί συχνό, κλινικό πρόβλημα η αιτία του οποίου γίνεται συνήθως αντιληπτή κατά τη λήψη του ιστορικού (φάρμακα, έμετοι, διαρροϊκές κενώσεις). Σε μερικούς ασθενείς η αιτία και η διάγνωση δεν είναι προφανή. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει επιπλέον να περιλαμβάνει τη μέτρηση του αποβαλλόμενου K^+ στα ούρα και τον έλεγχο της οξεοβασικής ισορροπίας του ασθενή⁽¹⁾.

1.1. Ιστορικό

Κατά τη λήψη του ιστορικού ο ασθενής θα πρέπει να ερωτάται για πιθανή λήψη φαρμάκων τα οποία προκαλούν υποκαλιαιμία (διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοειδή, οιστρογόνα, αντισυλληπτικά, γλυκίριζα). Θα πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη εμέτων και διαρροϊκών κενώσεων και να διευκρινίζονται οι διαιτητικές συνήθειες του ασθενή αναφορικά με την πρόσληψη K^+ (μειωμένη) και νατρίου (Na^+) (μειωμένη πρόσληψη Na^+ μπορεί να συγκαλύψει την υποκαλιαιμία του πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμού)⁽²⁾.

1.2. Κλινική εικόνα - ευρήματα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υποκαλιαιμίας δεν είναι ειδικές. Ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει ναυτία, εμέτους, μυϊκή αδυναμία, αρρυθμίες, δυσκοιλιότητα έως παραλυτικό ειλεό και διαταραχές ούρησης όπως πολυουρία και νυχτουρία. Όταν το K^+ ορού μειωθεί σε επίπεδα χαμηλότερα από 3 mEq/L μπορεί να προκληθεί παράλυση των αναπνευστικών μυών.

Από τη φυσική εξέταση ανευρίσκονται αυξημένη αρτηριακή πίεση, αρρυθμία, παραλυτικός ειλεός και μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά. Φύσημα στην κοιλιακή χώρα συνηγορεί υπέρ νεφραγγειακής υπέρτασης. Θετικά σημεία Trousseau ή Chvostek σε υποκαλιαιμικό ασθενή που θεραπεύεται αποτελούν ένδειξη υπεραλδοστερονισμού. Επίσης, σε πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό η δοκιμασία Valsalva δεν προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης και βραδυκαρδία, σε αντίθεση μ' άλλα αίτια αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ).

Η χαμηλή τιμή K^+ ορού στον εργαστηριακό έλεγχο και το παθολογικό ΗΚΓ/φημα επιβεβαιώνουν την κλινική υποψία της υποκαλιαιμίας.

1.3. Εργαστηριακά ευρήματα

1.3.1. Αίμα

1.3.1.1. Μεταβολική αλκάλωση

Η υποκαλιαιμία προκαλεί μεταβολική αλκάλωση διαμέσου δύο κύριων μηχανισμών. Πρώτον της μετακίνησης των Na^+ και H^+ από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο με σύγχρονη μετακίνηση των K^+ στον εξωκυττάριο χώρο, προκειμένου να αποκατασταθούν τα επίπεδα K^+ στο αίμα. Αυτό έχει ως συνέπεια μείωση της συγκέντρωσης των H^+ στον εξωκυττάριο χώρο και μεταβολική αλκάλωση. Ο δεύτερος μηχανισμός επιτελείται στα σωληναριακά κύτταρα, στα οποία λόγω της έκκρισης H^+ κατά την επαναρρόφηση των Na^+ , αναγεννώνται μεγάλες ποσότητες HCO_3^- που επιστρέφοντας στην κυκλοφορία επιτείνουν την αλκάλωση.

1.3.1.2. Μείωση ανοχής γλυκόζης

Η υποκαλιαιμία προκαλεί μειωμένη ανοχή γλυκόζης, με συνέπεια την υπεργλυκαιμία.

1.3.1.3. Αλδοστερόνη και δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ)

Όταν υπάρχει υποκαλιαιμία, σημαντική νεφρική απώλεια K^+ , υπέρταση και φυσιολογικός εξωκυττάριος όγκος υγρών, ο προσδιορισμός της ΔΡΠ και των επιπέδων της αλδοστερόνης είναι χρήσιμα στη διαφορική διάγνωση του επινεφριδικού από τον μη επινεφριδικό υπεραλδοστερονισμό. Η αύξηση της αξιοπιστίας των μετρήσεων επιτυγχάνεται με καταστολή της παραγωγής της ενδογενούς αλδοστερόνης (χορήγηση 2 L NaCl 0,9%

ενδοφλεβίως σε διάστημα 4 ωρών με τον ασθενή κατακεκλιμένο). Στα φυσιολογικά άτομα η συγκέντρωση της αλδοστερόνης πλάσματος θα κατέλθει σε επίπεδα χαμηλότερα των 6 ng/dl, ενώ τιμές υψηλότερες από 10 ng/dl είναι ενδεικτικές πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμού. Προκειμένου για τον προσδιορισμό της αποβολής της αλδοστερόνης στα ούρα 24ώρου, ο ασθενής θα πρέπει να είναι σε δίαιτα υψηλή σε Na^+ (200 mEq/24ωρο). Αυξημένη αποβολή αλδοστερόνης στα ούρα είναι ενδεικτική πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού.

Όσον αφορά στη δοκιμασία προσδιορισμού της ΔΡΠ γίνονται δύο μετρήσεις, η πρώτη μετά από 2ωρη κατάκλιση του ασθενή και η δεύτερη 4 ώρες μετά, κατά τις οποίες ο ασθενής είναι περπατητικός, ενώ η δίαιτά του περιλαμβάνει 200 mEq Na^+ για τα τελευταία 4 24ωρα. Γίνεται σύγκριση των επιπέδων των 2 μετρήσεων και φυσιολογικά αναμένεται αύξηση της ΔΡΠ κατά 2-3 φορές στο 2^ο δείγμα έναντι του 1^{ου}. Η ΔΡΠ είναι μειωμένη σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό και παραμένει χαμηλή και μετά από 4ωρη δραστηριότητα. Επίσης, μειωμένη είναι σε ασθενείς με υπερπαραγωγή δεσσοξυκορτικοστερόνης ή κορτικοστερόνης, ενώ είναι φυσιολογική ή αυξημένη σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό⁽²⁾. Αυξημένη ΔΡΠ σε συνδυασμό με αυξημένη αποβολή αλδοστερόνης στα ούρα υποδηλώνουν νεφραγγειακή υπέρταση.

1.3.2. Ούρα

1.3.2.1. Ειδικό βάρος και ωσμωτικότητα ούρων

Η συμπυκνωτική ικανότητα των ούρων διαταράσσεται στη σοβαρή υποκαλιαιμία με αποτέλεσμα η ωσμωτικότητα των ούρων να είναι αντίστοιχη μ' αυτή του πλάσματος. Επίσης το ΕΒ των ούρων είναι χαμηλό.

1.3.2.2. pH ούρων

Συνήθως το pH ούρων είναι όξινο, αλλά σπάνια μικρότερο από 5.

1.3.2.3. Κάλιο και ανιόντα ούρων

Όταν ένα φυσιολογικό άτομο βρίσκεται σε ένδεια K^+ , τότε μειώνεται η ημερήσια νεφρική αποβολή K^+ στα 25-30 mEq. Τιμές μεγαλύτερες από τις προαναφερθείσες δηλώνουν κάποιου βαθμού νεφρική απώλεια K^+ , η οποία μπορεί να εκτιμηθεί με τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του K^+ στα ούρα, είτε σε τυχαίο δείγμα, είτε ιδανικά στα ούρα 24ώρου. Είναι πιθανή η εξωνεφρική απώλεια K^+ όταν η συγκέντρωσή του στα ούρα είναι μικρότερη από 15 mEq/L, εκτός από την περίπτωση που το άτομο εμφανίζει σημαντικού βαθμού πολυουρία. Αντίθετα, όταν το άτομο είναι ολιγουρικό, υψηλότερη τιμή K^+ στα ούρα δεν δηλώνει απαραίτητα αυξημένη νεφρική απώλεια K^+ . Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η απώλεια K^+ στα ούρα μπορεί να ελαχιστοποιηθεί ή να συγκαλυφθεί όταν η προσφορά Na^+ και H_2O στα άπω σωληνάρια μειώνεται λόγω ένδειας όγκου⁽³⁾.

Η μεγαλύτερη ποσότητα K^+ που διηθείται στα σπειράματα επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια (40-50%) και στην αγκύλη του Henle (40-50%), ενώ η μεγαλύτερη ποσότητα του απεκκρινόμενου K^+ προέρχεται από τα βασικά (θεμέλια) κύτταρα της φλοιώδους και της έσω μυελώδους μοίρας των αθροιστικών σωληναρίων. Η απάντηση των νεφρών στην ένδεια K^+ είναι διπλή: α) μείωση έκκρισης K^+ από τα βασικά κύτταρα, στην οποία συμβάλλει και η μειωμένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση του K^+ , β) αύξηση ενεργητικής επαναρρόφησης K^+ από την $H^+-K^+-ATPάση$ στη σωληναριακή πλευρά των εμβόλιμων κυττάρων του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου, η οποία ενεργοποιείται στην υποκαλιαιμία με στόχο την επαναρρόφηση του K^+ και την απέκκριση του H^+ .

Σε υποκαλιαιμία εξακολουθεί να αποβάλλεται μία ελάχιστη ποσότητα K^+ στα ούρα σε συγκέντρωση που κυμαίνεται μεταξύ 5-15 mEq/L, ενώ σε

ένδεια όγκου ο νεφρός διαθέτει την ικανότητα να μηδενίσει την απώλεια Na^+ στα ούρα. Αυτή η ελάχιστη απώλεια K^+ με τα ούρα που παρατηρείται σε ένδεια K^+ ίσως να δηλώνει μία παθητική «διαφυγή» K^+ από τα κύτταρα της έσω φλοιώδους μοίρας των αθροιστικών σωληναρίων λόγω θετικής βαθμίδωσης συγκέντρωσης διαμέσου ενός μη εκλεκτικού κατιονικού καναλιού στη σωληναριακή επιφάνεια των κυττάρων⁽⁴⁾.

Από τη στιγμή που θα προσδιοριστεί η αποβολή του K^+ στα ούρα, οι πιθανές διαγνώσεις λαμβάνοντας υπόψη και το pH του αίματος, σε ασθενή με υποκαλιαιμία χωρίς εμφανές αίτιο είναι οι εξής:

1. Μεταβολική οξέωση με σχετικά χαμηλό ρυθμό απέκκρισης K^+ μπορεί να συμβαίνει σε απώλειά του από το κατώτερο γαστρεντερικό λόγω κατάχρησης καθαρτικών ή σε ύπαρξη λαχνωτού αδενώματος.

2. Μεταβολική οξέωση με απώλεια K^+ παρατηρείται κυρίως σε διαβητική κετοξέωση ή σε τύπου I (άπω) και II (εγγύς) νεφροσωληναριακή οξέωση. Σε νεφροπάθεια με απώλεια άλατος μπορεί να υπάρχουν ανάλογα ευρήματα, αφού η συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία είναι συνήθως υπεύθυνη για την οξυαιμία.

3. Μεταβολική αλκάλωση με σχετικά χαμηλό ρυθμό απέκκρισης K^+ μπορεί να οφείλεται σε εμέτους ή σε χρήση διουρητικών. Επίσης, σε κάποιες περιπτώσεις κατάχρησης καθαρτικών μπορεί να παρατηρηθεί μεταβολική αλκάλωση, αντί της αναμενόμενης μεταβολικής οξέωσης. Σ' αυτή την περίπτωση η αλκάλωση οφείλεται μερικά στην υποκαλιαιμία που προκαλεί διαταραχή επαναρρόφησης Cl^- από το έντερο με συνέπεια την ελαχιστοποίηση της έκκρισης των HCO_3^- στον εντερικό αυλό. Η απώλεια υγρών με υψηλή περιεκτικότητα σε Cl^- και χαμηλή σε HCO_3^- μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης των τελευταίων στο πλάσμα, ενώ επιπρόσθετα ο συνδυασμός ένδειας όγκου και υποκαλιαιμίας εμποδίζουν την απομάκρυνση της περίσσειας των HCO_3^- στα ούρα.

4. Μεταβολική αλκάλωση με απώλεια K^+ και φυσιολογική αρτηριακή πίεση συναντάται συνήθως σε ύπαρξη εμέτων, χρήση διουρητικών ή σε σύνδρομο Bartter. Η μέτρηση του Cl^- ούρων μπορεί να βοηθήσει διαγνω-

στικά, το οποίο ανευρίσκεται χαμηλό (<25 mEq/L) ενώ το Na^+ και K^+ των ούρων είναι σχετικά αυξημένα, με σκοπό τη διατήρηση ηλεκτρικής ουδετερότητας μιας και υπάρχει σύγχρονη απέκκριση μέρους της περίσσειας των HCO_3^- . pH ούρων μεγαλύτερο από 7 επιβεβαιώνει την εκδοχή αυτή.

5. Μεταβολική αλκάλωση με απώλεια K^+ και ΑΥ είναι ενδεικτικά χρήσης διουρητικών σε ασθενή με ΑΥ, νεφραγγειακή νόσο ή πρωτοπαθούς περίσσειας αλατοκορτικοειδών.

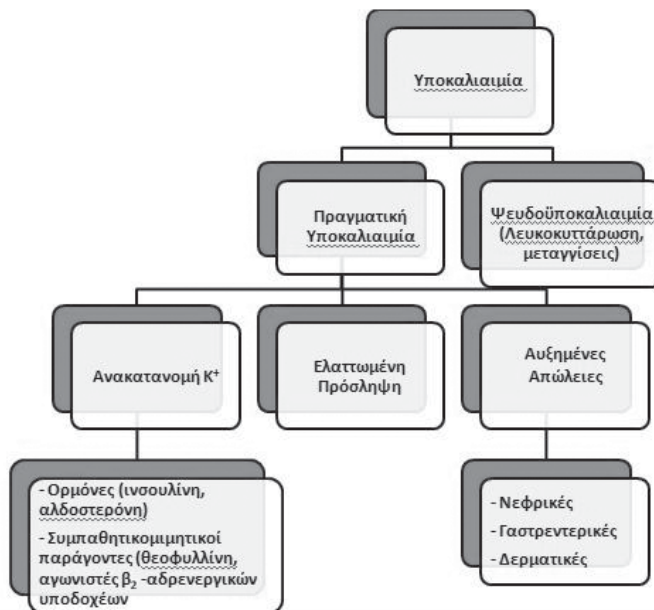
Σε ασθενείς με σοβαρή υποκαλιαιμία στους οποίους η άμεση εκτίμηση της αποβαλλόμενης ποσότητας K^+ στα ούρα είναι απαραίτητη, μπορεί με αξιοπιστία να χρησιμοποιηθεί ο λόγος της συγκέντρωσης του K^+ στα ούρα προς τη συγκέντρωση της κρεατινίνης ούρων σε τυχαίο δείγμα. Ο λόγος K^+ /κρεατινίνη ούρων είναι συνήθως μικρότερος από 1,5 mmol/mmol κρεατινίνης (ή 15 mEq/gr κρεατινίνης) όταν η υποκαλιαιμία προκαλείται από πτωχή πρόσληψη K^+ , διακυτταρική μετακίνηση K^+ , απώλειες από το γαστρεντερικό ή προηγούμενη χρήση διουρητικών.

1.4. Ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ/φικές) διαταραχές

Η υποκαλιαιμία προκαλεί χαρακτηριστικές ΗΚΓ/φικές μεταβολές, οι οποίες οφείλονται σε καθυστέρηση αποπόλωσης των καρδιακών κοιλοτήτων. Αυτές αποκαθίστανται με τη διόρθωση της συγκέντρωσης του K^+ στον ορό. Συγκεκριμένα, όταν η τιμή της συγκέντρωσης του K^+ ορού είναι 3,5 mEq/L τα επάρματα Τ εμφανίζονται μικρότερα και διευρυμένα, ενώ το διάστημα Q-T εμφανίζει ήπια παράταση. Σε χαμηλότερη τιμή K^+ , τα επάρματα Τ αποπλάτυνονται και εμφανίζονται δικόρυφα (λόγω της συγχώνευσης με τα επάρματα U), ενώ το διάστημα Q-T παρατείνεται ακόμη περισσότερο. Σε βαρύτερη υποκαλιαιμία, τα επάρματα Τ γίνονται αρνητικά και μεγάλα και μπορεί να παρατηρηθεί και πτώση του RS-T και μικρή επιμήκυνση του διαστήματος Q-T.

2. Διαφορική διάγνωση

Κατά τη διαφορική διάγνωση της υποκαλιαιμίας θα πρέπει αρχικά να διαπιστώνεται αν πρόκειται για ψευδοϋποκαλιαιμία ή πραγματική υποκαλιαιμία, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οφείλεται σε ανακατανομή του K^+ (μετακίνηση από τον εξω- στον ενδοκυττάριο χώρο) ή σε πραγματική ένδεια K^+ λόγω μειωμένης πρόσληψης. Αν δεν υφίστανται οι προαναφερθείσες καταστάσεις, τότε η υποκαλιαιμία οφείλεται σε απώλεια K^+ από τους νεφρούς, το γαστρεντερικό ή το δέρμα (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Αλγόριθμος διαφορικής διάγνωσης υποκαλιαιμίας

Στη διαφορική διάγνωση της υποκαλιαιμίας παρέχει σημαντική βοήθεια ο προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών στο αίμα και στα ούρα, καθώς και της οξεοβασικής ισορροπίας. Ο μέτρηση του K^+ των ούρων (ούρα

24ώρου ή τυχαίο δείγμα) είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της αιτίας της υποκαλιαιμίας όταν αυτή δεν είναι προφανής.

Αν η υποκαλιαιμία οφείλεται σε νεφρική απώλεια, τότε τα κύρια αίτια είναι ο υπεραλδοστερονισμός και η αυξημένη ροή ούρων στα άπω σωληνάρια. Επίσης, η νεφρική απώλεια K^+ μπορεί να είναι δευτεροπαθής και να οφείλεται σε υπομαγνησισμιά ή σε επίδραση αντιβιοτικών ή χημειοθεραπευτικών. Αν το αίτιο της απώλειας του K^+ είναι εξωνεφρικό, τότε η φυσιολογική απάντηση των νεφρών είναι η μείωση της νεφρικής αποβολής K^+ (<20-30 mEq/24ωρο), χωρίς όμως να μπορούν οι νεφροί να μηδενίσουν την απώλεια του K^+ . Από τη στιγμή που θα προσδιοριστεί η αποβολή του K^+ στα ούρα και η κατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας του ασθενή, οι συνδυασμοί των ευρημάτων μπορούν να κατευθύνουν τη διαγνωστική σκέψη σε κάποιες συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις. Οι πιθανές διαγνώσεις ήδη αναφέρθηκαν στην υποενότητα της «διάγνωσης».

Σημαντική εξέταση, ιδιαίτερα στη χρόνια υποκαλιαιμία αποτελεί ο προσδιορισμός του Cl^- στα ούρα, κυρίως σε καταστάσεις που ο προσδιορισμός του K^+ στα ούρα δεν είναι τόσο αξιόπιστος (λ.χ. η νεφρική αποβολή K^+ είναι αυξημένη σε καταστάσεις δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμού)⁽²⁾. Όταν το Cl^- των ούρων 24ώρου είναι <15-25 mEq/L είναι ενδεικτικό ύπαρξης εμέτων ή χρήσης διουρητικών (όταν αυτά διακοπούν και έχει παρέλθει η δράση τους). Αντίθετα αν το Cl^- των ούρων 24ώρου είναι >40-60 mEq/L θα πρέπει να διερευνάται το ενδεχόμενο ο ασθενής να εξακολουθεί να λαμβάνει διουρητικά ή η ύπαρξη συνδρόμου Bartter σε νορμοτασικό ασθενή. Η διαφορική διάγνωση της υποκαλιαιμίας με βάση το Cl^- ούρων φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα⁽²⁾.

Χρόνια υποκαλιαιμία (<3,2 mEq/L)	
<i>Αυξημένο Cl⁻ ούρων (>60 mEq/L)</i>	<i>Μειωμένο Cl⁻ ούρων (<15 mEq/L)</i>
Κατάχρηση διουρητικών: - μεταβολική αλκάλωση (συχνά) - θετικός έλεγχος ούρων για λήψη διουρητικών	Έμετοι: - μεταβολική αλκάλωση - υποχλωραιμία - νεφρική ανεπάρκεια
Σύνδρομο Gitleman's: - μεταβολική αλκάλωση - υπομαγνησισαιμία - υπασβεστιουρία - αρνητικό ιστορικό λήψης διουρητικών	Διάρροιες: - μεταβολική οξέωση - αυξημένος όγκος κοπράνων
Σύνδρομο Bartter: - μεταβολική αλκάλωση - όχι υπομαγνησισαιμία - όχι υπασβεστιουρία	Πρώην κατάχρηση διουρητικών: - μεταβολική αλκάλωση - θετικός έλεγχος ούρων για λήψη διουρητικών
Νεφρικοσωληναριακή οξέωση: - μεταβολική οξέωση - αδυναμία οξέωσης των ούρων	

Πίνακας 1: Διαφορική διάγνωση υποκαλιαιμίας με βάση το Cl⁻ ούρων

3. Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υποκαλιαιμίας είναι ανάλογες με το βαθμό και τη διάρκεια της διαταραχής. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται όταν τα επίπεδα K^+ του ορού είναι χαμηλότερα από 2,5-3,0 mEq/L, εκτός αν η πτώση είναι ταχεία ή το άτομο έχει προδιάθεση για εμφάνιση αρρυθμίας λόγω σύγχρονης λήψης δακτυλίτιδας. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν με τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας.

3.1. Εκδηλώσεις από τους μύες

Η υποκαλιαιμία προκαλεί μυϊκή αδυναμία έως παράλυση όταν τα επίπεδα K^+ του ορού γίνουν σταδιακά χαμηλότερα από 2,5 mEq/L⁽¹⁾. Επίσης, σοβαρή αδυναμία μπορεί να εμφανιστεί σε απότομη μείωση των επιπέδων K^+ , όπως συμβαίνει στην περιοδική υποκαλιαιμική παράλυση (γρήγορη μετακίνηση του K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο). Ο μηχανισμός ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις εκδηλώσεις από τους μύες είναι η αύξηση του λόγου της συγκέντρωσης ενδοκυττάρου/εξωκυττάρου K^+ , με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων. Συνέπεια αυτού είναι η μείωση της ερεθισιμότητας της κυτταρικής μεμβράνης, αφού το φορτίο ηρεμίας απομακρύνεται από τον ουδό ερεθισμού της. Εκτός από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την εγκατάσταση της υποκαλιαιμίας, όταν αυτό είναι μεγάλο μπορεί τα συμπτώματα να μην είναι τόσο έντονα, αφού μέρος του ελλείμματος του εξωκυττάρου K^+ αντικαθίσταται από τη μετακίνηση του ενδοκυττάρου προς τον εξωκυττάριο χώρο, επιπλέον οι συγκεντρώσεις του Ca^{2+} και Mg^{2+} ορού και το pH του αίματος επηρεάζουν το λόγο της συγκέντρωσης ενδοκυττάρου/εξωκυττάρου K^+ και παίζουν

ρόλο στην ένταση των συμπτωμάτων.

Χαρακτηριστικά η μυϊκή αδυναμία εμφανίζεται στα κάτω άκρα (κυρίως οι τετρακέφαλοι μύες) και προχωράει προς τον κορμό και τα άνω άκρα, με σύγχρονη επιδείνωση και της έντασης της αδυναμίας που μπορεί να εξελιχθεί σε παράλυση. Επίσης, μπορεί σε σοβαρή υποκαλιαιμία να προσβληθούν οι αναπνευστικοί μύες, οπότε επέρχεται ο θάνατος από αναπνευστική ανεπάρκεια. Άλλα συμπτώματα είναι οι κράμπες, οι παραισθησίες, η ευαισθησία των μυών και η ατροφία. Προσβάλλονται και οι λείες μυϊκές ίνες, με κύριες εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό που συνίστανται ανάλογα με τη βαρύτητα της υποκαλιαιμίας σε ανορεξία, ναυτία, εμέτους, δυσκοιλιότητα και ειλεό με κοιλιακή διάταση (όταν το K^+ ορού $<2,5 \text{ mEq/L}$).

3.2. Ραβδομυόλυση

Σοβαρή υποκαλιαιμία (συγκέντρωση K^+ ορού $<2,5 \text{ mEq/L}$) μπορεί να προκαλέσει μυϊκές κράμπες, ραβδομυόλυση και μυοσφαιρινουρία, η οποία οδηγεί αρκετές φορές σε νεφρική ανεπάρκεια⁽⁵⁾. Η απελευθέρωση K^+ από τα μυϊκά κύτταρα φυσιολογικά μεσολαβεί στην αγγειοδιαστολή και στην αύξηση της αιματικής ροής στους μύες κατά τη άσκηση. Ελαττωμένη απελευθέρωση K^+ , λόγω σοβαρής υποκαλιαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αιματικής ροής, σε κράμπες, ισχαιμική νέκρωση των μυών και ραβδομυόλυση.

3.3. Καρδιακές εκδηλώσεις

Οι κυριότερες καρδιακές εκδηλώσεις της υποκαλιαιμίας είναι ποικίλες

αρρυθμίες και ΗΚΓ/φικές διαταραχές. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι ο ίδιος μ' αυτόν που περιγράφηκε προηγούμενα για τα μυϊκά κύτταρα και προκαλεί και στα μυοκαρδιακά κύτταρα αύξηση του αυτοματισμού και μείωση της ταχύτητας και της περιόδου επαναπόλωσης. Ως συνέπεια αυτού παρατείνεται η σχετική ανερέθιστη περίοδος των κοιλιών και υπάρχει προδιάθεση για αρρυθμίες επανεισόδου. Συγκεκριμένα, οι αρρυθμίες που εμφανίζονται στους ασθενείς με υποκαλιαιμία είναι κολπικές και κοιλιακές έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, παροξυντική κολπική ταχυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή. Οι ΗΚΓ/κές διαταραχές έχουν ήδη περιγραφεί προηγούμενα (διάγνωση, ΗΚΓ/φικές διαταραχές).

Η συχνότητα των αρρυθμιών αυξάνεται κατά 50% όταν το K^+ ορού κυμαίνεται μεταξύ 3-3,5 mEq/L και αυξάνεται στο 75% όταν είναι μικρότερο των 3 mEq/L. Μελέτη χορήγησης θειαζιδικών διουρητικών (υδροχλωροθειαζίδη 50 mg/24ωρο) έδειξε 2πλάσιο ποσοστό εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών (διαπιστωμένο με καταγραφή Holter ρυθμού) στους ασθενείς που είχαν K^+ ορού <3 mEq/L⁽⁶⁾. Εκτός από τα διουρητικά, άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε αρρυθμίες είναι η ισχαιμία των στεφανιαίων αγγείων, η λήψη δακτυλίτιδας, η αυξημένη β-αδρενεργική δραστηριότητα και η ένδεια Mg^{2+} , ενώ οι δύο τελευταίοι παράγοντες μπορούν να επιδεινώσουν περαιτέρω την υποκαλιαιμία. Η αδρεναλίνη που εκλύεται σε καταστάσεις στρες προκαλεί μετακίνηση του K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο, ενώ η υπομαγνησσαιμία μπορεί να αυξήσει τη νεφρική απώλεια K^+ . Όσον αφορά στον αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση αρρυθμιών στα άτομα που λαμβάνουν δακτυλίτιδα σε συνδυασμό με την ύπαρξη υποκαλιαιμίας, φαίνεται ότι η τελευταία προδιαθέτει σε τοξικό δακτυλιδισμό επειδή η συγγένεια της δακτυλίτιδας με την $Na^+-K^+-ATPάση$ αυξάνεται σε χαμηλές

συγκεντρώσεις K^+ (ανταγωνιστική δράση K^+ - δακτυλίτιδας ως προς τη σύνδεσή τους στο μυοκάρδιο).

Η υποκαλιαιμία επιδρά εκτός από το μυοκάρδιο και στα περιφερικά αγγεία. Η χρόνια υποκαλιαιμία φαίνεται να έχει μικρή επίδραση στην αρτηριακή πίεση στους ανθρώπους, με εξαίρεση κάποιους λαούς που λαμβάνουν μικρή ποσότητα K^+ με τη διατροφή τους και στους οποίους διαπιστώθηκε συχνότερα ΑΥ. Επίσης, η υποκαλιαιμία ευαισθητοποιεί τα νορμοτασικά άτομα στις υπερτασικές επιδράσεις της οξείας φόρτισης με Na^+ . Αν και οι υπεύθυνοι μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι, είναι πιθανό η κατακράτηση Na^+ που συμβαίνει σε υποκαλιαιμία να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κατάσταση αυτή. Η σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση και ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ο προτεινόμενος μηχανισμός σ' αυτή την περίπτωση είναι η μείωση των αγγειακών αντιστάσεων λόγω μειωμένης ευαισθησίας στις επιδράσεις της αγγειοτενσίνης-II.

3.4. Νεφρικές εκδηλώσεις

Η υποκαλιαιμία προκαλεί μία πληθώρα νεφρικών διαταραχών, οι οποίες είναι συνήθως αναστρέψιμες με την αποκατάσταση της ένδειας K^+ . Η εμμένουσα υποκαλιαιμία προκαλεί διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας και οδηγεί πιθανά σε χρόνια σωληναριοδιάμεση βλάβη και στο σχηματισμό κύστεων. Δεν είναι γνωστό πόσο σημαντικό πρέπει να είναι το έλλειμμα K^+ για την πρόκληση νεφρικής βλάβης, ενώ υπάρχουν ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες οι μορφολογικές βλάβες παρατηρούνται μέσα σε διάστημα λίγων 24ώρων.

3.4.1. Μείωση της συμπτικνωτικής ικανότητας των νεφρών

Η νυχτουρία, η πολυουρία και η πολυδιψία είναι συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν στους ασθενείς με χρόνια υποκαλιαιμία (συγκέντρωση K^+ ορού <3 mEq/L). Αυτά φαίνεται ότι οφείλονται κυρίως στη διαταραχή της συμπτικνωτικής ικανότητας των νεφρών, αν και μελέτες σε πειραματόζωα προτείνουν ότι μπορεί να υπάρχει και πρωτοπαθής διέγερση του αισθήματος της δίψας⁽⁷⁾. Η νεφρική βλάβη, που εγκαθίσταται σταδιακά σε διάστημα αρκετών εβδομάδων, σχετίζεται με ελαττωμένη απαντητικότητα των αθροιστικών σωληναρίων στην αντιδιουρητική ορμόνη (ADH). Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, πιθανολογείται ότι η μειωμένη έκφραση της υδατοπορίνης-2 (κανάλι H_2O υπό τη επίδραση της ADH) διαδραματίζει κάποιο ρόλο⁽⁸⁾. Άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η μείωση της ωσμωτικής πίεσης (ΩΠ) του διάμεσου χώρου, λόγω διαταραχής της αιματικής ροής στο μυελό και της μεταφοράς Cl^- στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.

3.4.2. Αύξηση παραγωγής αμμωνίας (NH_3)

Η υποκαλιαιμία αυξάνει την παραγωγή της NH_3 και του NH_4^+ από τα σωληναριακά κύτταρα⁽⁹⁾. Το γεγονός αυτό μπορεί να συνδέεται με μία διακυτταρική μετακίνηση κατιόντων. K^+ μετακινείται στον εξωκυττάριο χώρο για να αναπληρώσει την ένδεια με ταυτόχρονη μετακίνηση H^+ και Na^+ ενδοκυττάρια. Η προκαλούμενη ενδοκυττάρια οξέωση διεγείρει την έκκριση H^+ και την παραγωγή NH_3 από την γλουταμίνη. Η περίσσεια της NH_3 εισέρχεται στη νεφρική φλέβα γεγονός που είναι κλινικά σημαντικό σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, λόγω της πιθανής προδιάθεσης για

εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Επίσης, η αύξηση της αποβολής NH_3 στα ούρα μπορεί να μειώσει το pH των ούρων.

3.4.3. Επαναρρόφηση διττανθρακικών (HCO_3^-)

Η αυξημένη έκκριση οξέος με τη μορφή των H^+ και του NH_4^+ , η οποία προκαλείται από την ενδοκυττάρια οξέωση, προάγει τη σύγχρονη επαναρρόφηση HCO_3^- . Η επίδραση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη διαιώνιση της μεταβολικής αλκάλωσης, αφού εμποδίζεται η απομάκρυνσή της περίσσειας των HCO_3^- από τους νεφρούς.

3.4.4. Επαναρρόφηση NaCl

Ήπια ή μέτρια υποκαλιαιμία μπορεί να διαταράξει την ικανότητα απέκκρισης του φορτίου Na^+ , τουλάχιστον μερικά διαμέσου αύξησης της επαναρρόφησης Na^+ στα εγγύς σωληνάκια. Δεν είναι πλήρως κατανοητό πως συμβαίνει αυτό, αλλά φαίνεται ότι η αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας Na^+/H^+ στη σωληναριακή επιφάνεια των κυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο⁽¹⁰⁾. Στην υποκαλιαιμία η μετακίνηση του K^+ προς τον εξωκυττάριο χώρο αντισταθμίζεται μερικά από την είσοδο H^+ στα κύτταρα. Η δημιουργούμενη ενδοκυττάρια οξέωση μπορεί να διεγείρει την αντλία Na^+/H^+ , έχοντας ως συνέπεια την αυξημένη έκκριση H^+ και την αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ . Η κατακράτηση του Na^+ μπορεί διαμέσου αύξησης του όγκου να οδηγήσει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης (έως και 5 mmHg) γεγονός που έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία σε υπερτασικά άτομα.

3.4.5. Υποκαλιαιμική νεφροπάθεια

Η χρόνια ένδεια K^+ προκαλεί στους ανθρώπους χαρακτηριστικές κενотоπιώδεις αλλοιώσεις στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς και μερικές φορές και των άπω σπειραμένων σωληναρίων. Οι βλάβες αυτές εμφανίζονται συνήθως σε χρονικό διάστημα ενός μήνα και είναι αναστρέψιμες μετά από την αποκατάσταση των επιπέδων του K^+ . Η εμμένουσα υποκαλιαιμία (χρόνια χρήση διουρητικών, καθαρικών, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός) μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές βλάβες, οι οποίες περιλαμβάνουν διάμεση ίνωση, σωληναριακή ατροφία και δημιουργία κύστεων με κύρια εντόπιση στη νεφρική μυελώδη μοίρα. Η αποκατάσταση του K^+ μπορεί να μειώσει τον αριθμό των κύστεων, ενώ η σωληναριοδιάμεση βλάβη και η επακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να μην υποστραφούν πλήρως.

Η παθογένεια των βλαβών δεν είναι πλήρως διεκρινισμένη. Από μελέτες σε πειραματόζωα έχει διατυπωθεί μία υπόθεση σύμφωνα με την οποία, η αυξημένη παραγωγή NH_3 στην υποκαλιαιμία οδηγεί σε άθροισή της στο διάμεσο νεφρικό ιστό, γεγονός που ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος που με τη σειρά του προκαλεί βλάβη στα σωληναριακά κύτταρα. Η συνυπάρχουσα ενδοκυττάρια οξέωση αποτελεί ερέθισμα για κυτταρική αύξηση και τη δημιουργία κυστικών βλαβών⁽¹¹⁾. Μία άλλη υπόθεση εμπλέκει στην παθογένεια των βλαβών τους αυξητικούς παράγοντες, VEGF, IGF-I, IGF-Bp-1, MCP-1 και TGF- β ⁽¹²⁾.

3.5. Ενδοκρινικές διαταραχές

Η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μείωση έκκρισης ινσουλίνης και παθολογική ανοχή γλυκόζης. Είναι η συχνότερη ενδοκρινική διαταραχή και

συμβαίνει ανεξάρτητα από την αιτία της υποκαλιαιμίας. Η σύνθεση και η αποθήκευση γλυκαγόνου στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες μειώνεται κατά τη διάρκεια της υποκαλιαιμίας και οι λόγοι γι' αυτό είναι η ανεπάρκεια της ινσουλίνης και η πλημμελής δραστηριότητα της συνθετάσης του γλυκογόνου.

Μία άλλη διαταραχή αφορά στην παραγωγή της ρενίνης. Η υποκαλιαιμία τείνει να αυξήσει την παραγωγή ρενίνης, όμως η επίδραση αυτή περιορίζεται από την άμεση αναστολή έκκρισης της αλδοστερόνης, με συνέπεια τη μείωση της έκκρισης των αλατοκορτικοειδών.

Η υποκαλιαιμία προκαλεί επίσης καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, επιπλοκή που συναντάται και στους ασθενείς με σύνδρομο Bartter. Τα αίτια γι' αυτή την κατάσταση είναι το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και η απώλεια μυϊκής μάζας, η μειωμένη απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης και η μεταβολή της σύνθεσης των πρωτεϊνών, λόγω της σχετικής ανεπάρκειας ινσουλίνης.

4. Βιβλιογραφία

1. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Rose BD, Post TW. 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001; p.p. 857-866.
2. Μαυροματίδης Κ. Κάλιο. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Μαυροματίδης Κ, 2^η έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006; σελ. 192-225.
3. Groeneveld J, Sijpkens Y, Lin S, et al. An approach to the patient with severe hypokalemia: the potassium quiz. Q J Med 2005; 98: 305-316.
4. Light DB, McCann FV, Keller TM, et al. Amiloride-sensitive cation channel in apical membrane of inner medullary collecting duct. Am J

Physiol 1988; 255: F278-F286.

5. Shintani S, Shliigai T, Tsukagoshi H. Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment. Eur Neurol 1991; 31: 396-398.

6. Siegel D, Hulley SB, Black DM, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels and arrhythmias in hypertensive men. JAMA 1992; 267: 1083-1089.

7. Berl T, Linas SL, Aisenbrey GA, et al. On the mechanism of polyuria in potassium depletion. The role of polydipsia. J Clin Invest 1977; 60: 620-625.

8. Marples D, Prokjaer J, Dorup J, et al. Hypokalemia-induced down-regulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medullary and cortex. J Clin Invest 1996; 97: 1960-1968.

9. Tizianello A, Garibotto G, Robaudo C, et al. Renal ammoniogenesis in humans with chronic potassium depletion. Kidney Int 1991; 40: 772-778.

10. Luke RG, Booker BB, Galla JH. Effect of potassium depletion on chloride transport in the loop of Henle in the rat. Am J Physiol 1985; 248: F682-F687.

11. Alpern RJ, Toto RD. Hypokalemic nephropathy-a clue to cystogenesis. N Engl J Med 1990; 322: 398-399.

12. Tsao T, Fawcett J, Fervenza FC, et al. Expression of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta in hypokalemic nephropathy in the rat. Kidney Int 2001; 59: 96-105.

Θεραπεία της υποκαλιαιμίας

Σπύρος Μιχαήλ

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

Κύρια σημεία

- Η πλειονότητα των περιπτώσεων υποκαλιαιμίας οφείλεται σε μη αντικαθιστάμενες απώλειες K^+ από το πεπτικό σύστημα και τους νεφρούς
- Η θεραπευτική αντιμετώπιση στοχεύει:
 - Στη μείωση των απωλειών K^+
 - Στην αποκατάσταση των αποθηκών K^+
 - Στην πρόληψη τοξικότητας από τη θεραπεία
- Η από του στόματος χορήγηση αλάτων K^+ αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών
- Το KCl είναι το δραστικότερο άλας στην αντιμετώπιση των απωλειών K^+
- Συνήθως 20 mEq K^+ την ημέρα από του στόματος αρκούν για την πρόληψη της υποκαλιαιμίας και 40-100 mEq K^+ την ημέρα για την αντιμετώπισή της
- Η διαιτητική πρόσληψη K^+ συχνά είναι μη δραστική στην αντιμετώπιση των απωλειών K^+
- Ενδοφλέβια χορήγηση K^+ απαιτείται σε μικρό ποσοστό ασθενών
- Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση K^+ πρέπει να επιλέγεται περιφερική φλέβα, η συγκέντρωση του K^+ στο διάλυμα να μην είναι μεγαλύτερη των 20 mEq/L, το διάλυμα αραίωσης να μη περιέχει γλυκόζη, ο ρυθμός έγχυσης να μην υπερβαίνει τα 20 mEq/ώρα και η ημερήσια δόση να μην είναι μεγαλύτερη των 150 mEq

- Η ανθιστάμενη στη θεραπεία υποκαλιαιμία απαιτεί προσδιορισμό της συγκέντρωσης του Mg^{2+} του ορού και αντιμετώπιση τυχόν ελλειμμάτων του

1. Εισαγωγή

Η επιλογή του τρόπου αντιμετώπισης της υποκαλιαιμίας εξαρτάται από την υποκείμενη κλινική κατάσταση, τη βαρύτητά της, την παρουσία συμπτωμάτων, το μέγεθος των ελλειμμάτων σε K^+ , την κατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας και του εξωκυττάριου όγκου υγρών και τη λήψη φαρμάκων που επιδρούν στην ομοιοστασία του K^+ .

Σε κάθε περίπτωση πρέπει να ζυγίζονται οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την υποκαλιαιμία με τον κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας ως συνέπεια επιθετικής θεραπείας. Οι καταστάσεις που απαιτούν επείγουσα και επιθετική θεραπεία είναι σπάνιες και αφορούν κυρίως ασθενείς με βαριά υποκαλιαιμία που πρέπει να υποβληθούν άμεσα σε χειρουργική επέμβαση, ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο ιδιαιτέρως εάν λαμβάνουν δακτυλίτιδα, ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και κοιλιακή αρρυθμία και ασθενείς με βαριά χαλαρή παράλυση με συμμετοχή των αναπνευστικών μυών.

Παρά το γεγονός ότι υποκαλιαιμία μπορεί να προκύψει από ανακατανομή του K^+ από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο, η μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται σε μη αντικαθιστάμενες απώλειες K^+ από το πεπτικό σύστημα και τους νεφρούς. Κατά συνέπεια η θεραπευτική αντιμετώπιση στοχεύει: α) στη μείωση των απωλειών K^+ , β) στην αποκατάσταση των αποθηκών K^+ , γ) στην πρόληψη τοξικότητας από τη θεραπεία και δ) στον καθορισμό του αιτίου της υποκαλιαιμίας με σκοπό την αντιμετώπιση της βασικής νόσου και την πρόληψη μελλοντικών επεισοδίων.

2. Μείωση των απωλειών K^+

Κατά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας το πρώτο βήμα πρέπει να είναι ο προσδιορισμός και η διακοπή των απωλειών K^+ . Οι απώλειες από το πεπτικό και τους νεφρούς αποτελούν τις συνηθέστερες αιτίες.

Συνεπώς απαιτείται: α) αντιμετώπιση της διάρροιας και των εμέτων, β) διακοπή των διουρητικών ή των υπακτικών, γ) προσθήκη καλιοσυντηρητικών διουρητικών, εάν η διακοπή των διουρητικών εγκυμονεί κινδύνους, όπως λ.χ. σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, δ) χορήγηση αποκλειστών H_2 -υποδοχέων της ισταμίνης για τη μείωση των απωλειών από ρινογαστρικές παροχετεύσεις και ε) αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας, εάν διαπιστωθεί γλυκοζουρία.

3. Αποκατάσταση των αποθηκών K^+

Σε κάθε περίπτωση πρέπει να υπολογίζεται το ολικό έλλειμμα K^+ , να καθορίζονται οι βασικές αρχές αντιμετώπισης της υποκαλιαιμίας και να επιλέγεται η οδός χορήγησής του.

3.1. Υπολογισμός ολικού ελλείμματος K^+

Το ολικό K^+ του οργανισμού είναι περίπου 3500 mEq σε ένα άνδρα σωματικού βάρους 70 kg, δηλαδή 50 mEq/kgΣΒ. Οι μεταβολές της συγκέντρωσης του K^+ του ορού αποτελούν πτωχό δείκτη των μεταβολών του ολικού K^+ του οργανισμού, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Σε μελέτες όμως σε υγιείς εθελοντές, που δεν εμφάνιζαν διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και που υποβλήθηκαν

σε πειραματική μείωση του ολικού K^+ του οργανισμού και σε υποκαλιαιμικούς ασθενείς, που δεν εμφάνιζαν αλκάλωση και στους οποίους χορηγήθηκε K^+ , διαπιστώθηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ πτώσης της συγκέντρωσης του K^+ του ορού και μείωσης του ολικού K^+ του οργανισμού.

Η μείωση της συγκέντρωσης του K^+ του ορού κατά 1 mEq/L (από 4 σε 3 mEq/L), αντιστοιχούσε σε ολικό έλλειμμα K^+ του οργανισμού 200-300 mEq/70 kgΣΒ. Όταν το K^+ ορού ήταν 2,5 mEq/L το ολικό έλλειμμα ήταν 500 mEq. Σε συγκέντρωση K^+ ορού 2 mEq/L το ολικό έλλειμμα ήταν περίπου 700 mEq. Έτσι, απουσία διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, κάθε μείωση της συγκέντρωσης του K^+ του ορού κατά 0,27 mEq/L αντιστοιχεί σε ολική απώλεια K^+ περίπου 100 mEq.

Για κάθε έλλειμμα K^+ η οξέωση συνοδεύεται από υψηλότερο K^+ ορού, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση των απωλειών του. Αντίθετα η αλκάλωση συνοδεύεται από χαμηλότερο K^+ ορού και μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του ολικού ελλείμματός του. Έτσι νορμοκαλιαιμία παρουσία οξέωσης μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρό έλλειμμα K^+ ενώ υποκαλιαιμία παρουσία αλκάλωσης μπορεί να μη σημαίνει αναγκαστικά έλλειμμα ολικού K^+ του οργανισμού.

3.2. Βασικές αρχές αντιμετώπισης της υποκαλιαιμίας

Κατά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας πρέπει να τηρούνται οι παρακάτω βασικοί κανόνες:

1. Διάγνωση του αιτίου της. Η υποκείμενη κατάσταση δείχνει την ανάγκη για θεραπεία. Εάν η υποκαλιαιμία οφείλεται σε ανακατανομή του K^+ μπορεί η χορήγησή του να μην είναι απαραίτητη.
2. Αναζήτηση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, των

ηλεκτρολυτών (Na^+ και Cl^-) και του εξωκυττάριου όγκου υγρών. Η αντιμετώπιση της υπογκαιμίας και/ή της μεταβολικής αλκάλωσης (ΜΑ) μπορεί να είναι το μόνο μέτρο για τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας.

3. Υποκαλιαιμία ή νορμοκαλιαιμία που συνοδεύονται από σοβαρή μεταβολική οξέωση (ΜΟ) ή υπερτονικότητα του εξωκυττάριου χώρου συχνά υποδηλώνουν μεγάλο έλλειμμα K^+ . Έτσι ταχεία διόρθωση της οξέωσης μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της υποκαλιαιμίας, ενώ χορήγηση K^+ χωρίς διόρθωση της οξέωσης ή της υπερτονικότητας μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Συνεπώς και οι δύο διαταραχές πρέπει να αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα.

4. Αποφυγή χορήγησης καλιοσυντηρητικών διουρητικών σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν την ομοιοστασία του K^+

5. Αναζήτηση λήψης φαρμάκων ή υπαρχουσών κλινικών καταστάσεων που μπορεί να επιδεινώνουν τις συνέπειες της υποκαλιαιμίας, όπως η λήψη δακτυλίτιδας και οι οργανικές καρδιακές νόσοι

6. Διακοπή της θεραπείας της υποκαλιαιμίας όταν η συγκέντρωση του K^+ του ορού φθάσει τα 4 mEq/L. Όταν οι αποθήκες K^+ έχουν αποκατασταθεί, η συσχέτιση μεταξύ του ολικού K^+ του οργανισμού και των μεταβολών της συγκέντρωσής του στον ορό δεν είναι γραμμική. Αυτό σημαίνει ότι για κάθε δοθείσα μεταβολή στο ολικό K^+ του οργανισμού, οι μεταβολές στη συγκέντρωση του K^+ του ορού είναι πολύ περισσότερο εμφανείς σε συγκεντρώσεις ορού πάνω από 4 mEq/L παρά κάτω από 3,5 mEq/L. Έτσι μπορεί εύκολα να αναπτυχθεί υπερκαλιαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη

7. Διαδοχικές μετρήσεις της συγκέντρωσης του K^+ του ορού και εκτίμηση

της οξεοβασικής ισορροπίας κατά τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας

8. Αποφυγή ταυτόχρονης χορήγησης K^+ και καλιοσυντηρητικών διουρητικών, παρά μόνο σε ασυνήθεις περιπτώσεις ανθεκτικής υποκαλιαιμίας, όπως μπορεί να συμβαίνει στο σύνδρομο Bartter και τη νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ)

9. Η από του στόματος χορήγηση K^+ είναι ο ασφαλέστερος τρόπος διόρθωσης της υποκαλιαιμίας. Η ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση θα πρέπει να επιλέγεται σε ακραίες περιπτώσεις και σε ασθενείς που αδυνατούν να το λάβουν από του στόματος ή πάσχουν από διαταραχές της λειτουργίας του γαστρεντερικού

10. Προσδιορισμός της συγκέντρωσης του Mg^{2+} του ορού σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία υποκαλιαιμίας.

3.3. Επιλογή της οδού χορήγησης K^+

Οι καταστάσεις που απαιτούν επείγουσα αντιμετώπιση δεν είναι συχνές και περιλαμβάνουν ασθενείς με βαριά υποκαλιαιμία που πρόκειται να υποβληθούν άμεσα σε χειρουργική επέμβαση, ιδιαίτερα αυτούς με γνωστή στεφανιαία νόσο, ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα, ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία κι αυτούς με βαριά νευρομυϊκή παράλυση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις χορηγούνται 5-10 mEq K^+ (ως KCl) ΕΦ σε 10-15 λεπτά για να επιτευχθεί συγκέντρωση K^+ ορού πάνω από 3 mEq/L. Η δόση, εάν χρειάζεται, μπορεί να επαναληφθεί υπό συνεχή όμως ΗΚΓ/φική παρακολούθηση και συχνές μετρήσεις του K^+ του ορού προς αποφυγή του κινδύνου ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας. Στις περισσότερες των άλλων περιπτώσεων η επιλογή μεταξύ ΕΦ και από του στόματος χορήγησης θα εξαρτηθεί από τη δυνατότητα του ασθενούς

να λαμβάνει φάρμακα με τον τρόπο αυτό και από την παρουσία ή μη διαταραχών στη λειτουργία του πεπτικού συστήματος.

3.3.1. Παρεντερική χορήγηση K^+

Η χορήγηση μεγάλων δόσεων K^+ ΕΦ συχνά συνοδεύεται από απότομη αύξηση της συγκέντρωσης του K^+ του ορού και εμφανείς διαταραχές στη νευρομυϊκή διεγερσιμότητα ακόμη κι όταν υπάρχουν μεγάλα ελλείμματα K^+ .

Κατά την ΕΦ χορήγηση πρέπει να επιλέγεται περιφερική έναντι κεντρικής φλέβας και το διάλυμα να δίδεται αραιωμένο.

Ο μέγιστος ασφαλής ρυθμός χορήγησης K^+ σε περιφερική φλέβα είναι 10-20 mEq/ώρα. Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης, ακόμη και πάνω από 40 mEq/ώρα, δικαιολογούνται σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές της υποκαλιαιμίας, όπως η τετραπάρεση με συμμετοχή των αναπνευστικών μυών. Στις περισσότερες περιπτώσεις 20-40 mEq K^+ προστίθενται σε 1 L NaCl 0,9% ή 0,5% D/W, αραιώση που μπορεί εκ του ασφαλούς να φθάσει τα 60 mEq/L. Πρέπει όμως να λαμβάνεται υπόψη ότι η χορήγηση 1 L διαλύματος 0,5% D/W μειώνει τη συγκέντρωση του K^+ του ορού από 0,2-1,4 mEq/L λόγω της υπερέκκρισης ινσουλίνης. Όταν η χορήγηση μεγάλων όγκων υγρών αντενδείκνυται, τότε 20 mEq K^+ μπορούν να αραιωθούν σε 100 ml NaCl 0,9% και να δοθούν με αντλία, αλλά δεν πρέπει να δίδονται πάνω από 150 mEq K^+ /24ωρο, ακόμη και εάν χρειάζεται αρκετός χρόνος για την αποκατάσταση των ελλειμμάτων που έχουν προσδιοριστεί.

Συμπερασματικά, εκτός ακραίων περιπτώσεων, το K^+ ΕΦ πρέπει να χορηγείται σε περιφερική φλέβα σε συγκεντρώσεις 10-20 mEq/L και ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 10-20 mEq/ώρα και κατά προτίμηση σε διαλύματα που δεν περιέχουν γλυκόζη. Όταν είναι αναγκαίος ο περιορισμός των υγρών

μπορεί 20 mEq K^+ και αραιώνονται σε 100 ml NaCl 0,9% και να δίδονται προσεκτικά σε 1 ώρα με αντλία και υπό συνεχή ΗΚΓ/φική παρακολούθηση, κλινική εκτίμηση και τακτικό προσδιορισμό της συγκέντρωσης του K^+ του ορού.

Τέλος πρέπει να σημειωθεί ότι το K^+ μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια σε συγκεντρώσεις όμως όχι μεγαλύτερες των 10 mEq/L. Αυτή η παλαιά μέθοδος χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις υπερηλίκων ασθενών στους οποίους δεν υπάρχει δυνατότητα φλεβικής παρακέντησης.

3.3.2. Χορήγηση K^+ από του στόματος

Η από του στόματος χορήγηση K^+ περιλαμβάνει την διαιτητική πρόσληψη K^+ και τη χορήγηση αλάτων K^+ .

3.3.2.1. Διαιτητική πρόσληψη K^+

Το K^+ στις τροφές φέρεται υπό τη μορφή του φωσφορικού K^+ . Τροφές πλούσιες σε K^+ είναι οι ξηροί καρποί, τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά, οι χυμοί και το κρέας (Πίνακας 1). Η περιεκτικότητα ενός μέσου πορτοκαλιού σε K^+ είναι 8-10 mEq, μιας μπανάνας 40-55 mEq και μιας τομάτας 15-20 mEq. Παρά το γεγονός ότι η αυξημένη κατανάλωση τροφών πλούσιων σε K^+ φαίνεται εφικτή και εύκολη, δεν είναι όμως χωρίς περιορισμούς. Η επί πλέον πρόσληψη 60-80 mEq/24ωρο K^+ απαιτεί την κατανάλωση 4-6 μπανανών ή 5-7 ποτηριών χυμού πορτοκαλιού το 24ωρο, που όμως περιέχουν σημαντικές ποσότητες θερμίδων κι αυτό αποτελεί πρόβλημα σε διαβητικούς ή παχύσαρκους ασθενείς. Επίσης λόγω του γεγονότος ότι το

K^+ στις τροφές φέρεται κυρίως υπό τη μορφή του φωσφορικού K^+ και όχι του KCl , η διαιτητική πρόσληψη K^+ δεν είναι αποτελεσματική στη διόρθωση των απωλειών του που συνοδεύονται από έλλειμμα Cl^- , υπογκαιμία και ΜΑ, όπως συμβαίνει στην υποκαλιαιμία που συνοδεύει τη λήψη διουρητικών και την απώλεια γαστρικού υγρού.

Περιεκτικότητα	Είδος
> 25 mEq/100 gr	Αποξηραμένα σύκα Φύκια Μελάσα
> 12,5 mEq/100 gr	Αποξηραμένα φρούτα (χουρμάδες, δαμάσκηνα) Ξηροί καρποί Δημητριακά Αβοκάντο Φασόλια
> 6,5 mEq/100 gr	Λαχανικά Φρούτα Κρέας

Πίνακας 1: Περιεκτικότητα των τροφών σε K^+

3.3.2.2. Άλατα K^+

Τα διαθέσιμα άλατα K^+ είναι ουδέτερα, όπως το χλωριούχο και το φωσφορικό K^+ και αλκαλικά, όπως το ανθρακικό, το οξικό, το κιτρικό και το γλυκονικό K^+ .

Η επιλογή του άλατος που θα χορηγηθεί εξαρτάται από το αίτιο της υποκαλιαιμίας και την οξεοβασική κατάσταση του ασθενούς. Το KCl είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενο άλας, επειδή διορθώνει την υποκαλιαιμία που συνοδεύεται από υποχλωραιμική ΜΑ απότοκο της χρήσης διουρητικών

ή της απώλειας γαστρικού υγρού. Παρουσία υποχλωραιμίας τα άλατα K^+ που δεν περιέχουν Cl^- δεν είναι δραστικά και συνήθως ενδείκνυνται σε καταστάσεις όπου η υποκαλιαιμία συνοδεύεται από οξέωση, όπως στη διάρροια και τη ΝΣΟ.

Ο δεύτερος λόγος για τον οποίο το KCl είναι αποτελεσματικότερο των άλλων αλάτων είναι ότι η σχέση μεταξύ συγκέντρωσης ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου K^+ ($[K^+]_c/[K^+]_e$), που καθορίζει το δυναμικό ηρεμίας των κυτταρικών μεμβρανών, επηρεάζεται πρωτίστως από τις μεταβολές της $[K^+]_e$, επειδή αυτή είναι πολύ χαμηλότερη αυτής των κυττάρων. Συνεπώς εάν δοθούν ισοδύναμες δόσεις KCl και $KHCO_3$ θα υπάρξει σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στην $[K^+]$ του ορού με το KCl παρά με το $KHCO_3$. Αυτό πιθανώς οφείλεται στη δυνατότητα του HCO_3^- να εισέρχεται εύκολα στα κύτταρα σε σχέση με το Cl^- , το οποίο περιορίζεται κύρια στον εξωκυττάριο χώρο.

Ως αποτέλεσμα το K^+ εισέρχεται στα κύτταρα ακολουθώντας το HCO_3^- προς διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας προκαλώντας μικρότερη αύξηση στη $[K^+]$ του ορού.

Το KCl μπορεί να δίδεται υπό μορφή διαλύματος ή δισκίων. Το K^+ απορροφάται εύκολα από το έντερο ανεξάρτητα από τη μορφή που χορηγείται. Τα διαλύματα έχουν λιγότερο κόστος αλλά έχουν δυσάρεστη γεύση και δεν είναι συχνά καλά ανεκτά. Τα βραδείας απελευθέρωσης δισκία είναι καλώς ανεκτά, αλλά μπορεί να προκαλέσουν έλκη και αιμορραγία στο έντερο. Ο κίνδυνος όμως αυτός είναι πολύ μικρός. Παρά το γεγονός ότι ο υπολογισμός της ποσότητας K^+ που απαιτείται για να αποκαταστήσει τις απώλειες K^+ που έχουν συμβεί πριν την έναρξη της θεραπείας είναι σχετικά εύκολος, δεν υπάρχει τύπος που να υπολογίζει την ποσότητα του K^+ που απαιτείται σε ασθενείς με συνεχιζόμενη απώλειά του όπως λ.χ.

συμβαίνει σ' αυτούς που λαμβάνουν διουρητικά. Τυπικά 40-100 mEq K^+ (περίπου 3-7,5 gr KCl) απαιτούνται ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά για να διατηρείται η συγκέντρωση του K^+ του ορού κοντά ή μέσα στα φυσιολογικά όρια. Σ' ένα ποσοστό όμως περίπου 10% αυτών των ασθενών η υποκαλιαιμία επιμένει και τότε απαιτείται ο συνδυασμός KCl και ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού.

Σε περιπτώσεις βαριάς συμπτωματικής υποκαλιαιμίας το K^+ πρέπει να δίδεται ταχύτερα. Αυτό μπορεί εύκολα να γίνει με από του στόματος χορήγηση καθώς η $[K^+]$ του ορού θα αυξηθεί κατά 1-1,5 mEq/L με τη χορήγηση 40-60 mEq και κατά 2,5-3,5 mEq/L με τη χορήγηση 135-160 mEq. Αυτή όμως η μέγιστη επίδραση είναι παροδική επειδή η μεγαλύτερη ποσότητα του χορηγηθέντος K^+ θα εισέλθει στα κύτταρα για να αναπληρώσει τα κυτταρικά ελλείμματα.

4. Αντιμετώπιση ειδικών καταστάσεων

4.1. Υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση

Είναι σπάνια κληρονομική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επεισόδια χαλαρής παράλυσης με απώλεια των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών και αδυναμία αντίδρασης των μυών στα ηλεκτρικά ερεθίσματα. Δεν συνοδεύεται από διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Κατά τη διάρκεια της προσβολής χορηγούνται 1,5-3 gr KCl από του στόματος. Οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, ακεταζολαμίδη και διχλωροφεναμίδη, είναι δραστικές στην πρόληψη των προσβολών διαμέσου πρόκλησης και διατήρησης ήπιας MO. Στους ασθενείς θα πρέπει να συστήνεται η αποφυγή έντονης σωματικής άσκησης και λήψης τροφών

με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες.

Η υποκαλιαιμική παράλυση της θυρεοτοξίκωσης αντιμετωπίζεται συμπτωματικά με χορήγηση KCl από του στόματος και β_2 -αδρενεργικών αποκλειστών. Η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού επιλύει οριστικά το πρόβλημα.

4.2. Δηλητηρίαση με βάριο

Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση μεγάλων δόσεων K^+ παρεντερικά και θειϊκού Mg^{2+} ή Na^+ από του στόματος ώστε να επιτευχθεί η δημιουργία ιζήματος αδιάλυτου θειϊκού βαρίου στον στόμαχο, το οποίο δεν απορροφάται. Τη νεφρική αποβολή του βαρίου βοηθά η αύξηση του ρυθμού διούρησης με τη χορήγηση NaCl 0,9% και φουροσεμίδης.

4.3. Υπεραλδοστερονισμός

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού συνίσταται στη χορήγηση ενός ανταγωνιστή των αλατοκορτικοειδών. Η σπειρονολακτόνη χορηγείται αρχικά σε δόση 12,5-25 mg/24ωρο με προοδευτική αύξηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί φυσιολογική συγκέντρωση K^+ ορού. Η επλερενόνη είναι εκλεκτικός αποκλειστής των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και η χορήγηση της συνοδεύεται από λιγότερες παρενέργειες. Χορηγείται αρχικά σε δόση 25 mg 1-2 φορές το 24ωρο που αυξάνεται προοδευτικά μέχρι επίτευξης νορμοκαλιαιμίας. Η μέγιστη δόση είναι 100 mg/24ωρο. Σε ασθενείς που δεν ανέχονται έναν από τους αποκλειστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών χορηγείται ένα από τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όπως η αμιλορίδη ή η τριαμερένη.

Σε κάθε περίπτωση απαιτείται τακτικός έλεγχος της συγκέντρωσης του K^+ του ορού, της νεφρικής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης.

Η αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας του δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο.

4.4. Σύνδρομο Bartter και Gitelman

Τα δύο αυτά σύνδρομα είναι συγγενείς διαταραχές μεταβιβαζόμενες κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζονται από υποκαλιαιμία με ή χωρίς υπομαγνησισαιμία, MA, υπερρενιναιμία, υπερπλάσια της παρασπειραματικής συσκευής και υπεραλδοστερονισμό χωρίς όμως αρτηριακή υπέρταση. Η πρωτοπαθής διαταραχή αφορά στην αντλία μεταφοράς Na^+ στην αγκύλη του Henle στο σύνδρομο Bartter και στα άπω σωληνάρια στο σύνδρομο Gitelman. Οι προσταγλανδίνες οι οποίες ευθέως διεγείρουν την απελευθέρωση ρενίνης συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου Bartter, αλλά όχι του συνδρόμου Gitelman.

Η πρωτοπαθής σωληναριακή διαταραχή στα δύο αυτά σύνδρομα δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί και συνεπώς η θεραπεία αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση των επιδράσεων της δευτεροπαθούς αύξησης των προσταγλανδινών και της αλδοστερόνης.

Η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους σε συνδυασμό μ' ένα καλιοσυντηρητικό διουρητικό (σπειρινολακτόνη ή αμιλορίδη) σε υψηλές δόσεις, μπορεί να αυξήσει το K^+ του ορού σημαντικά, να διορθώσει τη MA και μερικώς την υπομαγνησισαιμία. Το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να έχει η χορήγηση ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης.

Οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν συμπληρωματικά χορήγηση K^+ και Mg^{2+} από το στόμα.

4.5. Νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ)

Ο τύπος I ΝΣΟ οφείλεται σε διαταραχή της οξינוποίησης των ούρων στον άπω νεφρώνα και ο τύπος II σε μείωση του ουδού επαναρρόφησης HCO_3^- στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια.

Στον τύπο I ΝΣΟ η ημερήσια δόση των αλκάλων πρέπει να είναι ίση με τα κατακρατούμενο ημερήσιο φορτίο οξέων και την αναγκαστική απώλεια HCO_3^- στα ούρα, που καθορίζεται από το pH των ούρων. Ο σκοπός της θεραπείας είναι η διατήρηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- στο πλάσμα στα φυσιολογικά όρια. Στους ενήλικες αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση 1-2 mEq/kgΣΒ HCO_3^- (ως NaHCO_3 ή κιτρικό Na^+), αλλά στα παιδιά η δόση είναι πολύ μεγαλύτερη (4-8 mEq/kgΣΒ) γιατί το pH των ούρων και οι αναγκαστικές απώλειες HCO_3^- συνήθως είναι πολύ μεγαλύτερες.

Σε ασθενείς με επίμονη υποκαλιαιμία ή νεφρασβέσωση συνιστάται η χορήγηση κιτρικού K^+ μόνου ή σε συνδυασμό με κιτρικό Na^+ . Τα κιτρικά μεταβολίζονται σε HCO_3^- στο ήπαρ και έχουν το πλεονέκτημα ότι αποτελούν αναστολείς του σχηματισμού λίθων.

Η αντιμετώπιση της οξέωσης με τη χορήγηση αλκάλων στον τύπο II ΝΣΟ έχει το μειονέκτημα της μεγάλης απώλειας HCO_3^- στα ούρα, γι' αυτό και οι δόσεις που απαιτούνται είναι πολύ μεγαλύτερες (10-15 mEq/kgΣΒ/24ωρο) απ' αυτές που χορηγούνται στον τύπο I ΝΣΟ. Επίσης η μεγάλη ποσότητα HCO_3^- που διαφεύγει της επαναρρόφησης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια αυξάνει τις απώλειες K^+ στα ούρα αυξάνοντας την προσφορά Na^+ και H_2O στις θέσεις απέκκρισης του K^+ στον άπω νεφρώνα. Γι' αυτό και το άλκαλι που χορηγείται θα πρέπει να δίδεται ως άλας K^+ (συνήθως κιτρικό K^+). Η προσθήκη ενός θειαζιδικού διουρητικού μπορεί να είναι ωφέλιμη εάν απαιτούνται πολύ μεγάλες δόσεις αλκάλων

ή εάν αυτά δεν είναι καλώς ανεκτά. Η προσθήκη του διουρητικού μπορεί να αυξήσει την επαναρρόφηση HCO_3^- στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια διαμέσου της ήπιας υπογκαιμίας που προκαλεί.

4.6. Υπομαγνησισαιμία

Το Mg^{2+} είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την κυτταρική πρόσληψη και την διατήρηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του K^+ . Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η συνύπαρξη ελλειμμάτων Mg^{2+} και K^+ προκαλούν ανθιστάμενη υποκαλιαιμία παρά τη χορήγηση K^+ , όταν η υπομαγνησισαιμία δεν αντιμετωπίζεται. Μεγάλο ποσοστό ασθενών με υποκαλιαιμία μπορεί να έχει υπομαγνησισαιμία ενώ το 50% των ασθενών με υπομαγνησισαιμία εμφανίζει υποκαλιαιμία. Καταστάσεις όπου συχνά παρατηρείται υποκαλιαιμία και υπομαγνησισαιμία είναι η ανεπαρκής πρόσληψη όπως σε αλκοολικούς ή σε ασθενείς υπό παρεντερική σίτιση, οι απώλειες από το γαστρεντερικό (διάρροια, λήψη υπακτικών, αλκοολισμός) και από τους νεφρούς (διουρητικά, υπεραλδοστερονισμός, νεφροτοξικότητα από φάρμακα, μεταποφρακτική πολυουρία κ.ά). Ο ρόλος του Mg^{2+} στη διατήρηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης K^+ είναι ιδιαίτερα σημαντικός στα κύτταρα του καρδιακού μυός επειδή απευαισθητοποιεί αυτά στη δράση των καρδιακών γλυκοσιδών στον καρδιακό ρυθμό που προκαλείται διαμέσου του Ca^{2+} .

Συνεπώς ανεξάρτητα από την αιτία, η παρουσία υπομαγνησισαιμίας κατά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας θα πρέπει να ελέγχεται και να αντιμετωπίζεται. Μία ημερήσια δόση 10-15 mEq Mg^{2+} από του στόματος επαρκεί για την πρόληψη σε ασθενείς σε κίνδυνο, αλλά και για την αντιμετώπιση ήπιας υπομαγνησισαιμίας.

4.7. Οξέωση

Σημαντικού βαθμού οξέωση που συνοδεύεται από φυσιολογική ή χαμηλή συγκέντρωση K^+ του ορού δείχνει μεγάλα ελλείμματα K^+ . Η διόρθωση της οξέωσης και η συνοδός μετακίνηση του K^+ από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο μπορεί να οδηγήσει σε βαριά και επικίνδυνη υποκαλιαιμία. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης όπου η χορήγηση ινσουλίνης και η μείωση της υπερτονικότητας του εξωκυτταρίου χώρου αυξάνουν, πέραν της διόρθωσης της οξέωσης, την είσοδο K^+ στα κύτταρα.

5. Πρόληψη υποκαλιαιμίας

Σημαντικός αριθμός ασθενών ευρίσκεται σε κίνδυνο ανάπτυξης υποκαλιαιμίας, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές.

5.1. Ασθενείς με υπέρταση

Ασθενείς με υποκαλιαιμία σχετιζόμενη με φάρμακα, όπως μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά, θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα K^+ .

Σε ασθενείς με ασυμπτωματική υπέρταση θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια διατήρησης της συγκέντρωσης του K^+ του ορού πάνω από 4 mEq/L.

5.2. Ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υποκαλιαιμίας και η χορήγηση K^+ θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ακόμη και εάν η αρχική συγκέντρωση του K^+ του ορού είναι φυσιολογική.

Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ή ισχαιμία μυοκαρδίου ήπια ή μέτρια υποκαλιαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακών αρρυθμιών. Επιπρόσθετα η υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επικίνδυνων για τη ζωή αρρυθμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα.

5.3. Ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες

Η διατήρηση της συγκέντρωσης του K^+ του ορού τουλάχιστον στα 4 mEq/L σ' αυτούς τους ασθενείς είναι κριτικής σημασίας και ο τακτικός προσδιορισμός του K^+ του ορού αναγκαίος. Ήπια υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες.

5.4. Ασθενείς σε κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (θανατηφόρων και μη) σχετίζεται αντίστροφα με τη διαιτητική πρόσληψη K^+ . Συνεπώς είναι φρόνιμο σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο (συμπεριλαμβανομένων κι αυτών που έχουν ήδη υποστεί θρομβωτικό ή αιμορραγικό αγγειακό επεισόδιο) να διατηρείται το K^+ του ορού σε φυσιολογικά επίπεδα.

5.5. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Πολλές μελέτες έχουν δείξει τις επιδράσεις της γλυκόζης και της ινσουλίνης στα επίπεδα του K^+ του ορού και την υψηλή επίπτωση των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και υποκαλιαιμία. Συνεπώς τα επίπεδα του K^+ του ορού θα

πρέπει να ελέγχονται τακτικά και να χορηγούνται συμπληρώματα K^+ όταν χρειάζεται.

5.6. Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN)

Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ επιπέδου K^+ ορού και νεφρικών βλαβών σε ασθενείς με XNN. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν επίσης δείξει ότι το K^+ μπορεί να δρα προστατευτικά στα νεφρικά αρτηριόλια αν και η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν έχει τεκμηριωθεί. Η χορήγηση K^+ πάντως σε ασθενείς με XNN θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά λόγω του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας.

6. Συμπεράσματα

Η πλειοψηφία των ασθενών με υποκαλιαιμία πρέπει να αντιμετωπίζεται με την από του στόματος χορήγηση αλάτων K^+ ή τροφών πλούσιων σε K^+ . Το KCl είναι το δραστικότερο άλας K^+ στην αντιμετώπιση των απωλειών του. Η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη K^+ συχνά είναι μη δραστική στην αντιμετώπιση των απωλειών του που συνοδεύονται από ελλείμματα Cl^- (διουρητικά, έμετοι, ρινογαστρικές παροχετεύσεις), γιατί σχεδόν εξ ολοκλήρου οι τροφές περιέχουν φωσφορικό K^+ . Επιπρόσθετα η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε K^+ σε ποσότητες ικανές να αυξήσουν τη συγκέντρωση του K^+ σε φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να είναι πολύ δαπανηρή και μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία. Η από του στόματος χορήγηση 20 mEq/24ωρο K^+ είναι συνήθως επαρκής για την πρόληψη της υποκαλιαιμίας και 40-100 mEq/24ωρο επαρκής για την αντιμετώπιση της. Σε αρκετούς ασθενείς με ευαισθησία στο Na^+ ή αδυναμία μείωσης της πρόσληψής του συνιστάται η χορήγηση K^+ , γιατί βοηθά στην αντιμετώπιση

της υπέρτασης και γιατί η αυξημένη πρόσληψη Na^+ συχνά προκαλεί μεγάλες απώλειες K^+ από τους νεφρούς.

Κατά την παρεντερική χορήγηση K^+ πρέπει να χρησιμοποιείται περιφερική φλέβα και το K^+ να μην προστίθεται σε διάλυμα γλυκόζης, επειδή η υπερέκκριση ινσουλίνης το μετακινεί ενδοκυττάρια και εμποδίζει την ταχεία διόρθωση της υποκαλιαιμίας. Ο μέγιστος ρυθμός χορήγησης στις περισσότερες περιπτώσεις είναι 10-20 mEq/ώρα και η μέγιστη συγκέντρωση 100-200 mEq/L. Κατά την ΕΦ χορήγηση K^+ απαιτείται τακτικός προσδιορισμός της συγκέντρωσής του στον ορό για την πρόληψη υπερκαλιαιμίας κι όταν ο ρυθμός έγχυσης είναι 10-20 mEq/ώρα απαιτείται συνεχής ΗΚΓ/φική παρακολούθηση.

Η σημαντικού βαθμού οξέωση που συνοδεύεται από φυσιολογική ή χαμηλή συγκέντρωση K^+ ορού είναι ενδεικτική μεγάλων ελλειμμάτων K^+ και κατά τη διόρθωσή της απαιτείται η παρεντερική χορήγηση K^+ .

Τέλος η ανθιστάμενη στη θεραπεία υποκαλιαιμία επιβάλλει προσδιορισμό του Mg^{2+} του ορού και παράλληλη αντιμετώπιση τυχόν ελλειμμάτων Mg^{2+} .

7. Βιβλιογραφία

1. Alfonso AV, Isles C, Geddes C, et al. Potassium disorders—Clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation* 2006; 70(1): 10-25.
2. Bettinelli A, Borsa N, Bellantuono R, et al. Patients with biallelic mutations on the chloride channel gene CLCNKB: long term management and outcome. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 91-98.
3. Bonrgoingie J, Oster J, Perez G, Green D. Disorder of potassium metabolism In: Suki W, Massry S (eds). *Therapy of renal diseases and related disorders*, 2nd edition, Boston 1991; p.p. 45-81.
4. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, et al. New guidelines for potas-

sium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on potassium in clinical practice. Arch Intern Med 2000; 160 (16): 2429-2436.

5. Freis ED. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. Ann Intern Med 1995; 122 (3): 223-226.

6. Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl Med 1998; 339(7): 451-458.

7. Halperin ML. Potassium. Lancet 1998; 352(9922): 135-140.

8. Hamill RJ, Robinson LM, Wexler HR, et al. Efficacy and safety of potassium infusion therapy in hypokalemic critical Ill Patients. Crit Care Med 1991; 19(5): 694-699.

9. Knoers N, Starvemans P, Monnens L. Hypokalemic tubular disorders. In: Davison AM, Cameron S, Grünfeld I, Ponticelli C, Ritz, (Eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd edition, Oxford, New York 2005; p.p. 996-1001.

10. Mattsson C, Young WF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. Natl Clin Pract Nephrol 2006; 2: 198-208.

11. Μαυροματίδης Κ, Ζηρογιάννης ΠΝ. Υποκαλιαιμία Στο: Ζηρογιάννης Π, Περίδης Α, Διαμαντόπουλος Α, (eds). Κλινική Νεφρολογία, Αθήνα 2005, σελ. 646-672.

12. Michail S, Dagounaki P, Stamatiadis D, et al. A case of thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis in a Greek man. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1634-1636.

13. Rose BD, Post TN. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5th edition, Mc Graw-Hill, New York 2001; p.p. 836-857.

14. Soriano RS. Renal tubular acidosis: The clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2160-2170.

15. Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter's syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. Pediatr Nephrol 2004; 19: 858-863.

Στρογγυλό τραπέζι III: Υπερκαλιαιμία
Προεδρείο: Δ. Τσακίρης, Δ. Σταματιάδης

Ορισμός - Αιτιολογία υπερκαλιαιμίας
Ε. Γιαννάτος

Φάρμακα και υπερκαλιαιμία
Γ. Λιάμης

Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Κλινική εικόνα υπερκαλιαιμίας
Θ. Ελευθεριάδης

Θεραπεία υπερκαλιαιμίας
Αλ. Γαβαλά

Σχόλια - Παραδείγματα
Ηλ. θώδης

Ορισμός - αιτιολογία υπερκαλιαιμίας

Ευάγγελος Β. Γιαννάτος

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Κεφαλονιάς

Κύρια σημεία

- Ως υπερκαλιαιμία ορίζεται $[K^+]_{\text{πλάσματος}} > 5 \text{ mEq/L}$
- Είναι σωστό να μετράται εξ αρχής το $[K^+]_{\text{πλάσματος}}$ και όχι $[K^+]_{\text{ορού}}$ μετά από ατραυματική αιμοληψία χωρίς περίδεση. Έτσι παρακάμπτεται η παγίδα της ψευδοϋπερκαλιαιμίας.
- Τρεις είναι οι καθοριστικοί παράγοντες της συγκέντρωσης του K^+ στο πλάσμα: εξωγενής πρόσληψη, ενδοκυττάρια-εξωκυττάρια κατανομή, νεφρική αποβολή
- Ασθενείς με χρόνια υπερκαλιαιμία συχνά παρουσιάζουν διαταραχές σε δύο ή περισσότερους καθοριστικούς παράγοντες
- Κάθε ασθενής με χρόνια υπερκαλιαιμία πρέπει να έχει διαταραχή στη νεφρική αποβολή K^+
- Τρεις παράγοντες καθοριστικοί της νεφρικής αποβολής K^+ : επαρκής ροή στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού, αλδοστερόνη, ακεραιότητα των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού

1. Εισαγωγή

Η συγκέντρωση K^+ στο πλάσμα (φυσιολογικά κυμαίνεται από 3,5-5 mEq/L⁽¹⁾) καθορίζεται από τη σχέση μεταξύ της πρόσληψής του, της κατανομής του μεταξύ των κυττάρων και του εξωκυττάριου υγρού και της νεφρικής αποβολής του (που καθορίζεται πρωτίστως από την έκκριση

K^+ στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού). Ο ρυθμός απέκκρισης K^+ διεγείρεται από τρεις παράγοντες: α) την αύξηση στη συγκέντρωση K^+ του πλάσματος, β) την αύξηση της συγκέντρωσης αλδοστερόνης στο πλάσμα και γ) την αυξημένη προσφορά Na^+ και H_2O στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού^[2].

Φυσιολογικά το μεγαλύτερο μέρος ενός φορτίου K^+ από το στόμα προσλαμβάνεται αρχικά από τα κύτταρα διαμέσου των δράσεων της ινσουλίνης και των β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων, που (και οι δύο) αυξάνουν τη δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$ στην κυτταρική μεμβράνη^[3]. Ακολούθως, σε 6-8 ώρες αποβάλλεται από τους νεφρούς σχεδόν όλο το πλεόνασμα K^+ , με μηδαμινή αύξηση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα^[2]. Επί πλέον, το φαινόμενο της *προσαρμογής στην πρόσληψη K^+* εξασφαλίζει τη γρήγορη απέκκρισή του από τους νεφρούς (μέχρι 400 mEq/24ωρο) σε απάντηση στις αυξήσεις της διαιτητικής πρόσληψης^[4,5].

Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στα ακόλουθα συμπεράσματα όσον αφορά στην ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας: α) η αυξημένη πρόσληψη K^+ δε μπορεί να είναι η μόνη αιτία, εκτός αν είναι πολύ οξεία και υπερβολικά μεγάλη ή συμβαίνει σε ασθενή με επηρεασμένη ικανότητα αποβολής K^+ . Λ.χ. οξεία υπερκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί (κυρίως σε παιδιά, εξαιτίας του μικρού τους μεγέθους) από τη χορήγηση ενδοφλέβιας καλιούχου πενικιλίνης ως bolus, την μεγάλη πρόσληψη υποκατάστατου αλατιού που περιέχει K^+ ή τη μετάγγιση μεγάλων όγκων ολικού αίματος διατηρημένου για μεγάλο διάστημα^[5], β) η ανακατανομή του K^+ (είτε αυξημένη έξοδος από τα κύτταρα, είτε μειωμένη είσοδος στα κύτταρα) μπορεί να προκαλέσει παροδική μόνο αύξηση της συγκέντρωσης K^+ στο πλάσμα^[5], γ) η σταθερή (χρόνια) υπερκαλιαιμία υποδηλώνει, ουσιαστικά σε κάθε περίπτωση, μειωμένη ικανότητα νεφρικής αποβολής K^+ που σχετίζεται με μία ή περισσότερες από τρεις διαταραχές: 1) μείωση της προσφορά Na^+ και

H₂O στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού, 2) μείωση των επιπέδων ή της δραστηριότητας της αλδοστερόνης και 3) ελαττωματική λειτουργία των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού^[6].

Η παραπάνω συζήτηση πλαισιώνει την παθοφυσιολογική ταξινόμηση των αιτίων της υπερκαλιαιμίας.

Ψευδοϋπερκαλιαιμία	Αυξημένη είσοδος	Ανακατανομή	Μειωμένη νεφρική αποβολή
-Παρατεταμένη περιδεση	-Μετάγγιση παλιού αίματος	-Οξέωση -Ανεπάρκεια	-Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
-Επανειλημμένο σφίξιμο γροθιάς	-Φάρμακα που περιέχουν K ⁺	ινσουλίνης -Υπερωσμωτικότητα	-Μειωμένη ροή στο αθροιστικό
-Αιμόλυση	-Ενδοφλέβιο K ⁺	-β-αδρενεργικός	-Υποαλδοστερονισμός
-Θρομβοκυττάρωση	-Υποκατάστατα άλατος	αποκλεισμός	α) Πρωτοπαθής (v. Addison, συγγενείς ελλείψεις ενζύμων)
-Λευκοκυττάρωση		-Ιστική καταστροφή	β) Δευτεροπαθής
-Οικογενής ψευδοϋπερκαλιαιμία		-Άσκηση -Φάρμακα -Υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση	(υπορρενιναιμία, φάρμακα) γ) Αντίσταση στην αλδοστερόνη (καλιοσυντηρητικά διουρητικά)
			- Σωληναριακή δυσλειτουργία Διαμεσοσωληναριακές νόσοι Ψευδοϋποαλδοστερονισμός I Ψευδοϋποαλδοστερονισμός II Κυκλοσπορίνη

Πίνακας 1: Αιτιολογία υπερκαλιαιμίας

2. Ορισμός

Ως υπερκαλιαιμία ορίζεται συγκέντρωση K^+ πλάσματος $>5 \text{ mEq/L}$ ^[1,7]. Επειδή το K^+ εξέρχεται από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος κατά το σχηματισμό θρόμβου, η συγκέντρωση του K^+ του ορού φυσιολογικά υπερβαίνει την πραγματική τιμή στο πλάσμα κατά 0,1 μέχρι 0,5 mEq/L ^[5,8]. Έτσι η ανώτερη φυσιολογική τιμή για τη συγκέντρωση K^+ ορού είναι 5,3 mEq/L ^[9].

3. Ψευδοϋπερκαλιαιμία

Η ψευδοϋπερκαλιαιμία αντιπροσωπεύει την τεχνητή αύξηση της συγκέντρωσης K^+ στο δείγμα του φλεβικού αίματος που οφείλεται σε μετακίνησή του έξω από τα κύτταρα αμέσως πριν ή μετά την αιμοληψία^[1]. Συνηθέστεροι παράγοντες που συντελούν είναι η παρατεταμένη περιδίεση με ή χωρίς επαναλαμβανόμενο σφύξιμο της γροθιάς, η αιμόλυση (από μηχανικό τραυματισμό των ερυθρών) και η αξιοσημείωτη λευκοκυττάρωση ή θρομβοκυττάρωση (λευκά αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια περισσότερα από $100.000/\text{mm}^3$ ή $1.000.000/\text{mm}^3$ αντίστοιχα). Οι δύο τελευταίες καταστάσεις οδηγούν σε αύξηση της συγκέντρωσης του K^+ μόνο στον ορό αλλά όχι στο πλάσμα, ενώ στις πρώτες η συγκέντρωση K^+ είναι αυξημένη τόσο στον ορό, όσο και στο πλάσμα^[1].

Η οικογενής ψευδοϋπερκαλιαιμία είναι μία σπάνια, χωρίς συμπτώματα, γενετική διαταραχή της διαπερατότητας της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, κατά την οποία η διαφυγή K^+ εξωκυττάρια αυξάνεται σημαντικά μετά την παραμονή του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου για μερικές ώρες^[5,9].

Άλλες αιτίες ψευδοϋπερκαλιαιμίας μπορεί να είναι η ψύξη του δείγματος αίματος, η καταστροφή από παρατεταμένη διατήρηση και μεταφορά του στο εργαστήριο με σύστημα πνευματικών σωλήνων^[5,9].

Η υποψία ψευδοϋπερκαλιαιμίας πρέπει να τίθεται οποτεδήποτε δεν υπάρχει καμιά προφανής υποκείμενη αιτία για την αύξηση της συγκέντρωσης K^+ σ' έναν ασυμπτωματικό ασθενή^[1]. Η σωστή διάγνωση τίθεται μετά προσεκτική φλεβοκέντηση (ώστε να αποφευχθεί η αιμόλυση) που γίνεται χωρίς περιδεδση και μέτρηση της συγκέντρωσης K^+ στο πλάσμα (ηπαρινισμένο δείγμα αίματος).

4. Αίτια υπερκαλιαιμίας

4.1. Ανακατανομή K^+

Μεταβολική οξέωση: Στη μεταβολική οξέωση περισσότερο από το μισό της περίσσειας H^+ εξουδετερώνεται ενδοκυττάρια, με ταυτόχρονη μετακίνηση ενδοκυττάριου K^+ προς το εξωκυττάριο υγρό για λόγους ηλεκτρικής ουδετερότητας. Η αύξηση της συγκέντρωσης K^+ στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη με τη μεταβολική απ' ότι με την αναπνευστική οξέωση και συμβαίνει μόνο με την υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και όχι με την μεταβολική οξέωση από οργανικά οξέα^[1,5,9].

Ανεπάρκεια ινσουλίνης, υπεργλυκαιμία και υπερωσμωτικότητα: Ο συνδυασμός ανεπάρκειας ινσουλίνης και υπερωσμωτικότητας, που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία, συχνά οδηγεί σε υπερκαλιαιμία στον μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη, αν και ο ασθενής μπορεί να είναι σοβαρά καλιοπενικός, κυρίως εξαιτίας απώλειας K^+ στα ούρα^[5].

Σε υπερωσμωτικές καταστάσεις, το K^+ διαχέεται έξω από τα κύτταρα

ακολουθώντας τη μετακίνηση του H_2O (solvent drag). Επίσης αυξάνεται η διαφορά συγκέντρωσης που ευνοεί τη μετακίνηση K^+ έξω από τα κύτταρα, ως αποτέλεσμα της απώλειας ενδοκυττάριου H_2O ^[5].

Υπερκαλιαιμία από υπερωσμωτικότητα μπορεί επίσης να παρατηρηθεί με τη χορήγηση υπέρτονης μαννιτόλης ή την ανάπτυξη υπερνατριαιμίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια^[5,9,10].

Η νηστεία σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μειώνει τα επίπεδα ινσουλίνης, αρκετά ώστε να προκαλέσουν κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία και αντίσταση στη β-αδρενεργική διέγερση της κυτταρικής πρόσληψης K^+ ^[5,9,11]. Η χορήγηση ινσουλίνης και γλυκόζης ή μόνο γλυκόζης σε μη διαβητικούς μπορεί να ελαχιστοποιήσει αυτό το πρόβλημα σε ασθενείς που είναι νηστικοί πριν από τη χειρουργική επέμβαση (η χορήγηση αναισθησίας σε υπερκαλιαιμικό ασθενή μπορεί να είναι εξαιρετικά επικίνδυνη).

Αυξημένη ιστική καταστροφή: Κάθε αιτία αυξημένης ιστικής καταστροφής οδηγεί σε απελευθέρωση K^+ στο εξωκυττάριο υγρό. Σε τέτοια κατάσταση μπορεί να συμβεί υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να οφείλεται σε ραβδομυόλυση, τραύμα (ακόμα και μη συνθλιπτικό), έγκαυμα, μαζική ενδαγγειακή πήξη και σύνδρομο λύσης όγκου (είτε αυτόματο είτε μετά χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία)^[5,8,9].

β-αδρενεργικός αποκλεισμός: Οι μη εκλεκτικοί β-αδρενεργικοί αποκλειστές παρεμβαίνουν στην πρόσληψη K^+ από τα κύτταρα (που διευκολύνεται από τους β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς), ιδιαίτερα μετά τη φόρτιση με K^+ . Το αποτέλεσμα αυτό σχετίζεται με μικρή μόνο αύξηση της συγκέντρωσης του K^+ στο πλάσμα σε φυσιολογικά άτομα (λιγότερο από 0,5 mEq/L), αφού το πλεόνασμα K^+ μπορεί εύκολα να αποβληθεί δια των ούρων. Η αύξηση της συγκέντρωσης του K^+ στο πλάσμα είναι

μικρότερη με τη χορήγηση β_1 -εκλεκτικού αποκλειστή, όπως η ατενολόλη ή μετοπρολόλη ή με την ταυτόχρονη πρόσληψη γλυκόζης, η οποία, διαμέσου αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης, προάγει τη μετακίνηση K^+ στα κύτταρα. Σοβαρή υπερκαλιαιμία είναι σπάνια, εκτός αν υπάρχει μεγάλο φορτίο K^+ ή συνυπάρχει διαταραχή που εμποδίζει την αποβολή της περίσσειας του εξωκυττάριου K^+ , όπως υποαλδοστερονισμός ή νεφρική ανεπάρκεια^[5].

Άσκηση: Το K^+ απελευθερώνεται φυσιολογικά από τα μυϊκά κύτταρα κατά τη διάρκεια της άσκησης. Δύο παράγοντες συμβάλλουν σ' αυτό το φαινόμενο: α) η υστέρηση μεταξύ της εξόδου του K^+ κατά τη διάρκεια της εκπόλωσης και της επαναπρόσληψης από την $Na^+-K^+-ATPάση$ και β) αυξημένος αριθμός ανοιχτών καναλιών K^+ στην κυτταρική μεμβράνη με έντονη άσκηση. Τα κανάλια αυτά αναστέλλονται από το ATP, αλλά η δράση αυτή καταργείται από την πτώση των επιπέδων του ATP από την άσκηση^[5].

Η αύξηση K^+ κατά τη διάρκεια της άσκησης μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο φυσιολογικά. Η τοπική αύξηση στη συγκέντρωση K^+ έχει αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα, επομένως αυξάνει την αιματική ροή και την παροχή ενέργειας στον ασκούμενο μυ. Ο βαθμός της αύξησης της συγκέντρωσης K^+ συστηματικά είναι λιγότερο εμφανής και σχετίζεται με το βαθμό της άσκησης: 0,3-0,4 mEq/L με αργή βάρδια, 0,7-1,2 mEq/L με μέτρια προσπάθεια και μέχρι 2 mEq/L έπειτα από άσκηση μέχρι εξάντλησης^[5]. Στην τελευταία κατάσταση μπορεί να παρατηρηθούν γαλακτική οξέωση και ΗΚΓ/φικές αλλαγές^[12,13]. Η αύξηση στη συγκέντρωση K^+ στο πλάσμα αποκαθίσταται μετά μερικά λεπτά ανάπαυσης και τυπικά σχετίζεται με ήπια αναπληρωματική υποκαλιαιμία (περίπου 0,4-0,5 mEq/L κάτω από το βασικό επίπεδο), η οποία μπορεί να είναι αρρυθμογόνος σε ευαίσθητα άτομα^[12,13]. Ο βαθμός απελευθέρωσης K^+ μετριάζεται από προηγούμενη

καλή φυσική κατάσταση, αλλά μπορεί να επιδεινωθεί από τη χορήγηση μη εκλεκτικών β-αποκλειστών και για ασαφή αίτια, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια^[5].

Υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση: Η υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση είναι μία σπάνια κληρονομική (αυτοσωματική κυρίαρχη) διαταραχή που εκδηλώνεται με παροδικά επεισόδια μυϊκής αδυναμίας ή παράλυσης, τα οποία συνήθως προκαλούνται από ερεθίσματα που φυσιολογικά προκαλούν μικρή αύξηση της συγκέντρωσης του K^+ (λ.χ. άσκηση). Η αιτία της υπερκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης είναι μία μετάλλαξη στο γονίδιο του καναλιού Na^+ των σκελετικών μυών, με αποτέλεσμα το κανάλι Na^+ να μη κλείνει μετά τη διέγερση του μυός, όπως συμβαίνει φυσιολογικά. Ιόντα Na^+ συνεχίζουν να διαχέονται μέσα στο μυϊκό κύτταρο ώστε το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου να παραμένει μόνιμως λιγότερο αρνητικό. Μεγάλη αλλαγή του δυναμικού διατηρεί τον μυ ανερέθιστο και παραλυμένο, ενώ μικρότερες αλλαγές οδηγούν σε μυοτονία. Η υπερκαλιαιμία αναπτύσσεται λόγω του λιγότερο αρνητικού δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης μαζί με σχετικά ανοικτά κανάλια $K^{+[5,9]}$.

Φάρμακα: Άλλες σπάνιες αιτίες υπερκαλιαιμίας από μετακίνηση K^+ από τα κύτταρα προς το εξωκυττάριο υγρό περιλαμβάνουν: α) υπερδοσολογία δακτυλίτιδας, που προκαλεί δόσοξεαρτώμενη αναστολή της Na^+-K^+-ATP άσης, β) χορήγηση σουκινυλχολίνης σε ασθενείς με εγκαύματα, εκτεταμένα τραύματα, παρατεταμένη ακινητοποίηση, χρόνιες λοιμώξεις ή νευρομυϊκή νόσο. Φυσιολογικά, οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης είναι συγκεντρωμένοι μέσα στη νευρομυϊκή σύναψη και η έξοδος ενδοκυττάρου K^+ , που προκαλείται από την εκπόλυσή τους, περιορίζεται σ' αυτόν το χώρο (υπερκαλιαιμία συμβαίνει όταν δίνεται σουκινυλοχολίνη στις προαναφερθείσες καταστάσεις, που προκαλούν αυξημένο αριθμό και

εκτεταμένη κατανομή των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης σ' όλη την έκταση της μυϊκής μεμβράνης)^[5,9,14], γ) χορήγηση υδροχλωρικής αργινίνης, που μεταβολίζεται εν μέρει σε HCl και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ανθεκτικής μεταβολικής αλκάλωσης, όπου η είσοδος της κατιονικής αργινίνης στα κύτταρα συνοδεύεται από έξοδο K^+ για λόγους ηλεκτρικής ουδετερότητας^[5,9] και δ) χρήση φαρμάκων που ενεργοποιούν κανάλια K^+ στις κυτταρικές μεμβράνες που εξαρτώνται από ATP, όπως οι αναστολείς της καλσινευρίνης, διαζοξίδη, μινοξιδίλη και μερικά πτητικά αναισθητικά (ισοφλουράνιο)^[5,9].

4.2. Μειωμένη νεφρική απέκκριση K^+

Η μειωμένη νεφρική απέκκριση K^+ σχετίζεται με μία ή περισσότερες από τρεις διαταραχές: α) μείωση της προσφοράς Na^+ και H_2O στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού, β) μείωση των επιπέδων ή της δραστηριότητας της αλδοστερόνης και γ) ελαττωματική λειτουργία των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού^[6].

Μείωση της προσφοράς Na^+ και H_2O (όγκου) στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού: Επί απουσίας νεφρικής βλάβης η μειωμένη ροή στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού είναι ασυνήθης, ως μόνη αιτία υπερκαλιαιμίας^[7]. Η σταθερότητα της σωληναριακής ροής στο σημείο αυτό προσδιορίζεται κυρίως από το ωσμωτικό φορτίο που είναι προς αποβολή δια των ούρων και τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Όταν συνυπάρχουν μειωμένη πρόσληψη λευκώματος (μειωμένη παραγωγή ουρίας), χαμηλός ρυθμός σπειραματικής διήθησης, αυξημένη εγγύς επαναρρόφηση (μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας), μπορεί να μειωθεί η ροή στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού, συμβάλλοντας στη μειωμένη αποβολή K^+ και στην εκδήλωση υπερκαλιαιμίας^[1,7].

Η σημαντική μείωση της ροής στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού, που συμβαίνει στην ολιγουρική οξεία νεφρική βλάβη, μειώνει την απέκκριση K^+ . Επειδή συχνά συνυπάρχει αυξημένη απελευθέρωση K^+ από τους ιστούς (οξέωση, καταβολισμός, τραύμα), η υπερκαλιαιμία είναι αναμενόμενη επιπλοκή. Η υπερκαλιαιμία είναι λιγότερο συχνή σε μη ολιγουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια, επειδή η προσφορά Na^+ και H_2O στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού είναι συνήθως επαρκής^[1,5,7,8,9].

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια προσαρμόζονται στη απώλεια λειτουργικής νεφρικής μάζας αυξάνοντας την απέκκριση K^+ από τους εναπομείναντες νεφρώνες. Οι προσαρμογές περιλαμβάνουν αυξημένη έκφραση καναλιών K^+ στη μεμβράνη των θεμέλιων κυττάρων, αυξημένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ανά νεφρώνα και αυξημένη ροή στα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρώνων που έχουν απομείνει. Όμως αυτοί οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί τελικά ανεπαρκούν να διατηρήσουν το ισοζύγιο K^+ όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωθεί κάτω από 10-15 ml/min^[1,5,7,8,9].

Μείωση των επιπέδων ή της δραστηρότητας της αλδοστερόνης:

Μείωση των επιπέδων της αλδοστερόνης (υποαλδοστερονισμός) μπορεί να προκύψει από διαταραχές σε οποιοδήποτε σημείο στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Τέτοιες διαταραχές προκαλούνται από υποκείμενα νοσήματα ή οφείλονται στη δράση φαρμάκων. Ως κανόνας, ο υποαλδοστερονισμός σπάνια προκαλεί σοβαρή υπερκαλιαιμία, όταν δεν υπάρχει αυξημένη διαιτητική πρόσληψη K^+ , νεφρική ανεπάρκεια, ανακατανομή K^+ και χορήγηση καλιοσυντηρητικών φαρμάκων^[1,5,9]. Αφ' ετέρου, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος και η προχωρημένη ηλικία, σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης και θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για

την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν μία συνιστώσα αντίστασης στη δράση της αλδοστερόνης, δεδομένης της πτωχής καλιουρικής ανταπόκρισης στην εξωγενή χορήγηση αλατοκορτικοειδών^[6].

Ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός αποτελεί σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αυξημένο ή φυσιολογικό όγκο εξωκυττάριου υγρού και πολύ χαμηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία και υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV). Αυτή η διαταραχή απαντάται συχνά σε ήπια νεφρική ανεπάρκεια, διαβητική νεφροπάθεια και χρόνια διαμεσοσωληναριακά νοσήματα. Οι ασθενείς έχουν συχνά μειωμένη καλιουρική ανταπόκριση στην εξωγενή χορήγηση αλατοκορτικοειδών^[1,5,9,15]. Η αύξηση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού, που προκαλείται από την διαβητική νεφροπάθεια ή άλλες χρόνιες νεφρικές νόσους, μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της υπερκαλιαιμίας: η αυξημένη έκκριση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να καταστείλει και την απελευθέρωση ρενίνης και την μέσω υπερκαλιαιμίας έκκριση αλδοστερόνης^[9,15].

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) προκαλούν υπερκαλιαιμία σε ευαίσθητα άτομα, δημιουργώντας μία κατάσταση υπορρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού: μειώνουν την έκκριση ρενίνης (λόγω αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών που προάγουν την έκκριση ρενίνης) και εξ αυτού την έκκριση αλδοστερόνης. Επίσης αναστέλλεται η παραγωγή αγγειοδιασταλτικών νεφρικών προσταγλανδινών, με αποτέλεσμα μειωμένη νεφρική ροή πλάσματος, προσφορά Na^+ και έκκριση K^+ . Τα ΜΣΑΦ προκαλούν πιθανότερα υπερκαλιαιμία όταν δίνονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια, πολλαπλό μυέλωμα ή συγχωρηγούνται με αναστολείς του

μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης-I (α -MEA) ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά^[1,5,9,15].

Οι α -MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης (διαμέσου κατάργησης της δράσης της αγγιοτενσίνης-II στη σπειροειδή ζώνη των επινεφριδίων) και επομένως μειώνουν την αποτελεσματικότητα της νεφρικής απέκκρισης K^+ . Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν τη συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα κατά 0,5 mEq/L σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά μπορούν να προκαλέσουν επίσημη υπερκαλιαιμία στις ίδιες ομάδες ασθενών που αναφέρθηκαν με τα ΜΣΑΦ^[1,5,9,15].

Μειωμένη σύνθεση αλδοστερόνης μπορεί να οφείλεται σε επίκτητη πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια (v. Addison) ή σε συγγενείς ανεπάρκειες επινεφριδιακών ενζύμων (συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία: ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης, αμιγής υποαλδοστερονισμός: ανεπάρκεια της συνθετάσης της αλδοστερόνης)^[1,9,15].

Η ηπαρίνη (συμπεριλαμβανομένης της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους) αναστέλλει την παραγωγή αλδοστερόνης από τα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης των επινεφριδίων και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπερκαλιαιμία ασθενείς με υποκείμενη νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη ή αυτούς που παίρνουν α -MEA, ΜΣΑΦ ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά^[5,9,15].

Η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη μειώνουν την καλιοουρητική απόκριση στην αλδοστερόνη αποκλείοντας τους υποδοχείς της αλατοκορτικοειδών. Η αυξανόμενη χρήση των φαρμάκων αυτών σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, συχνά με συγχορήγηση αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγιοτενσίνης, έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική αύξηση των επεισοδίων σοβαρής υπερκαλιαιμίας που χρειάζονται επείγουσα αντιμετώπιση^[9,15].

Η αμιλορίδη και η τριαμτερένη ανταγωνίζονται επίσης τη δράση της αλδοστερόνης, αποκλείοντας τα κανάλια Na^+ στα θεμέλια κύτταρα. Χρησιμοποιούνται (σπάνια στη χώρα μας) για την αντικαλιουρική τους δράση και όχι για την ήπια νατριουρητική τους ικανότητα^[9,15].

Δύο αντιβιοτικά, η τριμεθοπρίμη και η πενταμιδίνη με τον ίδιο μηχανισμό δράσης, μειώνουν τη νεφρική απέκκριση K^+ και μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία επί συνυπάρξεως και άλλων παραγόντων^[9,15].

Ελαττωματική λειτουργία των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού: Μία μειοψηφία υπερκαλιαιμικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και επαρκή ρυθμό σπειραματικής διήθησης έχουν φυσιολογική αλδοστερόνη και ρενίνη πλάσματος και προφανώς μία πρωτοπαθή διαταραχή στην καλιοεκκριτική λειτουργία του αθροιστικού σωληναρίου του φλοιού. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς αυτοί έχουν διαμεσοσωληναριακά νεφρικά νοσήματα, όπως αποφρακτική ουροπάθεια, νεφρική μεταμόσχευση, δρεπανοκυτταρική νόσο, φαρμακευτική διάμεση νεφρίτιδα, ερυθματώδη λύκο, αμυλοείδωση και σπογγοειδή νεφρό, από τα οποία όλα μπορούν να προκαλέσουν υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό. Η καλιοεκκριτική διαταραχή στην αποφρακτική ουροπάθεια προκύπτει από μειωμένη δραστηριότητα της Na^+/K^+ -ΑΤΡάσης σε συνδυασμό με αναστολή των καναλιών Na^+ και K^+ . Η υπερκαλιαιμία δεν ανταποκρίνεται στη εξωγενή χορήγηση μεγάλων δόσεων αλατοκορτικοειδών. Συνυπάρχει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση που συνοδεύεται από αδυναμία οξינוποίησης των ούρων (υπερκαλιαιμική, τύπου I νεφροσωληναριακή οξέωση)^[5,8,9,15].

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της νεφρικής απέκκρισης K^+ μειώνοντας τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός,

άμεση αναστολή στην έκκριση της αλδοστερόνης) αλλά και μειώνοντας τη σωληναριακή ανταπόκριση στην αλδοστερόνη (μειωμένη δραστηριότητα της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$, αναστολή των καναλιών K^+ , αυξημένη επαναρρόφηση Cl^-)^[5,8,9,15]..

Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1 είναι μία σπάνια κληρονομική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης. Τυπικά εμφανίζεται στη βρεφική ηλικία με απώλεια Na^+ , υπογκαιμία και υπερκαλιαιμία. Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι όμοια μ' άλλες μορφές υποαλδοστερονισμού στα παιδιά εκτός από το ότι τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι αξιοσημείωτα υψηλά^[5].

Έχουν περιγραφεί δύο διαφορετικοί τρόποι κληρονομικότητας του ψευδοϋποαλδοστερονισμού τύπου 1 με κάπως διαφορετικά χαρακτηριστικά:

α) αυτοσωματικός υπολειπόμενος ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1, που εμπλέκει το επιθηλιακό κανάλι Na^+ , στον οποίο το ελάττωμα είναι μόνιμο και επηρεάζει όλα τα όργανα - στόχους της αλδοστερόνης (νεφρούς, πνεύμονες, κόλον, σιελογόνους αδένες). Τα παιδιά, εκτός από τις σοβαρές διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών, εκδηλώνουν επίσης συχνές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού.

β) αυτοσωματικός κυρίαρχος ή σποραδικός ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1, που εμπλέκει τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, στον οποίο το ελάττωμα περιορίζεται στο νεφρό. Αυτή η μορφή εμφανίζει μικρότερη απώλεια άλατος από την αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσο και συχνά βελτιώνεται με την ηλικία^[5].

Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2, που επίσης ονομάζεται σύνδρομο Gordon ή οικογενής υπερκαλιαιμική υπέρταση, έχει περιγραφεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπέρταση, υπερκαλιαιμία, μεταβολική

οξέωση, φυσιολογική νεφρική λειτουργία, υπερασβεστιουρία και χαμηλή οστική πυκνότητα και χαμηλή ή χαμηλή-φυσιολογική αλδοστερόνη και ρενίνη πλάσματος, παρά την ύπαρξη υπερκαλιαιμίας, η οποία φυσιολογικά διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Χορήγηση NaCl επιδεινώνει την υπέρταση, αλλά χορήγηση Na⁺ με άλλο ανιόν εκτός του Cl⁻, όπως θειικό ή διπτανθρακικό, έχει ευεργετικό αποτέλεσμα. Η υπέρταση και η υπερκαλιαιμία ανταποκρίνονται ιδιαιτέρως στη χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού^[6,9,15].

Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2, που από κάθε άποψη είναι «εικόνα καθρέφτης» του συνδρόμου Gitelman^[9,15], είναι μια ακραία μορφή υπορρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού λόγω αύξησης του όγκου του εξωκυτταρίου υγρού. Ο αυστηρός περιορισμός της πρόσληψης αλατιού μειώνει τα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου και αυξάνει την έκκριση ρενίνης με αποτέλεσμα βελτίωση της υπέρτασης, της υπερκαλιαιμίας και της μεταβολικής οξέωσης^[9].

Η διαταραχή μεταδίδεται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα και αφορά μεταλλάξεις στα γονίδια των πρωτεϊνικών κινάσων WNK4 και WNK1 που είναι υπεύθυνες για τη νόσο. Και οι δύο κινάσες εντοπίζονται στον άπω νεφρώνα και επηρεάζουν τον ευαίσθητο στις θειαζίδες συμμεταφορέα Na⁺-Cl⁻ ο οποίος διευκολύνει την επαναρρόφηση NaCl σ' αυτό το τμήμα^[6,9,15].

Η φυσιολογική WNK4 μειώνει την επιφανειακή έκφραση του ευαίσθητου στις θειαζίδες συμμεταφορέα Na⁺-Cl⁻ στη σωληναριακή μεμβράνη του άπω σωληναρίου κατά 50-85%. Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη έχει μειωμένη ανασταλτική ικανότητα, με αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα του συμμεταφορέα και υπερπλασία του άπω εσπειραμένου σωληναρίου^[6,9,15].

Η φυσιολογική WNK4 διεγείρει επίσης την ενδοκυττάρωση (διαμέσου της κλαθρίνης) των καναλιών K⁺ του αθροιστικού σωληναρίου. Η ελαττωματική

WNK4 ενισχύει αυτή την ενδοκυττάρωση των καναλιών K^+ , προκαλώντας μειωμένη απέκκρισή του και υπερκαλιαιμία^[6,9,15].

Η φυσιολογική WNK1 εμποδίζει την αναστολή του συµµεταφορέα Na^+-Cl^- από την WNK4. Η μεταλλαγµένη WNK1 έχει ενισχυµένη δραστηριότητα και αυξάνει την αναστολή, µε αποτέλεσµα αυξηµένη δραστηριότητα του συµµεταφορέα, όµοια µ' αυτή που προκαλεί η µετάλλαξη της WNK4. Η μεταλλαγµένη WNK1 προκαλεί όµοιο αποτέλεσµα µε την μεταλλαγµένη WNK4 στην ενδοκυττάρωση των καναλιών K^+ .

Οι μεταλλαγµένες WNK4 και WNK1 προκαλούν, και οι δύο, αύξηση στην παρακυτταρική διαπερατότητα του Cl^- φωσφορυλιώνοντας κλωδίνες, που είναι πρωτεΐνες της σφιχτής κυτταρικής σύνδεσης (tight junction) και εμπλέκονται στη ρύθµιση της παρακυτταρικής ιοντικής µεταφοράς. Αυτή η αύξηση στη διαπερατότητα του Cl^- αποδυναµώνει το αρνητικό φορτίο του αυλού που φυσιολογικά δηµιουργείται µε την επαναρρόφηση Na^+ από το επιθηλιακό κανάλι Na^+ . Η µείωση της ηλεκτραρνητικότητας του σωληναριακού αυλού εξασθενίζει την κινητήρια δύναµη για την έκκριση K^+ , παρέχοντας ένα πρόσθετο µηχανισµό µε τον οποίο οι μεταλλαγµένες πρωτεΐνες προκαλούν υπερκαλιαιμία. Αυτή η µείωση της ηλεκτραρνητικότητας του σωληναριακού αυλού συµβάλλει επίσης στη ανάπτυξη µεταβολικής οξέωσης ως αποτέλεσµα λιγότερο ευνοϊκού δυναµικού για την έκκριση πρωτονίων^[6,9,15].

5. Βιβλιογραφία

1. Barry M. Brenner, Chapter 46. Fluid and Electrolyte Disturbances, in Harrison's principles of internal medicine Seventeenth Edition, AS Fauci, DL Kasper, DL Longo, E Braunwald, SL Hauser, JL Jameson, J Loscalzo (eds), McGraw-Hill's, USA, 2008
2. Rose, BD, Post, TW, Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 383-396, 898-910.
3. Clausen, T, Everts, ME. Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle. Kidney Int 1989; 35: 1.
4. Rabelink TJ; Koomans HA; Hene RJ; Dorhout Mees EJ. Early and late adjustment to potassium loading in humans. Kidney Int 1990;38(5): 942-7.
5. Burton D Rose. Causes of hyperkalemia in UpToDate 18.2, 2010
6. Biff F. Palmer, Richard H. Sterns. Syllabus: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disturbances. Nephrology Self-Assessment Program - Vol 8, No 2, March 2009, p.p. 70-151.
7. Halperin and Goldstein, section 3 chapter 11 Hyperkalemia, in Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology third edition, Halperin and Goldstein (eds), Saunders, Philadelphia, 1999, pp: 447-484.
8. Richard L. Tannen and Kenneth R. Hallows, section 2.2 Hypo-hyperkalaemia, in Oxford Textbook of Clinical Nephrology Third Edition, Alex M. Davison, J. Stewart Cameron, Jean-Pierre Grünfeld, Claudio Ponticelli, Eberhard Ritz, Christopher G. Winearls and Charles van Ypersele (eds), Oxford University Press, New York, 2005.
9. David B. Mount and Kambiz Zandi-Nejad, chapter 15 - Disorders

of Potassium Balance in Brenner & Rector's the kidney Eighth Edition, Saunders, Philadelphia, 2008, p.p. 547-573.

10. Conte G, Dal Canton A, Imperatore P, et al. Acute increase in plasma osmolality as a cause of hyperkalemia in patients with renal failure. *Kidney Int* 1990; 38:301.

11. Allon, M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1134.

12. Thomson, A, Kelly, DT. Exercise stress-induced changes in systemic arterial potassium in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1435.

13. Lindinger, MI, Heigenhauser, GJ, McKelvie, RS, Jones, NL. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol* 1992; 262: R126.

14. Martyn, JA, Richtsfeld, M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2006; 104: 158.

15. Lynnette K. Nieman, William F. Young. Etiology and treatment of hypoaldosteronism (type 4 RTA) in UpToDate 18.2, 2010.

Φάρμακα και υπερκαλιαιμία

Γεώργιος Λιάμης

Λέκτορας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Κύρια σημεία

- Η υπερκαλιαιμία είναι μία δυνητικά επικίνδυνη ηλεκτρολυτική διαταραχή. Η ιατρογενής υπερκαλιαιμία είναι το πιο συχνό αίτιο υπερκαλιαιμίας στην κλινική πράξη και οφείλεται στη χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν το ισοζύγιο του K^+ ιδιαίτερα σε άτομα που ταυτόχρονα εμφανίζουν μείωση της ικανότητας απέκκρισής του

- Οι β-αναστολείς προκαλούν μία σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ μόνο σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης ενός φορτίου K^+ , σοβαρής μυϊκής άσκησης ή μείωσης της ικανότητας απέκκρισής του

- Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ΑΜΕ) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II προκαλούν μία μικρή αύξηση ($<0,5$ mEq/L) του K^+ σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, οι ΑΜΕ ή οι σαρτάνες προκαλούν μία επικίνδυνη αύξηση των επιπέδων του K^+ σε άτομα με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και σε άτομα που παίρνουν άλλα καλιοσυντηρητικά φάρμακα

- Άλλα φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα του K^+ είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η ηπαρίνη, η σπειρονολακτόνη, η αμιλορίδη, η τριμεθοπρίμη (που έχει δράση αμιλορίδης στα νεφρικά σωληνάκια) και η κυκλοσπορίνη

Η υπερκαλιαιμία είναι μία δυνητικά επικίνδυνη ηλεκτρολυτική διαταραχή. Σε φυσιολογικά άτομα μία σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ είναι εξαιρετικά σπάνια, εξαιτίας της αποτελεσματικότητας των ομοιοστατικών μηχανισμών που αποσκοπούν στη διατήρηση της νορμοκαλιαιμίας. Πράγματι, η χορήγηση ενός φορτίου K^+ δεν προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεών του στο πλάσμα αφού γρήγορα παρατηρείται μία σημαντική αύξηση της νεφρικής του απέκκρισης. Έτσι, σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ σχεδόν πάντοτε παρατηρείται σε άτομα που εμφανίζουν μείωση της ικανότητας απέκκρισής του. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η αυξημένη πρόσληψη K^+ επίσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της υπερκαλιαιμίας (Πίνακας 1).

1. Αυξημένη πρόσληψη K^+ (από το στόμα ή ενδοφλέβια)

2. Αυξημένη έξοδος K^+ από τα κύτταρα

- Ψευδοϋπερκαλιαιμία
- Μεταβολική οξέωση
- Έλλειψη ινσουλίνης, υπεργλυκαιμία, υπερωσμωτικότητα
- β-αναστολείς
- Αυξημένος καταβολισμός των ιστών
- Σοβαρή άσκηση
- Υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση
- Φάρμακα: υπερδοσολογία δακτυλίτιδας, σουκινυλοχολίνη, αργινίνη

3. Μείωση της νεφρικής απέκκρισης K^+

- Νεφρική ανεπάρκεια

- Υπογκαιμία
 - Εκλεκτική διαταραχή της απέκκρισης του K^+
 - Υποαλδοστερονισμός
-

Πίνακας 1: Αίτια υπερκαλιαιμίας

Η ιατρογενής υπερκαλιαιμία, που οφείλεται στη χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν το ισοζύγιο του K^+ , είναι το συχνότερο αίτιο υπερκαλιαιμίας στην κλινική πράξη. Ωστόσο, σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων του K^+ παρατηρείται μόνο όταν συνυπάρχει κάποια επιπρόσθετη διαταραχή της ομοιοστασίας του και κυρίως μείωση της ικανότητας απέκκρισής του, που για παράδειγμα μπορεί να οφείλεται σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε υποαλδοστερονισμό (Πίνακας 2). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η ιατρογενής υπερκαλιαιμία παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα που συχνά εμφανίζουν κάποιου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Στον πίνακα 3 φαίνονται οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπερκαλιαιμίας που οφείλεται στη χορήγηση φαρμάκων.

1. Μειωμένη δραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

- Υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός (συχνότερη αιτία ο σακχαρώδης διαβήτης)
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή σαρτάνες
- Κυκλοσπορίνη
- Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας

2. Μειωμένη σύνθεση ορμονών στα επινεφρίδια

- Με μειωμένα επίπεδα κορτιζόλης: πρωτοπαθής ανεπάρκεια του φλοιού

των επινεφριδίων, συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων
 -Με φυσιολογικά επίπεδα κορτιζόλης: ηπαρίνη, μεμονωμένος
 υποαλδοστερονισμός (σε περιπτώσεις σοβαρής υποκείμενης νόσου)

3. Αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης

- Καλιοσυντηρητικά διουρητικά
- Τριμεθοπρίμη
- Κυκλοσπορίνη
- Ψευδοϋποαλδοστερονισμός

Πίνακας 2: Αίτια υποαλδοστερονισμού

1. Αύξηση απελευθέρωσης K^+ από τα κύτταρα

- β-αποκλειστές
- α-αγωνιστές
- Ανταγωνιστές της ινσουλίνης (σωματοστατίνη, διαζοξειδίο)
- Υδροχλωρική αργινίνη
- Σουκινυλοχολίνη
- Δακτυλίτιδα

2. Μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγιοτενσίνης

- AME ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II ή ανταγωνιστές της ρενίνης
- β-αναστολείς
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Ηπαρίνη

3. Αναστολή της απέκκρισης του K^+

- Σπειρονολακτόνη
- Αμιλορίδη
- Τριαμετένη
- Τριμεθοπρίμη
- Πενταμιδίνη
- Κυκλοσπορίνη

Πίνακας 3: Μηχανισμοί της υπερκαλιαιμίας που οφείλεται σε φάρμακα

Οι β - αναστολείς προκαλούν μία σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ μόνο σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης ενός φορτίου K^+ , σοβαρής μυϊκής άσκησης ή μείωσης της ικανότητας απέκκρισής του. Τα φάρμακα αυτά διευκολύνουν την έξοδο K^+ από τα κύτταρα και ταυτόχρονα μειώνουν τη νεφρική του απέκκριση. Οι καρδιοεκλεκτικοί β -αποκλειστές (λ.χ. η ατενολόλη) φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν σημαντικά την ομοιοστασία του K^+ . Σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ παρατηρείται σε ασθενείς με ραβδομυόλυση, η οποία σε πολλές περιπτώσεις οφείλεται σε φάρμακα (υπολιπιδαιμικά, ψυχοφάρμακα κ.ά). Η χορήγηση τοξικών δόσεων δακτυλίτιδας (λ.χ. σε απόπειρες αυτοκτονίας) μπορεί επίσης να προκαλέσει σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ .

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μειώνουν την έκκριση της ρενίνης και προκαλούν μία μικρή αύξηση των συγκεντρώσεων του K^+ (κατά 0,2 mEq/L) σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά προκαλούν σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ (κατά 1 mEq/L) σε άτομα με υποκείμενη διαταραχή της νεφρικής απέκκρισής του. Η παρατεταμένη χορήγηση ηπαρίνης (κλασικής ή χαμηλού μοριακού βάρους) αναστέλλει τη

σύνθεση αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ , ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους ταυτόχρονα χορηγούνται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή σε διαβητικούς, που πολύ συχνά εμφανίζουν το σύνδρομο του υπορρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού και ήπια ασυμπτωματική υπερκαλιαιμία.

Οι ΑΜΕ μειώνουν τη σύνθεση της αλδοστερόνης και έτσι προκαλούν μία μικρή αύξηση ($<0,5 \text{ mEq/L}$) της συγκέντρωσης του K^+ σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά προκαλούν μία επικίνδυνη αύξηση των επιπέδων του K^+ σε ασθενείς με κάποιου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, σε ορισμένους διαβητικούς, που εμφανίζουν το σύνδρομο του υπορρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού, καθώς και σε άτομα που ταυτόχρονα παίρνουν β-αναστολείς ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Για το λόγο αυτό δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών και ΑΜΕ. Σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ , παρατηρείται μετά τη χορήγηση ακόμα και συμβατικών δόσεων τριμεθοπρίμης. Η τριμεθοπρίμη έχει δράση ανάλογη της αμιλοριδής στα νεφρικά σωληνάκια και συγκεκριμένα αναστέλλει τη δραστηριότητα των διαύλων Na^+ . Η μείωση της επαναρρόφησης του Na^+ οδηγεί σε μείωση της διαφοράς δυναμικού μεταξύ του σωληναριακού αυλού και του κυτταροπλάσματος των σωληναριακών κυττάρων, με επακόλουθο τη μείωση της απέκκρισης του K^+ και την αύξηση των επιπέδων του στο πλάσμα. Η χορήγηση τριμεθοπρίμης μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνη αύξηση των επιπέδων του K^+ σε ασθενείς που εμφανίζουν ενδογενείς διαταραχές της ομοιοστασίας του, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα φάρμακα που επίσης αυξάνουν τα επίπεδά του. Η αντικαλιουρική δράση της τριμεθοπρίμης μειώνεται σημαντικά με την αλκαλοποίηση των ούρων, καθώς και όταν αυξάνεται η προσφορά Na^+

στα αθροιστικά σωληνάρια με τη χορήγηση φουροσεμίδης ή νατριούχων διαλυμάτων.

Παρόμοια δράση με την τριμεθοπρίμη έχει και η πενταμιδίνη, η οποία χρησιμοποιείται σε ασθενείς με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από *Pneumocystis Carinii*. Ασθενείς με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας που παίρνουν τριμεθοπρίμη ή πενταμιδίνη εμφανίζουν συχνά σημαντική αύξηση των επιπέδων του K^+ . Στην εμφάνιση της υπερκαλιμίας σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η συνύπαρξη φλεγμονής των επινεφριδίων, η οποία οφείλεται σε ευκαιριακές λοιμώξεις που είναι συχνές σ' αυτούς τους ασθενείς (από κυτταρομεγαλοϊό ή από άτυπα μυκοβακτηρίδια). Τέλος, η κυκλοσπορίνη προκαλεί αύξηση των επιπέδων του K^+ , η οποία κυρίως οφείλεται στην αναστολή της δραστηριότητας της $K^+-Na^+-ATPάσης$ στα σωληναριακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση της νεφρικής απέκκρισης του K^+ .

Πρέπει να αναφερθεί ότι άτομα που παίρνουν σε καθημερινή βάση αναστολείς των αντλιών H^+ εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα K^+ στο πλάσμα σε σύγκριση με άτομα που δεν βρίσκονται σε αγωγή μ' αυτά τα φάρμακα, ενώ στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας υπερκαλιμίας μετά τη χορήγησή τους. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι επακριβώς γνωστοί, αν και η αύξηση του K^+ μπορεί να συσχετίζεται με τη δράση των φαρμάκων (στην αναστολή δηλαδή της $H^+-K^+ ATPάσης$ που υπάρχει και στους νεφρούς, στη μείωση της παραγωγής της αλδοστερόνης, σε ενδεχόμενη υποκλινική διάμεση νεφρίτιδα ή σε μείωση της απέκκρισης K^+ από το γαστρεντερικό σωλήνα).

Βιβλιογραφία

1. Siamopoulos KC, Elisaf M, Katopodis K. Iatrogenic hyperkalaemia-points to consider in diagnosis and management. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 13: 2402-2406.
2. Brown RS. Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 1986; 30: 116-127.
3. Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT. Drug-induced hyperkalemia. *Medicine* 1985; 64: 357-370.
4. Elisaf M, Terrovitou Ch, Tomos P, Siamopoulos KC. Severe hyperkalemia after co-trimoxazole administration in a patient with hyporeninaemic hypoaldosteronism. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1254-1255.
5. Burnakis TG, Mioduch HJ. Combined therapy with captopril and potassium supplementation. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2371-2372.
6. Lim M, Linton RAF, Wolff CB, Band DM. Propranolol, exercise, and arterial plasma potassium. *Lancet* 1981; 12: 591.
7. Zimran A, Kramer M, Plaskin M, Hershko C. Incidence of hyperkalaemia induced by indomethacin in a hospital population. *Lancet* 1985; 291: 107-108.
8. Canova CR, Fischler MP, Reinhart WH. Effect of low-molecular-weight heparin on serum potassium. *Lancet* 1997; 349: 1447-1448.
9. Kleyman TR, Robers C, Ling BN. A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: inhibition of distal nephron sodium transport. *Ann Intern Med* 1995; 122: 103-106.
10. Bantle JP, Nath KA, Sutherland ER, Najarian JS, Ferris TF. Effects of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system and potassium excretion in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 505-508.

11. Gau JT, Heh V, Acharya U, Yang YX, Kao TC. Uses of proton pump inhibitors and serum potassium levels. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(9): 865-871.
12. Tashiro M, Yoshikawa I, Kume K, Narita R, Sugihara Y, Otsuki M. Acute hyperkalemia associated with intravenous omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 1209-1210.
13. Mohan S, Jaitly M, Pogue VA, Cheng J-T. Influence of concomitant prednisolone on trimethoprim - associated hyperkalemia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(4): 850-852.
14. Miltiadows G, Mikhailidis DP, Elisaf M. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients receiving cardiovascular drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8: 267-276.
15. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551.
16. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
17. Wozakowska-Kaplon B, Janowska-Molenda I. Iatrogenic hyperkalemia as a serious problem in therapy of cardiovascular diseases in elderly patients. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009; 119: 141-146.
18. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric-acid-suppressive agents and the risk of community-acquired clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989-2995.
19. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-1960.

20. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-2953.
21. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population – based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 950-955.
22. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community –acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391-398.
23. Eiro M, Katoh T, Watanabe T. Use of a proton-pump inhibitor for metabolic disturbances associated with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 2002; 346: 140.

Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Κλινική εικόνα υπερκαλιαιμίας

Θεόδωρος Ελευθεριάδης

Νεφρολόγος, Κέντρο Αιμοκάθαρσης Σερρών «Medialyse S.A.»

Κύρια σημεία

- Επί υψηλού K^+ ορού θα πρέπει πρώτα να αποκλειστεί η ψευδοϋπερκαλιαιμία και κατόπιν να ξεκινήσει η διαφοροδιαγνωστική προσπάθεια που θα οδηγήσει στην ορθή αντιμετώπιση

- Η εξωγενής πρόσληψη K^+ μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία, ιδίως αν συνυπάρχει και μία επιπλέον διαταραχή στην ομοιοστασία του K^+

- Η έξοδος του K^+ από τα κύτταρα είτε λόγω ιστικής καταστροφής, είτε εξαιτίας διαταραχής της διακίνησής του δια της άθικτης κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να προκαλέσει οξεία αύξηση των επιπέδων του στον ορό

- Η ανεπαρκής νεφρική απέκκριση K^+ προκαλεί επίσης υπερκαλιαιμία και μπορεί να οφείλεται σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια ή σπανιότερα σε ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος ή τέλος σε ελαττωμένη παραγωγή αλδοστερόνης ή αντίσταση του νεφρού στη δράση της

- Η διαφοροδιάγνωση της υπερκαλιαιμίας στηρίζεται κυρίως στο ιστορικό και στις συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις, ενώ στις πιο δύσκολες περιπτώσεις βοηθούν ο προσδιορισμός της διασωληναριακής κλίσης του K^+ , της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος και της αλδοστερόνης

- Κλινικά η υπερκαλιαιμία χαρακτηρίζεται από νευρομυϊκές εκδηλώσεις και επικίνδυνες καρδιολογικές που αποτυπώνονται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και μπορεί να οδηγήσουν σε κοιλιακή μαρμαρυγή ή ασυστολία

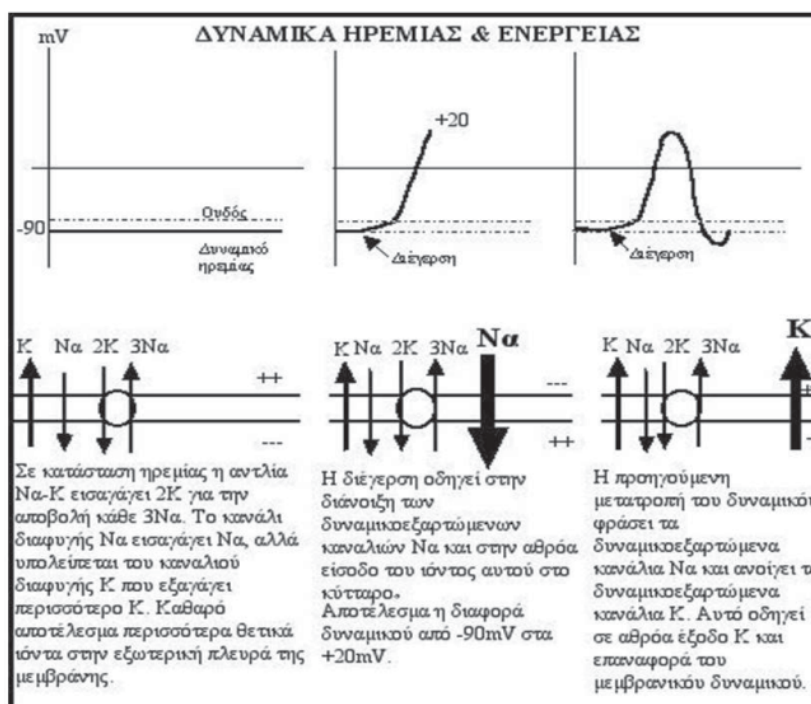
1. Διάγνωση

Η διάγνωση της υπερκαλιαιμίας τίθεται εργαστηριακά όταν η τιμή της συγκέντρωσης του K^+ του ορού ή του πλάσματος υπερβαίνει τα 5,0 mEq/L.

Σπάνια η αύξηση του K^+ του ορού ή του πλάσματος είναι ψευδής και οφείλεται στην απελευθέρωση του ιόντος αυτού από τα κύτταρα στο δοκιμαστικό σωληνάριο του δείγματος. Ως αίτια ψευδοϋπερκαλιαιμίας έχουν περιγραφεί σφάλματα κατά την αιμοληψία που οδηγούν σε αιμόλυση, όπως η παρατεταμένη περίδεση ή η χρήση βελονών μικρού διαμετρήματος και ο κακός χειρισμός του δείγματος, όπως η χρήση συστήματος αεροσωλήνων (πνευματικό ταχυδρομείο) για την μεταφορά του στο εργαστήριο¹. Έχει μάλιστα προταθεί ότι σ' αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να γίνει διόρθωση της τιμής του K^+ πολλαπλασιάζοντας την τιμή της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης του πλάσματος με τον συντελεστή διόρθωσης 0,000319, ώστε να αποφεύγεται δεύτερη αιμοληψία, αν αυτή είναι δύσκολη, λ.χ. σε παιδιατρικούς ασθενείς². Πέρα από την αιμόλυση ψευδοϋπερκαλιαιμία μπορεί να παρατηρηθεί επί πολυερυθραιμίας, αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων $>100.000/\text{mm}^3$ ή αιμοπεταλίων $>1.000.000/\text{mm}^3$, αν και υπάρχει διχογνωμία ως προς το ρόλο του υψηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων^{3,4}. Τέλος υπάρχει και η σπάνια οικογενής ψευδοϋπερκαλιαιμία κατά την οποία το K^+ απελευθερώνεται από τα ερυθρά στο δοκιμαστικό σωλήνα, λόγω διαταραχής της διαπερατότητας της κυτταρικής τους μεμβράνης. Οι ασθενείς αυτοί δεν παρουσιάζουν υπερκαλιαιμία διότι η περίσσεια K^+ αποβάλλεται στα ούρα⁵.

1.1. Στοιχεία φυσιολογίας

Το K^+ είναι το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν με συγκέντρωση 120-150 mEq/L. Αντίθετα η συγκέντρωσή του στα εξωκυττάρια υγρά είναι πολύ μικρότερη και κυμαίνεται εντός πολύ στενών φυσιολογικών ορίων (3,5-5,0 mEq/L). Αυτή η διαφορά οφείλεται στην παρουσία σ' όλα τα κύτταρα της $Na^+-K^+-ATPάσης$, η οποία λειτουργεί συνεχώς εισάγοντας 2 K^+ στο κύτταρο σε ανταλλαγή με 3 Na^+ . Η διαφορά στη συγκέντρωση του K^+ εντός και εκτός του κυττάρου είναι αυτή που κυρίως καθορίζει το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης, το οποίο φυσιολογικά είναι περί τα -90 mV με το εσωτερικό της μεμβράνης αρνητικό. Η διατήρηση αυτού του δυναμικού παίζει τεράστιο ρόλο στη λειτουργία των διεγειρομένων ιστών, δηλαδή του νευρικού και του μυϊκού⁶⁻⁸ (Σχήμα 1).



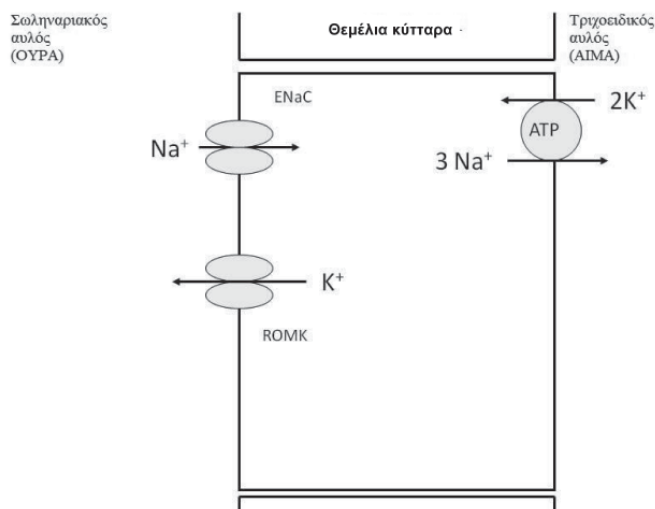
Σχήμα 1: Δυναμικά ηρεμίας και ενέργειας

Η αποφυγή της θανατηφόρας υπερκαλιαιμίας μετά από κάθε γεύμα οφείλεται κυρίως στη μεταφορά του K^+ εντός των κυττάρων χάρη στη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης. Η τελευταία εκκρίνεται ως απάντηση στη μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης (αλλά και του K^+) και αυξάνει την λειτουργία της $Na^+-K^+-ATPάσης$. Μεταγευματικά αυξάνεται και η απέκκριση K^+ με τα ούρα όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Όμοια δράση έχουν η επινεφρίνη καθώς και η νορεπινεφρίνη, ρυθμίζοντας έτσι την ομοιόσταση του K^+ κατά την σωματική άσκηση⁶.

Η Δυτική διαίτα παρέχει 50-100 mEq K^+ το 24ωρο. Απ' αυτά το 90% απεκκρίνεται με τα ούρα, 5-10% με τα κόπρανα και 1-10% με τον ιδρώτα. Η απορρόφηση του K^+ από το λεπτό έντερο δεν υπόκειται σε ρύθμιση. Αν και η απέκκριση του K^+ από τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου αυξάνεται επί υπερκαλιαιμίας (ως 3 φορές σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου), το αποτέλεσμα στην ομοιόσταση του K^+ είναι μικρό. Μάλιστα με βάση το σκεπτικό ότι η αλδοστερόνη αυξάνει την απέκκριση K^+ από το παχύ έντερο, έγινε μία μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με χορήγηση φθοριοϋδροκορτιζόνης σε δόση 0,1 mg την ημέρα για 3 μήνες. Η συγκέντρωση του K^+ του ορού δεν επηρεάστηκε⁹. Βέβαια τελευταία πιστεύεται ότι στην απέκκριση K^+ από το έντερο ρόλο παίζουν τα ΒΚ κανάλια, τα οποία βρίσκονται στις εντερικές κρύπτες και η έκφρασή τους αυξάνει επί χρόνιας υπερκαλιαιμίας¹⁰.

Τον κύριο λόγο στην ομοιόσταση του K^+ έχει ο νεφρός και πιο συγκεκριμένα ο άπω νεφρώνας. Το K^+ περνά ελεύθερα το σπείραμα και στην πλειονότητά του επανακτάται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Η απορρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο γίνεται παθητικά, ενώ στην αγκύλη του Henle δια του συμμεταφορέα $Na^+-K^+-2Cl^-$ (NKCC2). Έτσι στον άπω

νεφρώνα φτάνει περίπου το 10% του αρχικού K^+ . Εκεί, στο αρχικό τμήμα και στην φλοιϊκή μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου γίνεται απέκκριση K^+ , η οποία και υπόκειται σε αυστηρή ρύθμιση. Τα υπεύθυνα κύτταρα για την απέκκριση του K^+ είναι τα κύρια (θεμέλια). Τα κύτταρα αυτά στη βασική τους επιφάνεια φέρουν την $Na^+-K^+-ATPάση$, δια της οποίας μεταφέρεται K^+ από το αίμα εντός του κυττάρου και Na^+ από το κύτταρο προς το αίμα. Έτσι δημιουργούνται διαφορές συγκέντρωσης ευνοϊκές για την απέκκριση K^+ από τα κύρια κύτταρα προς το σωληνάριο, αλλά και για επαναρρόφηση Na^+ δια συγκεκριμένων καναλιών (Σχήμα 2). Οι δυνάμεις που καθορίζουν την απέκκριση K^+ από τα κύρια κύτταρα είναι η διαφορά συγκέντρωσης του ιόντος μεταξύ του κυττάρου και του αυλού, η διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού μεταξύ του κύριου κυττάρου και του αυλού και η διαπερατότητα της μεμβράνης του κύριου κυττάρου προς την πλευρά του αυλού για το K^+ . Οι δύο παράγοντες που επηρεάζουν τις παραπάνω δυνάμεις είναι τα αλατοκορτικοειδή και η παροχή Na^+ και H_2O στο άπω σωληνάριο.



Σχήμα 2: Τα θεμέλια κύτταρα και η απέκκριση του K^+ στην φλοιϊκή μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου

Η αλδοστερόνη εκκρίνεται από τα επινεφρίδια, συνδέεται στον ενδοκυττάριο υποδοχέα της στα κύρια κύτταρα και αυξάνει την απέκκριση K^+ με 3 τρόπους. Πρώτον αυξάνει την πιθανότητα να είναι ανοιχτά τα επιθηλιακά κανάλια Na^+ (ENaC) στην πλευρά του αυλού, ενώ αναστέλλει και την καταστροφή τους από το πρωτεάσωμα. Έτσι αυξάνεται η επαναρρόφηση Na^+ , ο αυλός γίνεται πιο ηλεκτραρνητικός και ευνοείται η απέκκριση του K^+ . Δεύτερον η αλδοστερόνη αυξάνει την δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$ στη βασική πλευρά του κύριου κυττάρου, αυξάνοντας την συγκέντρωση του K^+ εντός του κυττάρου και έτσι εννοώντας την απέκκρισή του προς τον αυλό. Τέλος η αλδοστερόνη αυξάνει και την διαπερατότητα της προς την πλευρά του αυλού κυτταρικής μεμβράνης για το K^+ .

Η παροχή Na^+ και H_2O στα άπω σωληνάρια παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην απέκκριση του K^+ . Η υψηλή παροχή Na^+ και H_2O ευνοούν την απέκκριση του K^+ διότι τελικά προκαλούν ευνοϊκή βαθμίδωση ηλεκτρικού δυναμικού και συγκέντρωσης αντίστοιχα.

Δύο κανάλια απέκκρισης K^+ έχουν αναγνωριστεί στα κύρια κύτταρα. Τα νεφρικά κανάλια K^+ του εξωτερικού μυελού (Renal Outer Medullary Potassium channel-[ROMK]) και τα μεγάλα (maxi) κανάλια K^+ . Τα πρώτα λειτουργούν σε βασικές συνθήκες, ενώ τα δεύτερα κυρίως όταν η παροχή Na^+ και H_2O είναι υψηλή. Η υψηλή παροχή δια της μηχανικής πίεσης προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} στα κύρια κύτταρα και ενεργοποίηση των μεγάλων καναλιών K^+ ¹¹⁻¹⁴. Η αυξημένη παροχή δια της μηχανικής πίεσης αυξάνει και τη δραστηριότητα των ENaC αυξάνοντας και την επαναρρόφηση Na^+ ¹⁵.

Πειραματικά η χορήγηση δίαιτας πλούσιας σε K^+ προκαλεί αύξηση της καλιούρησης ανεξάρτητα από τη δράση των αλατοκορτικοειδών. Η αυξημένη καλιούρηση στην περίπτωση αυτή οφείλεται στην είσοδο στην

προς τον αυλό πλευρά της μεμβράνης των κύριων κυττάρων των ROMK και maxi-K^+ καναλιών. Η μεταβολή αυτή σχετίζεται με την δράση της οικογένειας WNK (with-no-lysine [K]) κινασών. Η κινάση WNK1 εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, αλλά μία βραχύτερη παραλλαγή της εκφράζεται μόνο στο νεφρό (kidney specific [KS]-WNK1). Σε βασικές συνθήκες στο νεφρό το 85% της παραπάνω κινάσης ανευρίσκεται με την μορφή της KS-WNK1¹⁶. Σε δίαιτα πλούσια σε K^+ η αναλογία της KS-WNK1 προς την WNK1 αυξάνεται και η KS-WNK1 ανταγωνιζόμενη την δράση της WNK1 αναστέλλει την ενδοκύττωση των ROMK, συμβάλλοντας στην αυξημένη απέκκριση K^+ . Επιπλέον η KS-WNK1 αυξάνει τη δράση των ENaC, αυξάνοντας την επαναρρόφηση Na^+ και τελικά δημιουργώντας μία ευνοϊκή για την απέκκριση K^+ ηλεκτρική βαθμίδωση¹⁷⁻¹⁹.

Η οικογένεια των WNK κινασών φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο και στην ομοιοστάση του Na^+ και στη γνωστή επιδημιολογικά ευνοϊκή επίδραση της δίαιτας υψηλού K^+ στην αρτηριακή υπέρταση^{20, 21}. Όπως αναφέρθηκε μία δίαιτα φτωχή σε K^+ ελαττώνει την αναλογία KS-WNK1/WNK1. Η WNK1 δια της SGK1 (serum and glucocorticoid-regulated kinase-1) φωσφορυλιώνει και αδρανοποιεί την λιγκάση της ουμπικουΐνης Nedd4-2 ελαττώνοντας την αποδόμηση των καναλιών ENaC των κυρίων κυττάρων και συνεπώς την απέκκριση Na^+ . Επίσης η υψηλή δραστηριότητα της WNK1 καταστέλλει την ανασταλτική δράση της WNK4 στον ευαίσθητο στη θειαζΐδη συμμεταφορέα NaCl (NCC)²² με συνέπεια την αύξηση της επαναρρόφησης Na^+ από το τμήμα αυτό του νεφρώνα επί ενδεΐας K^+ . Δια των μηχανισμών αυτών οι WNK κινάσες φαίνεται να εμπλέκονται στη δημιουργία της νατριοευαίσθητης υπέρτασης σε πληθυσμούς με δίαιτα πλούσια σε Na^+ και φτωχή σε K^+ .

2. Διαφορική διάγνωση

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι απαραίτητη για τη διαφορική διάγνωση της υπερκαλιαιμίας. Η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να κατευθύνεται προς τα τρία πιθανά σενάρια που μπορεί να οδηγήσουν σε υπερκαλιαιμία. Δηλαδή, μεγάλη εξωγενής πρόσληψη K^+ , απελευθέρωση K^+ από τα κύτταρα και ανεπαρκής απέκκριση K^+ από τους νεφρούς.

2.1. Εξωγενής πρόσληψη K^+

Γενικά η εξωγενής πρόσληψη K^+ συνήθως δεν προκαλεί προβλήματα αν η απέκκριση του ιόντος αυτού από τους νεφρούς είναι φυσιολογική. Σε αντίθετη περίπτωση η πρόσληψη μεγάλης ποσότητας τροφών πλουσίων σε K^+ μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνα για την ζωή υπερκαλιαιμία. Αυτή είναι και η συχνότερη αιτία υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Επιπρόσθετες διαιτητικές πηγές K^+ αποτελούν τα υποκατάστατα άλατος και οι εμπλουτισμένες με K^+ τροφές που κυκλοφορούν τελευταία στο εμπόριο λόγω των ευεργετικών τους αποτελεσμάτων στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα²³⁻²⁵. Πράγματι σε μία μελέτη πέντε κουζίνες ιδρυμάτων φροντίδας ηλικιωμένων τυχαιοποιήθηκαν ώστε να χρησιμοποιούν αποκλειστικά KCl ή NaCl για την παρασκευή του φαγητού. Η καρδιαγγειακή θνητότητα στο διάστημα των 31 μηνών της παρακολούθησης ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα των ηλικιωμένων που κατανάλωναν KCl (O.R.=0.59)²⁵.

Στα άτομα με φυσιολογική νεφρική απέκκριση K^+ , η ποσότητα της από του στόματος χορήγησης του ιόντος αυτού που μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνη υπερκαλιαιμία είναι πολύ μεγάλη (>160 mEq)²⁶. Πέρα από τις

συνηθισμένες, πηγές εξαιρετικά πλούσιες σε K^+ είναι οι χυμοί ινδοκάρυδου (45 mEq/L) και νόνι^{27,28}. Ορισμένες μορφές ρίσα μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε υψηλή πρόσληψη K^+ (λ.χ. λάσπη της κοίτης των ποταμών²⁹, κεφαλές καμένων σπίρτων³⁰). Τα πράγματα είναι διαφορετικά για τα νεογνά όπου λόγω του μικρού τους μεγέθους επικίνδυνη για τη ζωή υπερκαλιαιμία μπορεί εύκολα να προκληθεί από ατύχημα (λ.χ. λήψη υποκατάστατου άλατος³¹) ή ιατρογενώς (λ.χ. ΕΦ χορήγηση πενικιλλίνης [1,7 mEq/1.000.000 μονάδες], μεταγγίσεις αίματος³²). Επειδή κατά την αποθήκευση του αίματος το K^+ σταδιακά εξέρχεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια ώστε μετά από 21 ημέρες η συγκέντρωσή του μπορεί να φτάσει τα 30 mEq/L στο ολικό αίμα και στα 90 mEq/L στα πακεταρισμένα ερυθρά είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται σ' αυτές τις περιπτώσεις, αλλά και όπου απαιτούνται μαζικές μεταγγίσεις, σχετικά φρέσκο (<5 24ώρων) αίμα που θα πρέπει να ξεπλένεται πριν την μετάγγιση^{33,34}.

2.2. Απελευθέρωση K^+ από τα κύτταρα

Η μετακίνηση K^+ από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο είναι συνήθης αιτία οξείας υπερκαλιαιμίας. Μπορεί να είναι αποτέλεσμα ιστικής καταστροφής, όπως επί του συνδρόμου λύσης όγκου (σχετιζόμενου ή μη με χημειοθεραπεία), οξείας ενδαγγειακής αιμόλυσης από λοίμωξη, αντίδρασης σε μετάγγιση αίματος, σοβαρής αιμολυτικής αναιμίας, αιμόλυσης εντός μεγάλου αιματώματος, εκτεταμένων εγκαυμάτων, ραβδομυόλυσης, ισχαιμικής νέκρωσης του εντέρου, υποθερμίας³⁵⁻³⁹. Στις περιπτώσεις αυτές τυπικά βρίσκονται επίσης αυξημένα στον ορό το ουρικό οξύ και τα φωσφορικά, καθώς και τα σχετικά ένζυμα, λ.χ. CPK επί ραβδομυόλυσης, LDH επί αιμόλυσης.

Όμως εκτεταμένη έξοδος K^+ μπορεί να συμβεί και δια της άθικτης κυτταρικής μεμβράνης. Η λήψη φαρμάκων που αναστέλλουν τη δράση της $Na^+-K^+-ATPάσης$ είναι μία περίπτωση. Η χρήση αποκλειστών των β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει έξοδο K^+ από τα κύτταρα, η οποία συνήθως είναι μικρότερη του 0,5 mEq/L. Σοβαρή υπερκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί αν προϋπάρχει πρόβλημα στην ομοιόσταση του K^+ . Στις περιπτώσεις αυτές οι σχετικά εκλεκτικοί αποκλειστές των β_1 -αδρενεργικών υποδοχέων, όπως η ατενολόλη, πρέπει να προτιμούνται⁴⁰⁻⁴³. Η δακτυλίτιδα σε φαρμακολογική δόση επίσης αναστέλλει την παραπάνω αντλία κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο, αλλά σημαντική υπερκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί επί τοξικού δακτυλιδισμού^{44,45}. Το μυοχαλαρωτικό σουκινιλοχολίνη δρα δια της αποπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτό κάνει το εσωτερικό του κυττάρου λιγότερο ηλεκτραρνητικό, γεγονός που διευκολύνει την έξοδο του K^+ . Σε φυσιολογικά άτομα η αύξηση του K^+ είναι μικρότερη από 0,5 mEq/L, αλλά μπορεί να προκληθεί σοβαρή υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, νευρομυϊκή νόσο, εκτεταμένο τραύμα ή τέτανο^{46,47}.

Κατά τη σωματική άσκηση προκαλείται έξοδος K^+ από τα κύτταρα, πιθανά λόγω της χρονικής καθυστέρησης που υπάρχει μεταξύ της ταχείας εξόδου του από τα μυϊκά κύτταρα κατά την επαναφορά από το δυναμικό ενέργειας στο δυναμικό ηρεμίας και την επαναπρόσληψή του από την $Na^+-K^+-ATPάση$ (Σχήμα 1). Κατά την έντονη σωματική άσκηση η εξάντληση του ATP διανοίγει και επιπλέον εξαρτώμενα από το ATP κανάλια K^+ , προάγοντας την επιπλέον έξοδο του κατιόντος αυτού^{48,49}. Η τοπική αύξηση του K^+ προκαλεί αγγειοδιαστολή και είναι χρήσιμη, αλλά το K^+ αυξάνεται και συστηματικά ως και 2 mEq/L σε πολύ έντονη άσκηση για να επανέλθει μετά από μερικά λεπτά σε φυσιολογικά επίπεδα⁵⁰. Αν και η προκαλούμενη

από την έντονη άσκηση υπερκαλιαιμία είναι καλά ανεκτή, μπορεί να γίνει επικίνδυνη για τη ζωή, ιδίως αν συνυπάρχουν κι άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν την ομοιόσταση του K^+ , όπως ραβδομυόλυση από παρατεταμένη έντονη άσκηση ή λήψη αποκλειστών των β -αδρενεργικών υποδοχέων⁵¹⁻⁵³.

Η μεταβολική οξέωση μπορεί να προκαλέσει έξοδο K^+ από τα κύτταρα καθώς έτσι διατηρείται το ηλεκτρικό φορτίο της κυτταρικής μεμβράνης μετά από την είσοδο H^+ εντός του κυττάρου. Για να συμβεί όμως αυτό το φορτίο οξέος θα πρέπει να αφορά ανόργανο οξύ. Πειραματικά η ΕΦ χορήγηση HCl προκαλεί αύξηση του K^+ στο πλάσμα, πράγμα που δεν παρατηρείται με την ΕΦ χορήγηση γαλακτικού οξέος. Αυτό συμβαίνει διότι το κύριο εξωκυττάριο ανιόν το Cl^- εισέρχεται στο κύτταρο σε περιορισμένο βαθμό, γεγονός που κάνει το εσωτερικό του κυττάρου λιγότερο ηλεκτραρνητικό, λόγω της εισόδου H^+ και συνεπώς διευκολύνει την έξοδο K^+ . Η αύξηση του K^+ ποικίλλει από 0,2 ως 1,7 mEq/L για κάθε μείωση του pH κατά 0,1. Απεναντίας τα ενδογενή μονοκαρβοξυλικά οργανικά οξέα, όπως το γαλακτικό και το β -υδροξυβουτυρικό ακολουθούν το H^+ στην είσοδο του στο κύτταρο χάρη στην ύπαρξη του μεταφορέα των μονοκαρβοξυλικών οξέων στην κυτταρική μεμβράνη. Μία άλλη εκδοχή είναι η διέγερση της παραγωγής ινσουλίνης από τα οργανικά οξέα με επακόλουθη διέγερση της $Na^+-K^+-ATPάσης$ και είσοδο K^+ στα κύτταρα. Τα εξωγενή μη μονοκαρβοξυλικά, όπως το κιτρικό οξύ, μπορούν να προκαλέσουν οξέωση καθώς δεν εισχωρούν στα κύτταρα και ελαττώνουν τα διττανθρακικά (HCO_3^-) στο πλάσμα. Αυτό οδηγεί σε έξοδο HCO_3^- από τα κύτταρα σε ανταλλαγή με Cl^- δια του αντίστοιχου αντιμεταφορέα. Κατόπιν όμως το Cl^- εξέρχεται από τα κύτταρα δια των καναλιών Cl^- με συνέπεια την ελάττωση της ηλεκτραρνητικότητας του κυττάρου, γεγονός που διευκολύνει την έξοδο

του K^{+54-57} . Η υπερκαλιαιμία που παρατηρείται σε οξέωσεις από ενδογενή οργανικά οξέα φαίνεται να έχει άλλα αίτια. Στη γαλακτική οξέωση λ.χ. η υπερκαλιαιμία φαίνεται να προκαλείται από ισχαιμική ιστική νέκρωση και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Στη διαβητική κετοξέωση η υπερκαλιαιμία φαίνεται να προκαλείται από την ανεπάρκεια ινσουλίνης, την υπεργλυκαιμία και την ελαττωμένη άρδευση των νεφρών. Υπερκαλιαιμία από ανόργανα οξέα προκαλείται όταν πρόδρομες του HCl ουσίες χορηγούνται ΕΦ, όπως τα χλωριούχα άλατα αργινίνης, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μεταβολικής αλκάλωσης⁵⁸. Στους υπό αιμοκάθαρση ασθενείς η χορήγηση της υδροχλωρικής σεβελαμέρης για τη δέσμευση του φωσφόρου της τροφής προκαλεί ήπια οξέωση από ανόργανο οξύ, καθώς για κάθε μόριο φωσφορικού που δεσμεύεται απελευθερώνεται ένα μόριο HCl. Η οξέωση και η επακόλουθη υπερκαλιαιμία που προκαλείται σ' αυτή την περίπτωση, λόγω και της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, αντιμετωπίζεται εύκολα με την αύξηση των HCO_3^- της αιμοκάθαρσης στα 40 mEq/L⁵⁹.

Υπερκαλιαιμία λόγω εξόδου K^+ από τα κύτταρα παρατηρείται σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση ή σοβαρή υπεργλυκαιμία χωρίς κετοξέωση παρά το γεγονός ότι στους αρρώστους αυτούς το συνολικό K^+ του οργανισμού είναι ελαττωμένο^{60,61}. Ο λόγος είναι η ανεπάρκεια ινσουλίνης, η οποία φυσιολογικά εισάγει το K^+ στα κύτταρα διεγείροντας την δράση της $Na^+-K^+-ATPάσης$ ⁶². Επίσης η υπερωσμωτικότητα λόγω της υπεργλυκαιμίας εξάγει K^+ από τα κύτταρα διότι με την έξοδο H_2O από τα κύτταρα αυξάνεται η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του κατιόντος αυτού και διευκολύνεται η έξοδος του δια των καναλιών K^+ . Επίσης κατά την έξοδο του H_2O από τα κανάλια H_2O παρασύρεται και K^+ . Γενικά για αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά 10 mosmol/kg το K^+ αυξάνεται κατά 0,3-0,8 mEq/L⁶³. Αυτός είναι και ο λόγος που η χορήγηση μαννιτόλης και άλλων υπέρτονων διαλυμάτων

μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία⁶⁴. Επικίνδυνη υπερκαλιαιμία λόγω σοβαρής υπεργλυκαιμίας μπορεί να παρατηρηθεί σε αιμοκαθαιρόμενους διαβητικούς ασθενείς με φτωχή ρύθμιση του σακχάρου αίματος⁶⁵.

Τέλος υπάρχει και σύνδρομο υπερκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης τα οποίο κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την α-υπομονάδα ενός ειδικού ευαίσθητου στην τετροδοτοξίνη πληθυσμού καναλιών Na^+ των σκελετικών μυών. Φυσιολογικά όταν οι μύες διεγείρονται για να συσπαστούν και το δυναμικό ενέργειας πλησιάζει τα +50 mV τα κανάλια Na^+ κλείνουν. Στους ασθενείς με υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση αυτά δεν κλείνουν ικανοποιητικά δημιουργώντας ένα λιγότερο αρνητικό ηλεκτρικό δυναμικό στο εσωτερικό του κυττάρου, γεγονός που ευνοεί την έξοδο K^+ . Η υποψία τίθεται από το ιστορικό επεισοδίων μυϊκής αδυναμίας ή παράλυσης με αυξημένο K^+ κατά τη διάρκεια των προσβολών. Τα επεισόδια διαρκούν 1-2 ώρες. Η διάγνωση τίθεται με την πρόκληση μυϊκής αδυναμίας και υπερκαλιαιμίας μετά από ένα καλιούχο γεύμα (0,5-1 mEq/kgBΣ). Επίσης τα συμπτώματα εκλύονται και στο κρύο ή μετά από άσκηση. Θεραπευτικά η χρήση β-αδρενεργικών αγωνιστών, όπως η αλβουτερόλη, βοηθά στην αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων. Για την πρόληψη των επεισοδίων συνίσταται περιορισμός της άσκησης, γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες (που προκαλούν την έκκριση ινσουλίνης) και φτωχών σε K^+ , καθώς και η πρόκληση μιας ήπιας ενδείας K^+ με χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών ή αλατοκορτικοειδούς. Η ακεταζολαμίδη επίσης βοηθά πιθανό δια της αυξημένης νεφρικής απέκκρισης K^+ ⁶⁶⁻⁶⁹.

2.3. Ανεπαρκής νεφρική απέκκριση K^+

Το ιστορικό βοηθά στη διάγνωση της ανεπαρκούς νεφρικής απέκκρισης K^+ , όμως μερικές φορές απαιτούνται πρόσθετοι προσδιορισμοί. Η διασωληναρική κλίση του K^+ (transtubular potassium gradient [TTKG]) αποδίδεται από τον τύπο $TTKG = (K_u : [U_{osm} / S_{osm}]) : K_s$ και αντανakλά το πόσες φορές μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του K^+ στα τελικά ούρα σε σχέση με τη συγκέντρωσή του στη αρχή της φλοιϊκής μοίρας του αθροιστικού σωληναρίου, εξαιτίας της απέκκρισης του κατιόντος αυτού. Για να απαλειφθεί η επίδραση της επαναρρόφησης H_2O κατά μήκος του αθροιστικού σωληναρίου το K^+ των ούρων (K_u) διαιρείται με το λόγο της ωσμωλικότητας των ούρων (U_{osm}) προς την ωσμωλικότητα του ορού (S_{osm}). Η προσέγγιση αυτή βασίζεται στην κατά σύμβαση αποδοχή ότι πέραν του H_2O , στη μυελώδη μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου δεν λαμβάνει χώρα άξια λόγου μεταφορά ηλεκτρολυτών ή ουρίας. Επίσης η ωσμωλικότητα των ούρων πρέπει να είναι ίση ή μεγαλύτερη απ' αυτή του πλάσματος και το Na^+ των ούρων να είναι περισσότερο από 25 mEq/L, ώστε η παροχή του ιόντος αυτού στην φλοιϊκή μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου να είναι ικανοποιητική. Η φυσιολογική τιμή της TTKG είναι 8-9 και μπορεί να αυξηθεί σε πάνω από 11 επί αυξημένης πρόσληψης K^+ . Σε ασθενείς με χρόνια υπερκαλιαιμία τιμές μικρότερες του 5 υποδηλώνουν ανεπαρκή νεφρική απέκκριση K^{+70} .

Η νεφρική απέκκριση K^+ είναι ανεπαρκής σε τρεις περιπτώσεις: α) στη νεφρική ανεπάρκεια, β) στην ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος και γ) στην ανεπαρκή δράση της αλδοστερόνης, είτε λόγω ελαττωμένης παραγωγής της, είτε λόγω αντίστασης των νεφρών στη δράση της, εξαιτίας δυσλειτουργίας της φλοιϊκής μοίρας των αθροιστικών σωληναρίων.

Κατά τη διαφορική διάγνωση της υπερκαλιαιμίας ο προσδιορισμός της κρεατινίνης του ορού και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι απαραίτητοι. Επί οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ), η οξεία πτώση του GFR, οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της παροχής Na^+ και H_2O στη φλοιϊκή μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων γεγονός που κάνει το εσωτερικό των θμελίων κυττάρων λιγότερο ηλεκτραρνητικό και ελαττώνει την απέκκριση K^+ . Έτσι εξηγείται και το γεγονός ότι σε ολιγοανουρικές ΟΝΑ η υπερκαλιαιμία είναι συνηθισμένη, ενώ σε μη ολιγουρικές ασυνήθιστη. Στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) η ικανότητα του κάθε νεφρώνα χωριστά να απεκκρίνει K^+ αυξάνεται, γεγονός στο οποίο εμπλέκονται η αλδοστερόνη και η αυξημένη δραστηριότητα της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ ⁷¹⁻⁷⁴. Όμως καθώς η νεφρική ανεπάρκεια προχωρεί και αναπτύσσεται ολιγουρία, ελαττώνεται η παροχή Na^+ και H_2O στη φλοιϊκή μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων με τελικό αποτέλεσμα την υπερκαλιαιμία⁷⁵. Αν μετά τη χορήγηση ενός φορτίου K^+ η νεφρική απέκκριση K^+ διαιρεθεί με τον GFR η τιμή είναι ίδια επί ΧΝΑ και επί απουσίας ΧΝΑ, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κατακράτηση του ιόντος αυτού επί ΧΝΑ οφείλεται στην απώλεια νεφρώνων κι όχι στην ανεπαρκή απέκκριση του ανά εναπομείναντα νεφρώνα⁷². Γενικά για να συμβεί αυτό θα πρέπει ο GFR να μειωθεί κάτω από τα 10 ml/min. Έτσι κατά τη διαφορική διάγνωση της υπερκαλιαιμίας ο προσδιορισμός του GFR είναι απαραίτητος. Επί υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με μικρότερου βαθμού ΧΝΑ θα πρέπει να αναζητούνται κι άλλοι πρόσθετοι αιτιολογικοί παράγοντες. Επιπλέον στους ασθενείς με ΧΝΑ είναι ανεπαρκής και η είσοδος του K^+ στα κύτταρα, καθώς η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ιόντος αυτού είναι χαμηλή παρουσία νορμο- ή υπερκαλιαιμίας ενώ η κυτταρική πρόσληψη K^+ μετά από χορήγησή του είναι ελαττωμένη^{76,77}. Για το τελευταίο έχουν ενοχοποιηθεί η ελαττωμένη δραστηριότητα της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ των

σκελετικών μυών λόγω της επίδρασης ουραιμικών τοξινών, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μεταβολική οξέωση⁷⁸⁻⁸⁰.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η νεφρική απέκκριση K^+ εξαρτάται από την παροχή Na^+ και H_2O στην φλοιϊκή μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων. Η ελαττωμένη παροχή Na^+ και H_2O ελαττώνει την απέκκριση K^+ ακόμη και παρουσία φυσιολογικών ή αυξημένων επιπέδων αλδοστερόνης. Μία τέτοια κατάσταση προκύπτει επί ελαττώσεως του δραστικού όγκου πλάσματος. Η τελευταία συνήθως μπορεί να διαγνωστεί κλινικά, αλλά σε δύσκολες περιπτώσεις η μέτρηση της αλδοστερόνης μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση της υπερκαλιαιμίας. Η ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος μπορεί να συμβεί τόσο επί υπογκαιμίας, όσο και υπερογκαιμίας και στα πιθανά αίτια περιλαμβάνονται η απώλεια αίματος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η ηπατική ανεπάρκεια, η απώλεια πλάσματος στον τρίτο χώρο, η απώλεια υγρών από τους νεφρούς, το δέρμα ή τον γαστρεντερικό σωλήνα. Συχνά τα υγρά που χάνονται είναι πλούσια σε K^+ αλλά η ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος δυσκολεύει τη νεφρική απέκκριση του ιόντος αυτού. Συνήθως όμως απαιτείται και κάποιος επιπλέον παράγοντας ώστε η ελάττωση του δραστικού όγκου πλάσματος να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Σ' ότι αφορά στο μηχανισμό με τον οποίο προκαλείται η ελαττωμένη παροχή Na^+ και H_2O στην φλοιϊκή μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων επί ελαττώσεως του δραστικού όγκου πλάσματος δύο είναι οι κύριοι παράγοντες: α) συχνή υπόταση αυτή καθ' εαυτή και β) η επακόλουθη συμπαθητικοτονία, δια της συσπάσεως του προσαγωγού αρτηριδίου, που μειώνουν τον GFR και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με την αγγειοτενσίνη-II να αυξάνει την επαναρρόφηση Na^+ στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια⁸¹⁻⁸⁴.

Η τελευταία κατηγορία αίτιων υπερκαλιαιμίας από ελαττωμένη νεφρική

απέκκριση K^+ χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή δράση της αλδοστερόνης, είτε λόγω ελαττωμένης παραγωγής της, είτε λόγω αντίστασης των νεφρών στη δράση της εξαιτίας δυσλειτουργίας της φλοιϊκής μοίρας των αθροιστικών σωληναρίων. Στη διαφορική διάγνωση των καταστάσεων αυτών βοηθά ο προσδιορισμός της ρενίνης και της αλδοστερόνης του πλάσματος. Ο προσδιορισμός της ρενίνης γίνεται με δύο τρόπους. Κατά τον προσδιορισμό της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος, το πλάσμα επωάζεται στους 37 °C ώστε το αγγειοτενσινογόνο του να διασπαστεί από την ρενίνη σε αγγειοτενσίνη-I. Η τελευταία μετριέται ραδιοανοσοενζυμικά (RIA) και η δραστηριότητα της ρενίνης αντιστοιχεί στο ποσό της αγγειοτενσίνης-I που παράγεται μετά από επώαση 90 λεπτών. Οι φυσιολογικές τιμές είναι 1-4 ng/ml/ώρα⁸⁵⁻⁸⁷. Η συγκέντρωση της ενεργού ρενίνης του πλάσματος μπορεί επίσης να προσδιοριστεί και οι φυσιολογικές της τιμές είναι 8-35 mU/L. Ο τελευταίος προσδιορισμός δεν θα πρέπει να προτιμάται του πρώτου, διότι η ενεργός ρενίνη του πλάσματος μεταβάλλεται αντίστροφα από την συγκέντρωση του υποστρώματος. Λ.χ. τα οιστρογόνα μειώνουν την ενεργό ρενίνη διότι αυξάνουν το αγγειοτενσινογόνο⁸⁸. Η ρενίνη αυξάνεται με τον περιορισμό άλατος και μειώνεται με την κατανάλωσή του. Είναι υψηλότερη νωρίς το πρωί, αυξάνεται στην εγκυμοσύνη και την ωχρινοποιητική φάση του κύκλου, λόγω της ανταγωνιστικής στα αλατοκορτικοειδή δράσης της προγεστερόνης, επί ΧΝΑ και κατά την έγερση σε όρθια θέση. Τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι αποκλειστές των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτενσίνης-II και των διαύλων ασβεστίου του τύπου της διϋδροπυριδίνης την αυξάνουν. Αντίθετα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δια της αναστολής των προσταγλανδινών, την ελαττώνουν, όπως και τα φάρμακα που εμποδίζουν την β-αδρενεργική δραστηριότητα, δηλαδή οι β-αποκλειστές, η κλονιδίνη και η μεθυλντόπα⁸⁹⁻⁹¹. Η φυσιολογική

συγκέντρωση της αλδοστερόνης του ορού κατά τις πρωινές ώρες είναι 5-30 ng/ml⁹². Η αλδοστερόνη είναι αυξημένη το πρωί, κατά την εγκυμοσύνη, ως και 10 φορές κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, ενώ αυξάνεται με τον περιορισμό άλατος και κατά την έγερση σε όρθια θέση^{91,93,94}

Επιπρόσθετα στην υπερκαλιαιμία, ποικίλου βαθμού απώλεια Na^+ και μεταβολική οξέωση (νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV) παρατηρούνται επί υποαλδοστερονισμού, καθώς η αλδοστερόνη προάγει την κατακράτηση Na^+ και την αποβολή H^+ , έμμεσα δια της επαναρρόφησης Na^+ και την ελάττωση της ηλεκτραρνητικότητας του κύριου κυττάρου και άμεσα δια της διέγερσης της H^+ -ATPάσης^{95,96} και της αύξησης της δραστηριότητας των καναλιών K^+ ROMK. Η μεταβολική οξέωση οφείλεται επίσης κατά ένα μέρος στην υπερκαλιαιμία αυτή καθ' εαυτή αφού στις περιπτώσεις αυτές η διόρθωση της υπερκαλιαιμίας διορθώνει και την οξέωση⁹⁷. Πιθανά η υψηλή συγκέντρωση K^+ στο σωληνάριο, να αναστέλλει τη σύνδεση του NH_4^+ στη θέση για το K^+ στον μεταφορέα $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, διαταράσσοντας την ανακύκλωση του NH_4^+ και την ικανότητα συγκέντρωσης NH_3 στο διάμεσο ιστό της μυελώδους μοίρας των νεφρών και στην απέκκρισή της στην μυελώδη μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων⁹⁸.

Η ελαττωμένη παραγωγή της αλδοστερόνης μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκές ερέθισμα για την παραγωγή της από τα επινεφρίδια. Μία τέτοια περίπτωση είναι ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, ο οποίος συνηθέστερα παρατηρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη (50%) με ήπιου ως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Ευθύνεται για το 50-75% των περιπτώσεων αρχικά αγνώστου αιτιολογίας υπερκαλιαιμίας στους ενήλικες. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ρενίνης (85%) γεγονός που ευθύνεται και για τα χαμηλά επίπεδα

αλδοστερόνης. Η παθογένεια του συνδρόμου παραμένει ασαφής και εκτός από την ανεπαρκή παραγωγή ρενίνης φαίνεται να υπάρχει και ανεπαρκής απάντηση των επινεφριδίων, καθώς 15% των ασθενών έχουν φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης και η έγχυση αγγιοτενσίνης-II στους ασθενείς αυτούς δεν προάγει πάντοτε τη απελευθέρωση αλδοστερόνης⁹⁹. Σ' ότι αφορά στην υποπαραγωγή ρενίνης έχουν ενοχοποιηθεί η ανεπαρκής σύνθεση προσταγλανδινών¹⁰⁰, η πιθανή υπερογκαιμία και η επακόλουθη έκκριση νατριουρητικού πεπτιδίου, το οποίο καταστέλλει άμεσα τόσο την έκκριση της ρενίνης από τους νεφρούς, όσο και της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια^{101,102} και στην ελλιπή μετατροπή της προρρενίνης σε ρενίνη από βλάβη των παρασπειραματικών κυττάρων^{103,104}. Η υπερκαλιαιμία επί του υπορρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού είναι συνήθως ήπια εκτός και αν προστεθεί κι άλλη αιτία, οπότε μπορεί να γίνει απειλητική για την ζωή¹⁰⁵. Υποαλδοστερονισμός από ανεπαρκή διέγερση των επινεφριδίων μπορεί επίσης να προκληθεί από φάρμακα. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναστέλλουν την παραγωγή προσταγλανδινών, που είναι απαραίτητες για την παραγωγή της ρενίνης. Έτσι μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία δια της καταστολής του άξονα ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης¹⁰⁶. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης αναστέλλουν την μετατροπή της αγγιοτενσίνης-I σε αγγιοτενσίνη-II καταστέλλοντας έτσι την παραγωγή αλδοστερόνης. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέχονται τη λήψη των φαρμάκων αυτών, αλλά επί νεφρικής ανεπάρκειας απαιτείται προσοχή για το ενδεχόμενο πρόκλησης σοβαρής υπερκαλιαιμίας. Με όμοιο τρόπο, αλλά στο επίπεδο του υποδοχέα τύπου I της αγγιοτενσίνης-II, μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία και οι αποκλειστές του υποδοχέα τύπου I της αγγιοτενσίνης¹⁰⁷. Η κυκλοσπορίνη επίσης ελαττώνει την απελευθέρωση της αλδοστερόνης και μπορεί να προκαλέσει, ευτυχώς συνήθως ήπια, υπερκαλιαιμία.

Πέρα από τις περιπτώσεις ανεπαρκούς ερεθισμού των επινεφριδίων για την απελευθέρωση αλδοστερόνης, ελάττωση της τελευταίας και υπερκαλιαιμία παρατηρείται και στο επίπεδο των επινεφριδίων. Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια των επινεφριδίων ή νόσος του Addison οφείλεται σε καταστροφή των επινεφριδίων από λοιμώξεις (λ.χ. μηνιγγιτιδοκοκκαιμία, φυματίωση, HIV), αυτοάνοσα νοσήματα ή διαταραχές της πήξης με ενδοεπινεφριδική αιμορραγία και χαρακτηρίζεται από έλλειψη τόσο αλδοστερόνης, όσο και κορτιζόλης. Αντίθετα, επί δευτεροπαθούς ανεπάρκειας των επινεφριδίων λόγω ελάττωσης της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από την υπόφυση επηρεάζεται ουσιαστικά μόνο η παραγωγή κορτιζόλης ενώ η απελευθέρωση αλδοστερόνης κατόπιν των σχετικών ερεθισμάτων, δηλαδή της υπογκαιμίας και της επακόλουθης παραγωγής αγγιοτενσίνης-II και της υπερκαλιαιμίας, παραμένει ανέπαφη. Επίσης η ανεπαρκής παραγωγή αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια μπορεί να οφείλεται σε γενετικά αίτια. Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων παρατηρείται υποκαλιαιμία, στην περίπτωση της συγγενούς έλλειψης της 21-υδροξυλάσης παρατηρείται υπερκαλιαιμία. Γενικά στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων παρατηρείται έλλειψη κορτιζόλης με συνέπεια την κατάργηση της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της παραγωγής φλοιοτρόπου ορμόνης. Η υπερπαραγωγή της τελευταίας οδηγεί σε υπερπλασία των επινεφριδίων και στην αυξημένη παραγωγή μεταβολιτών πριν την έλλειψη του σχετικού ενζύμου. Στην ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης αυτοί οι μεταβολίτες μετατρέπονται κυρίως σε ανδρογόνα. Στο ένα με δύο τρίτα των περιπτώσεων παρατηρείται και υποαλδοστερονισμός. Η θεραπεία περιλαμβάνει την υποκατάσταση της κορτιζόλης, που ελαττώνει δια της καταστολής της φλοιοτρόπου ορμόνης και την υπερπαραγωγή ανδρογόνων, αλλά και της αλδοστερόνης. Υπάρχει

και η σπάνια διαταραχή του μεμονωμένου υποαλδοστερονισμού, που κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα^{108,109}. Τέλος η ηπαρίνη δρα απευθείας στα επινεφρίδια καταστέλλοντας την παραγωγή αλδοστερόνης, αλλά από μόνη της δεν προκαλεί σοβαρή υπερκαλιαιμία¹¹⁰.

Επίσης φάρμακα που ανταγωνίζονται τη δράση της αλδοστερόνης, μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία, ιδίως επί νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά χωρίς χαμηλά επίπεδα αλδοστερόνης στον ορό. Τέτοια φάρμακα είναι τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά σπειρονολακτόνη και επλερενόνη, τα οποία ανταγωνίζονται με την αλδοστερόνη για την κατάληψη του ενδοκυττάριου υποδοχέα της. Το αποτέλεσμα είναι η ανεπαρκής απέκκριση K^+ από τα κύρια κύτταρα λόγω αναστολής της Na^+-K^+-ATP άσης, των καναλιών Na^+ (ENaC) και των καναλιών K^+ (ROMK) των θεμελίων κυττάρων. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά αμιλορίδη και τριαμετένη, καθώς και τα αντιμικροβιακά τριμεθοπρίμη και πενταμιδίνη έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα λόγω καταστολής των καναλιών Na^+ (ENaC)¹¹¹⁻¹¹³. Επί ελλιπούς επαναρρόφησης Na^+ στα κύρια κύτταρα, ελαττώνεται η σχετική ηλεκτραρνητικότητα του αυλού της φλοιϊκής μοίρας του αθροιστικού σωληναρίου, παρεμποδίζοντας την απέκκριση του K^+ . Η κυκλοσπορίνη, εκτός της ελάττωσης της απελευθέρωσης αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, δρα άμεσα και στα κύρια κύτταρα ελαττώνοντας την απέκκριση K^+ δια της καταστολής της Na^+-K^+-ATP άσης και πιθανόν των καναλιών K^+ ^{114,115}.

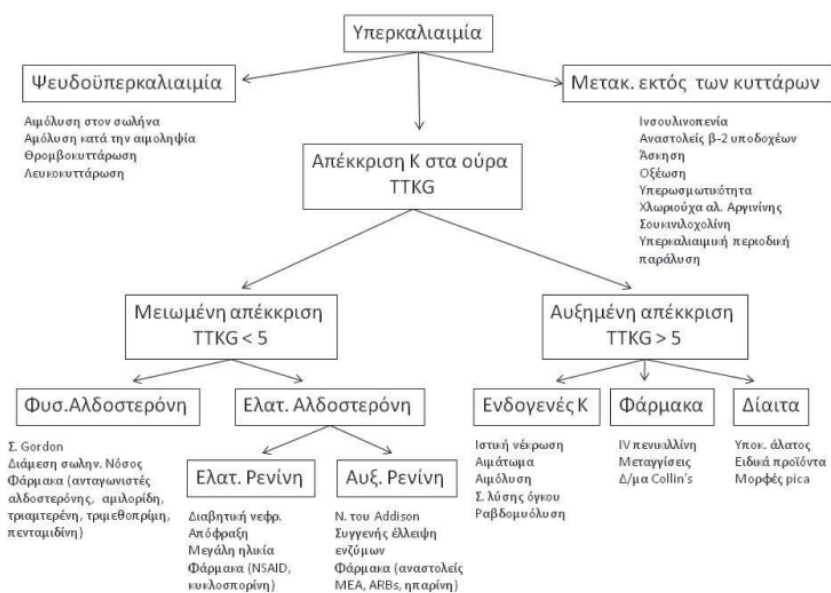
Στον ψευδοϋποαλδοστερονισμό υπάρχει αντίσταση των νεφρών στη δράση της αλδοστερόνης. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υπογκαιμία, απώλεια Na^+ , υπερκαλιαιμία και υψηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης¹¹⁶. Στην επίκτητη μορφή ψευδοϋποαλδοστερονισμού υπεύθυνη είναι η σωληναρική βλάβη λόγω αποφρακτικής νεφροπάθειας,

χρόνιας πυελονεφρίτιδας, οξείας διάμεσης νεφρίτιδας και αμυλοείδωσης¹¹⁷⁻¹¹⁹. Υπάρχουν δύο τύποι κληρονομικού ψευδοϋποαλδοστερονισμού. Στην κληρονομούμενη κατά τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα τύπου I μορφή περιλαμβάνονται όλα τα όργανα στόχοι της αλδοστερόνης και η διαταραχή αφορά τα επιθηλιακά κανάλια Na^+ (ENaC) των θεμελίων κυττάρων, ενώ στην κληρονομούμενη κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα τύπου I μορφή τα συμπτώματα βελτιώνονται με την ηλικία και η διαταραχή αφορά στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Η θεραπεία περιλαμβάνει αρχικά δίαιτα υψηλή σε Na^+ και επί αποτυχίας πολύ υψηλές δόσεις φθοριούδροκορτιζόνης (1-2 mg/24ωρο). Οι ασθενείς με ψευδοϋποαλδοστερονισμό τύπου II (σύνδρομο Gordon) παρουσιάζονται με υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση, υπέρταση και χαμηλή ή φυσιολογική δραστηριότητα ρενίνης και συγκέντρωση αλδοστερόνης. Η χορήγηση NaCl χειροτερεύει την κλινική εικόνα, ενώ η χορήγηση Na^+ χωρίς Cl^- έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Τόσο η υπέρταση όσο και η υπερκαλιαιμία απαντούν πολύ καλά στα θειαζιδικά διουρητικά. Το σύνδρομο οφείλεται σε διαταραχές των κινασών WNK1 και WNK4. Η WNK4 ελαττώνει φυσιολογικά την έκφραση του ευαίσθητου στις θειαζίδες συµμεταφορέα Na^+/Cl^- (NCC). Επίσης αυξάνει την αποδόμηση των καναλίων K^+ (ROMK) στα θεμέλια κύτταρα. Η μεταλλαγμένη WNK4 χάνει στην πρώτη δράση της φυσιολογικής WNK4 και κερδίζει στη δεύτερη, με συνέπεια την αυξημένη επαναρρόφηση NaCl στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια και την ελαττωμένη απέκκριση K^+ στην φλοιϊκή μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων. Επίσης η μεταλλαγμένη WNK4 αυξάνει την παρακυτταρική απορρόφηση Cl^- , πράγμα που ελαττώνει την ηλεκτρική δυναμικότητα του αυλού παρεμποδίζοντας τη απέκκριση του K^+ αλλά και του H^+ ¹²⁰⁻¹²³. Μεταλλάξεις που αυξάνουν την δραστηριότητα της WNK1, η οποία φυσιολογικά αναστέλλει την WNK4, οδηγούν επίσης στο

σύνδρομο Gordon^{123,124}.

Τέλος υπάρχει και η ΝΣΟ τύπου Ι-υπερκαλιαιμική μορφή. Πρόκειται για σπάνια διαταραχή που οφείλεται σε διαταραχή της απέκκρισης του H^+ με συνέπεια μεταβολική οξέωση με απρόσφορα υψηλό pH ούρων πάνω από 5,3. Συχνά στην διαταραχή αυτή παρατηρείται υποκαλιαιμία καθώς η ελλιπής απέκκριση H^+ απαιτεί η επαναρρόφηση Na^+ να γίνεται σε ανταλλαγή με K^+ . Εντούτοις υπερκαλιαιμία μπορεί να συμβεί όταν η διαταραχή αφορά στην επαναρρόφηση Na^+ από τα άπω σωληνάρια, γεγονός που ελαττώνει την ηλεκτρарνητικότητα του σωληναριακού αυλού ελαττώνοντας την απέκκριση τόσο του H^+ όσο και του K^+ . Αυτό συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς με αποφρακτική νεφροπάθεια ή δρεπανοκυτταρική αναιμία, καταστάσεις που όμως μπορεί να χαρακτηρίζονται και από υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό¹²⁵⁻¹²⁷. Η διάκριση, αν και οι δύο καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν, μπορεί να γίνει με μέτρηση της αλδοστερόνης του ορού ή του pH των ούρων. Η θεραπεία της ΝΣΟ τύπου Ι -υπερκαλιαιμική μορφή περιλαμβάνει δίαιτα φτωχή σε K^+ , χορήγηση αλκαλικών και στην ανάγκη χορήγηση διουρητικού για να αυξηθεί η παροχή Na^+ και H_2O στη φλοιϊκή μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων.

Η διαγνωστική προσέγγιση της υπερκαλιαιμίας αναπαρίσταται συνοπτικά στο σχήμα 3.



Σχήμα 3: Διαφορική διάγνωση της υπερκαλιαιμίας

3. Κλινική εικόνα

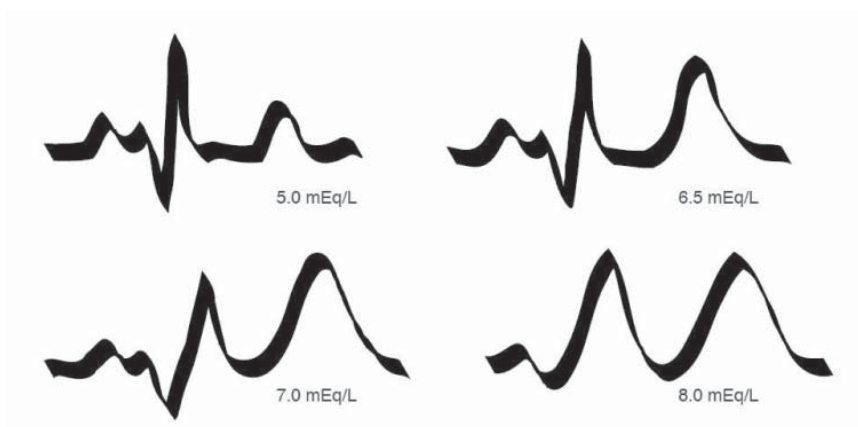
Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του K^+ είναι 120-150 mEq/L. Αντίθετα η εξωκυττάρια είναι πολύ μικρότερη και κυμαίνεται εντός πολύ στενών φυσιολογικών ορίων (3,5-5,0 mEq/L). Η διαφορά στη συγκέντρωση του K^+ εντός και εκτός του κυττάρου είναι αυτή που κυρίως καθορίζει το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης, το οποίο φυσιολογικά είναι περί τα -90 mV με το εσωτερικό της μεμβράνης αρνητικό. Η διατήρηση αυτού του δυναμικού παίζει τεράστιο ρόλο στη λειτουργία των διεγειρόμενων ιστών, δηλαδή του νευρικού και του μυϊκού. Οι διεγειρόμενοι ιστοί ενεργοποιούνται όταν τα κύτταρά τους αποφορτίζονται σταδιακά σε σημείο που η διαφορά δυναμικού της μεμβράνης φτάσει από το επίπεδο του δυναμικού ηρεμίας σ' ένα κρίσιμο σημείο που καλείται δυναμικό ουδού. Στο σημείο αυτό η

αποφόρτιση της μεμβράνης γίνεται απότομα, λόγω της διάνοιξης των δυναμικοεξαρτώμενων καναλιών Na^+ και της αθρόας εισόδου του κατιόντος αυτού στο κύτταρο. Έτσι προκύπτει το λεγόμενο δυναμικό ενέργειας (δράσης). Το γεγονός αυτό συμπίπτει με τη διέγερση του ιστού. Κατόπιν το δυναμικό της μεμβράνης επιστρέφει στο δυναμικό ηρεμίας καθώς τα δυναμικοεξαρτώμενα κανάλια Na^+ κλείνουν και τα δυναμικοεξαρτώμενα κανάλια K^+ ανοίγουν, με αποτέλεσμα την έξοδο του τελευταίου από το κύτταρο (Σχήμα 1). Η υπερκαλιαιμία μεταφέρει το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης πιο κοντά στο δυναμικό ουδού. Θεωρητικά αυτό θα έπρεπε να οδηγήσει σε αυξημένη διεγερσιμότητα των κυττάρων καθώς μικρότερης έντασης ερέθισμα θα αρκούσε για την αποφόρτιση ως το δυναμικό ουδού. Στην πραγματικότητα όμως η παρατεταμένη αποφόρτιση λόγω της υπερκαλιαιμίας οδηγεί σε αδρανοποίηση των δυναμικοεξαρτώμενων καναλιών Na^+ και ελάττωση της διεγερσιμότητας των κυττάρων, οδηγώντας σε παράλυση λόγω αποπόλωσης. Το Ca^{2+} βελτιώνει την κατάσταση αυξάνοντας το δυναμικό ουδού και επιμηκύνοντας την απόστασή του από το αυξημένο λόγω της υπερκαλιαιμίας δυναμικό ηρεμίας^{7,8}.

Οι νευρομυϊκές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν παραισθησίες και μυϊκή αδυναμία των άκρων. Καθώς τα επίπεδα του K^+ αυξάνονται εμφανίζεται ανιούσα χαλαρή παράλυση που μπορεί να οδηγήσει σε τετραπληγία. Κλασικά οι μύες του κορμού και της κεφαλής δεν παραλύουν αν και σπάνια παράλυση των αναπνευστικών μυών μπορεί να συμβεί¹²⁸.

Σ' ότι αφορά την καρδιά, η προκαλούμενη από την υπερκαλιαιμία βραδεία αποπόλωση και ταχεία επαναπόλωση εκδηλώνεται στο ΗΚΓ/φημα με «τυπικά» προοδευτικές μεταβολές που περιλαμβάνουν οξυκόρυφα κύματα T με βράχυνση του διαστήματος QT, κατάσπαση στο τμήματος ST, διεύρυνση του διαστήματος PR, διεύρυνση του διαστήματος QRS, απώλεια

του κύματος r και τέλος την ανάπτυξη μιας ημιτονοειδούς καμπύλης που προμηνύει την έλευση κοιλιακής μαρμαρυγής ή ασυστολίας. Η ανάπτυξη κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι επίσης πιθανή^{129,130} (Σχήμα 4). Επίσης οι ΗΚΓ/φικές μεταβολές της υπερκαλιαιμίας μπορεί να μιμηθούν την εικόνα οξείας καρδιακής ισχαιμίας ή εμφράγματος^{131,132}. Οι μεταβολές στο ΗΚΓ/φημα εμφανίζονται σε χαμηλότερα επίπεδα K^+ (6-7 mEq/L) αν η υπερκαλιαιμία είναι οξεία και σε υψηλότερα επίπεδα αν είναι χρόνια. Γενικά υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ των ΗΚΓ/φικών μεταβολών και της σοβαρότητας της υπερκαλιαιμίας. Σε μία αναδρομική μελέτη 90 περιστατικών μόνο στα 16 διαπιστώθηκαν τα κλασικά οξυκόρυφα T κύματα και τυπικά ευρήματα στο ΗΚΓ/φημα υπήρχαν μόνο σε μία από τις 14 περιπτώσεις που παρουσίασαν καρδιακή αρρυθμία ή ανακοπή. Έτσι η επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του K^+ και όχι το ΗΚΓ/φημα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των ασθενών που αντιμετωπίζονται για υπερκαλιαιμία¹³³. Πάντως η ύπαρξη τυπικών ΗΚΓ/φικών μεταβολών ή/και σοβαρής μυϊκής αδυναμίας ή/και επιπέδων K^+ ορού $>7,5$ mEq/L θεωρούνται απειλητικές για την ζωή και απαιτούν επείγουσα αντιμετώπιση.



Σχήμα 4: ΗΚΓ/κές μεταβολές επί υπερκαλιαιμίας

4. Βιβλιογραφία

1. Kellerman PS, Thornberry JM. Pseudohyperkalemia due to pneumatic tube transport in a leukemic patient. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 746-748.
2. Owens H, Siparsky G, Bajaj L, Hampers LC. Correction of factitious hyperkalemia in hemolyzed specimens. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 872-875.
3. Sevastos N, Theodossiades G, Savvas SP, Tsilidis K, Efstathiou S, Archimandritis AJ. Pseudohyperkalemia in patients with increased cellular components of blood. *Am J Med Sci* 2006; 331: 17-21.
4. Colussi G. Pseudohyperkalemia in leukemias. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 373.
5. Stewart GW, Corral RJ, Fyffe JA, Stockdill G, Strong JA. Familial pseudohyperkalaemia. A new syndrome. *Lancet* 1979; 2: 175-177.
6. Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. *Crit Care Clin* 2002; 18: 273-288, vi.
7. Ganong W. eds. *Review of Medical Physiology*. Seventeenth ed. London: Appleton & Lange; 1995.
8. Berne R, Levy M, eds. *Cardiovascular Physiology*. Fourth ed. St Louis: Mosby; 1981.
9. Kaiser MO, Wiggins KJ, Sturtevant JM, et al. A randomized controlled trial of fludrocortisone for the treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 809-814.
10. Mathialahan T, MacLennan KA, Sandle LN, Verbeke C, Sandle GI. Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J Pathol* 2005; 206: 46-51.

11. Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W. Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. *Physiol Rev* 2005; 85: 319-371.
12. Wang WH. Regulation of ROMK (Kir1.1) channels: new mechanisms and aspects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F14-F19.
13. Satlin LM, Carattino MD, Liu W, Kleyman TR. Regulation of cation transport in the distal nephron by mechanical forces. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F923-F931.
14. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003; 33: 129-137.
15. Morimoto T, Liu W, Woda C, et al. Mechanism underlying flow stimulation of sodium absorption in the mammalian collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F663-F669.
16. Subramanya AR, Yang CL, McCormick JA, Ellison DH. WNK kinases regulate sodium chloride and potassium transport by the aldosterone-sensitive distal nephron. *Kidney Int* 2006; 70: 630-634.
17. O'Reilly M, Marshall E, Macgillivray T, et al. Dietary electrolyte-driven responses in the renal WNK kinase pathway in vivo. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2402-2413.
18. Lazrak A, Liu Z, Huang CL. Antagonistic regulation of ROMK by long and kidney-specific WNK1 isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1615-1620.
19. Cope G, Murthy M, Golbang AP, et al. WNK1 affects surface expression of the ROMK potassium channel independent of WNK4. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1867-1874.
20. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific

statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47: 296-308.

21. Krishna GG, Kapoor SC. Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115: 77-83.

22. Vallon V, Wulff P, Huang DY, et al. Role of Sgk1 in salt and potassium homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R4-R10.

23. Lawson DH. Adverse reactions to potassium chloride. *Q J Med* 1974; 43: 433-440.

24. Wang Q, Domenighetti AA, Pedrazzini T, Burnier M. Potassium supplementation reduces cardiac and renal hypertrophy independent of blood pressure in DOCA/salt mice. *Hypertension* 2005; 46: 547-554.

25. Chang HY, Hu YW, Yue CS, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1289-1296.

26. Illingworth RN, Proudfoot AT. Rapid poisoning with slow-release potassium. *Br Med J* 1980; 281: 485-486.

27. Cheng CJ, Chiu JS, Huang WH, Lin SH. Acute hyperkalemic paralysis in a uremic patient. *J Nephrol* 2005; 18: 630-633.

28. Burrowes JD, Van Houten G. Use of alternative medicine by patients with stage 5 chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 312-325.

29. Gelfand MC, Zarate A, Knepshield JH. Geophagia. A cause of life-threatening hyperkalemia in patients with chronic renal failure. *JAMA* 1975; 234: 738-740.

30. Abu-Hamdan DK, Sondheimer JH, Mahajan SK. Cautopyreio-phagia. Cause of life-threatening hyperkalemia in a patient undergoing

hemodialysis. *Am J Med* 1985; 79: 517-519.

31. Kallen RJ, Rieger CH, Cohen HS, Sutter MA, Ong RT. Near-fatal hyperkalemia due to ingestion of salt substitute by an infant. *JAMA* 1976; 235: 2125-2126.

32. Scanlon JW, Krakaur R. Hyperkalemia following exchange transfusion. *J Pediatr* 1980; 96: 108-110.

33. Simon GE, Bove JR. The potassium load from blood transfusion. *Postgrad Med* 1971; 49: 61-64.

34. Leveen HH, Pasternack HS, Lustrin I, Shapiro RB, Becker E, Helft AE. Hemorrhage and transfusion as the major cause of cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1960; 173: 770-777.

35. Lordon RE, Burton JR. Post-traumatic renal failure in military personnel in Southeast Asia. Experience at Clark USAF hospital, Republic of the Philippines. *Am J Med* 1972; 53: 137-147.

36. Arseneau JC, Bagley CM, Anderson T, Canellos GP. Hyperkalaemia, a sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1973; 1: 10-14.

37. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997; 103: 363-367.

38. Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, King LH, Jr, Kneppshield JH. Death due to overheated dialysate during dialysis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 443-444.

39. Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 438-447.

40. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983; 309: 1414-1419.

41. Carlsson E, Fellenius E, Lundborg P, Svensson L. beta-Adrenoceptor blockers, plasma-potassium, and exercise. *Lancet* 1978; 2: 424-425.
42. Arthur S, Greenberg A. Hyperkalemia associated with intravenous labetalol therapy for acute hypertension in renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 1990; 33: 269-271.
43. Castellino P, Bia MJ, DeFronzo RA. Adrenergic modulation of potassium metabolism in uremia. *Kidney Int* 1990; 37: 793-798.
44. Asplund J, Edhag O, Mogensen L, Nyquist O, Orinius E, Sjogren A. Four cases of massive digitalis poisoning. *Acta Med Scand* 1971; 189: 293-297.
45. Reza MJ, Kovick RB, Shine KI, Pearce ML. Massive intravenous digoxin overdosage. *N Engl J Med* 1974; 291: 777-778.
46. Birch AA, Mitchell GD, Playford GA, Lang CA. Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. *JAMA* 1969; 210: 490-493.
47. Cooperman LH. Succinylcholine-induced hyperkalemia in neuromuscular disease. *JAMA* 1970; 213: 1867-1871.
48. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 339-354.
49. Daut J, Maier-Rudolph W, von Beckerath N, Mehrke G, Gunther K, Goedel-Meinen L. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 1990; 247: 1341-1344.
50. Lindinger MI, Heigenhauser GJ, McKelvie RS, Jones NL. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol* 1992; 262: R126-R136.
51. Ledingham IM, MacVicar S, Watt I, Weston GA. Early resuscitation

after marathon collapse. *Lancet* 1982; 2: 1096-1097.

52. McKechnie JK, Leary WP, Joubert SM. Some electrocardiographic and biochemical changes recorded in marathon runners. *S Afr Med J* 1967; 41: 722-725.

53. Lim M, Linton RA, Wolff CB, Band DM. Propranolol, exercise, and arterial plasma potassium. *Lancet* 1981; 2: 591.

54. Perez GO, Oster JR, Vaamonde CA. Serum potassium concentration in acidemic states. *Nephron* 1981; 27: 233-243.

55. Adrogué HJ, Chap Z, Ishida T, Field JB. Role of the endocrine pancreas in the kalemic response to acute metabolic acidosis in conscious dogs. *J Clin Invest* 1985; 75: 798-808.

56. Graber M. A model of the hyperkalemia produced by metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 436-444.

57. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981; 71: 456-467.

58. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Intern Med* 1978; 89: 632-634.

59. Sonikian M, Metaxaki P, Iliopoulos A, Marioli S, Vlassopoulos D. Long-term management of sevelamer hydrochloride-induced metabolic acidosis aggravation and hyperkalemia in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006; 28: 411-418.

60. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 163-172.

61. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37

cases. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51: 73-94.

62. DeFronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, Hendler R, Tamborlane WV, Felig P. Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism. Studies with somatostatin in normal dogs and in normal and diabetic human beings. *J Clin Invest* 1978; 61: 472-479.

63. Nicolis GL, Kahn T, Sanchez A, Gabrilove JL. Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects. *Arch Intern Med* 1981; 141: 49-53.

64. Moreno M, Murphy C, Goldsmith C. Increase in serum potassium resulting from the administration of hypertonic mannitol and other solutions. *J Lab Clin Med* 1969; 73: 291-298.

65. Montoliu J, Revert L. Lethal hyperkalemia associated with severe hyperglycemia in diabetic patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 4748.

66. Griggs RC, Ptacek LJ. Mutations of sodium channels in periodic paralysis: can they explain the disease and predict treatment? *Neurology* 1999; 52: 1309-1310.

67. Fontaine B, Lapie P, Plassart E, et al. Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int* 1996; 49: 9-18.

68. Clausen T, Wang P, Orskov H, Kristensen O. Hyperkalemic periodic paralysis. Relationships between changes in plasma water, electrolytes, insulin and catecholamines during attacks. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40: 211-220.

69. Wang P, Clausen T. Treatment of attacks in hyperkalaemic familial periodic paralysis by inhalation of salbutamol. *Lancet* 1976; 1: 221-223.

70. Choi MJ, Ziyadeh FN. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 424-426.

71. Schultze RG, Taggart DD, Shapiro H, Pennell JP, Caglar S, Bricker NS. On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50: 1061-1068.
72. Bourgoignie JJ, Kaplan M, Pincus J, Gavellas G, Rabinovitch A. Renal handling of potassium in dogs with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1981; 20: 482-490.
73. Schrier RW, Regal EM. Influence of aldosterone on sodium, water and potassium metabolism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1972; 1: 156-168.
74. Schon DA, Silva P, Hayslett JP. Mechanism of potassium excretion in renal insufficiency. *Am J Physiol* 1974; 227: 1323-1330.
75. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1134-1142.
76. Bilbrey GL, Carter NW, White MG, Schilling JF, Knochel JP. Potassium deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 1973; 4: 423-430.
77. Kahn T, Kaji DM, Nicolis G, Krakoff LR, Stein RM. Factors related to potassium transport in chronic stable renal disease in man. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 661-666.
78. Bonilla S, Goecke IA, Bozzo S, Alvo M, Michea L, Marusic ET. Effect of chronic renal failure on Na,K-ATPase alpha 1 and alpha 2 mRNA transcription in rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1991; 88: 2137-2141.
79. Alvestrand A, Wahren J, Smith D, DeFronzo RA. Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol* 1984; 246: E174-E180.
80. Magner PO, Robinson L, Halperin RM, Zettle R, Halperin ML. The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: a re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 220-224.

81. Anderson HM, Laragh JH. Renal excretion of potassium in normal and sodium depleted dogs. *J Clin Invest* 1958; 37: 323-331.
82. Popovtzer MM, Katz FH, Pinggera WF, Robinette J, Halgrimson CG, Butkus DE. Hyperkalemia in salt-wasting nephropathy. Study of the mechanism. *Arch Intern Med* 1973; 132: 203-208.
83. Chakko SC, Frutche J, Gheorghiade M. Life-threatening hyperkalemia in severe heart failure. *Am Heart J* 1989; 117: 1083-1091.
84. Oster JR, Materson BJ. Renal and electrolyte complications of congestive heart failure and effects of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Intern Med* 1992; 152: 704-710.
85. Haber E, Koerner T, Page LB, Kliman B, Purnode A. Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 1349-1355.
86. Workman RJ, Sussman CR, Burkitt DW, Liddle GW. Circulating levels of angiotensin I measured by radioimmunoassay in hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 847-856.
87. Sealey JE, Laragh JH. Radioimmunoassay of plasma renin activity. *Semin Nucl Med* 1975; 5: 189-202.
88. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2004; 22: 377-381.
89. Gordon RD, Wolfe LK, Island DP, Liddle GW. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J Clin Invest* 1966; 45: 1587-1592.
90. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 495-511.
91. Weinberger MH, Kramer NJ, Grim CE, Petersen LP. The effect of

posture and saline loading on plasma renin activity and aldosterone concentration in pregnant, non-pregnant and estrogen-treated women. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 69-77.

92. Al-Dujaili EA, Edwards CR. The development and application of a direct radioimmunoassay for plasma aldosterone using ^{125}I -labeled ligand-comparison of three methods. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 105-113.

93. Katz FH, Romfh P, Smith JA. Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 125-134.

94. Tuck ML, Dluhy RG, Williams GH. Sequential responses of the renin-angiotensin-aldosterone axis to acute postural change: effect of dietary sodium. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 754-763.

95. Garg LC, Narang N. Effects of aldosterone on NEM-sensitive ATPase in rabbit nephron segments. *Kidney Int* 1988; 34: 13-17.

96. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, Kolner S, Hemken P, Gluck SL. Absence of H^{+} -ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjogren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 264-271.

97. Szyzlmán P, Better OS, Chaimowitz C, Rosler A. Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1976; 294: 361-365.

98. DuBose TD, Jr., Good DW. Chronic hyperkalemia impairs ammonium transport and accumulation in the inner medulla of the rat. *J Clin Invest* 1992; 90: 1443-1449.

99. Kigoshi T, Morimoto S, Uchida K, et al. Unresponsiveness of plasma mineralocorticoids to angiotensin II in diabetic patients with asymp-

tomatic normoreninemic hypoaldosteronism. J Lab Clin Med 1985; 105: 195-200.

100. Campbell WB, Gomez-Sanchez CE, Adams BV, Schmitz JM, Itskovitz HD. Attenuation of angiotensin II- and III-induced aldosterone release by prostaglandin synthesis inhibitors. J Clin Invest 1979; 64: 1552-1557.

101. Clark BA, Brown RS, Epstein FH. Effect of atrial natriuretic peptide on potassium-stimulated aldosterone secretion: potential relevance to hypoaldosteronism in man. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 399-403.

102. Don BR, Schambelan M. Hyperkalemia in acute glomerulonephritis due to transient hyporeninemic hypoaldosteronism. Kidney Int 1990; 38: 1159-1163.

103. Hsueh WA, Carlson EJ, Luetscher JA, Grislis G. Activation and characterization of inactive big renin in plasma of patients with diabetic nephropathy and unusual active renin. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 535-543.

104. Sowers JR, Beck FW, Waters BK, Barrett JD, Welch BG. Studies of renin activation and regulation of aldosterone and 18-hydroxycorticosterone biosynthesis in hyporeninemic hypoaldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 60-67.

105. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. Kidney Int 1980; 17: 118-134.

106. Ruilope LM, Garcia Robles R, Paya C, et al. Effects of long-term treatment with indomethacin on renal function. Hypertension 1986; 8: 677-684.

107. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC. Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. Am J Med 1982; 73: 719-725.

108. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. (1).

N Engl J Med 1987; 316: 1519-1524.

109. Ulick S, Wang JZ, Morton DH. The biochemical phenotypes of two inborn errors in the biosynthesis of aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1415-20.

110. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. Am J Med 1995; 98: 575-586.

111. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Adverse reactions to spironolactone. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. JAMA 1973; 225: 40-43.

112. Alappan R, Perazella MA, Buller GK. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. Ann Intern Med 1996; 124: 316-320.

113. Kleyman TR, Roberts C, Ling BN. A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: inhibition of distal nephron sodium transport. Ann Intern Med 1995; 122: 103-106.

114. Tumlin JA, Sands JM. Nephron segment-specific inhibition of Na⁺/K(+) -ATPase activity by cyclosporin A. Kidney Int 1993; 43: 246-251.

115. Ling BN, Eaton DC. Cyclosporin A inhibits apical secretory K⁺ channels in rabbit cortical collecting tubule principal cells. Kidney Int 1993; 44: 974-984.

116. Kuhnle U, Nielsen MD, Tietze HU, et al. Pseudohypoaldosteronism in eight families: different forms of inheritance are evidence for various genetic defects. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 638-641.

117. Luke RG, Allison ME, Davidson JF, Duguid WP. Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloidosis. Ann Intern Med 1969; 70: 1211-1217.

118. Cogan MC, Arieff AI. Sodium wasting, acidosis and hyperkalemia

induced by methicillin interstitial nephritis. Evidence for selective distal tubular dysfunction. *Am J Med* 1978; 64: 500-507.

119. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castillo G. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. *J Pediatr* 1983; 103: 375-380.

120. Cai H, Cebotaru V, Wang YH, et al. WNK4 kinase regulates surface expression of the human sodium chloride cotransporter in mammalian cells. *Kidney Int* 2006; 69: 2162-2170.

121. Lalioti MD, Zhang J, Volkman HM, et al. Wnk4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule. *Nat Genet* 2006; 38: 1124-1132.

122. Golbang AP, Murthy M, Hamad A, et al. A new kindred with pseudohypoaldosteronism type II and a novel mutation (564D>H) in the acidic motif of the WNK4 gene. *Hypertension* 2005; 46: 295-300.

123. Proctor G, Linas S. Type 2 pseudohypoaldosteronism: new insights into renal potassium, sodium, and chloride handling. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 674-693.

124. Ohta A, Yang SS, Rai T, Chiga M, Sasaki S, Uchida S. Overexpression of human WNK1 increases paracellular chloride permeability and phosphorylation of claudin-4 in MDCKII cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 349: 804-808.

125. Kimura H, Mujais SK. Cortical collecting duct Na-K pump in obstructive nephropathy. *Am J Physiol* 1990; 258: F1320-F1327.

126. Batlle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 1986; 30: 546-554.

127. Batlle D, Itsarayoungyuen K, Arruda JA, Kurtzman NA. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell hemoglobinopa-

thies. Am J Med 1982; 72: 188-192.

128. Bell H, Hayes WL, Vosburgh J. Hyperkalemic Paralysis Due to Adrenal Insufficiency. Arch Intern Med 1965; 115: 418-420.

129. Petrov D, Petrov M. Widening of the QRS complex due to severe hyperkalemia as an acute complication of diabetic ketoacidosis. J Emerg Med 2008; 34: 459-461.

130. Pluijmen MJ, Hersbach FM. Images in cardiovascular medicine. Sine-wave pattern arrhythmia and sudden paralysis that result from severe hyperkalemia. Circulation 2007; 116: e2-4.

131. Sovari AA, Assadi R, Lakshminarayanan B, Kocheril AG. Hyper-acute T wave, the early sign of myocardial infarction. Am J Emerg Med 2007; 25: 859 e1-7.

132. Tatli E, Buyuklu M, Onal B. Electrocardiographic abnormality: hyperkalaemia mimicking isolated acute inferior myocardial infarction. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2008; 9: 210.

133. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 324-330.

Θεραπεία υπερκαλιαιμίας

Αλεξάνδρα Γαβαλά

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α',
Πανεπιστημιακή ΜΕΘ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΚΑΤ»

Κύρια σημεία

- Η υπερκαλιαιμία αποτελεί δυνητικά απειλητική και επικίνδυνη για τη ζωή διαταραχή και είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή, που σχετίζεται με επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες και καρδιοπνευμονική ανακοπή

- Η πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με προδιάθεση ή αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν υπερκαλιαιμία είναι το κλειδί για την πρόληψη, την έγκαιρη αντιμετώπιση και κατά συνέπεια την αποφυγή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων

- Τα κύρια σημεία στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας είναι η προστασία του μυοκαρδίου, η προαγωγή της εισόδου του K^+ στα κύτταρα, η απομάκρυνσή του από τον οργανισμό και η αποφυγή υποτροπής της υπερκαλιαιμίας

- Η αρχική αντιμετώπιση της οξείας και σοβαρής υπερκαλιαιμίας είναι ανεξάρτητη από την αιτία που την προκάλεσε. Η επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει πρωταρχικά μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου από την καρδιοτοξική δράση του K^+ και μέτρα, που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ , προκειμένου να μειωθεί γρήγορα η συγκέντρωσή του στον ορό σε σχετικά ασφαλή επίπεδα, σε συνδυασμό με παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση του ολικού K^+ του οργανισμού

- Μετά τη σταθεροποίηση του ασθενή και την επιτυχή επείγουσα αντιμετώπιση, προτεραιότητα θα πρέπει να δίδεται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας της υπερκαλιαιμίας

- Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτές κατευθυντήριες

οδηγίες για την ολοκληρωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με υπερκαλιαιμία, καθώς υπάρχουν διαφωνίες και θέματα αμφισβήτησης. Εξαίρεση στον κανόνα αυτό αποτελούν οι οδηγίες για την αντιμετώπιση των διαταραχών του K^+ , που έχουν δημοσιευθεί στο πλαίσιο των Ευρωπαϊκών οδηγιών και των οδηγιών της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας για την ΚΑΡΠΑ το έτος 2005. Ωστόσο, ακόμα και οι οδηγίες αυτές παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους

1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές στο ισοζύγιο του K^+ αποτελούν συχνό πρόβλημα στην καθημερινή ιατρική πράξη. Η υπερκαλιαιμία αποτελεί δυνητικά απειλητική και επικίνδυνη για τη ζωή διαταραχή και είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή, που σχετίζεται με επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες και καρδιοπνευμονική ανακοπή⁽¹⁻³⁾.

Παρά το ότι δεν υπάρχει ορισμός γενικής χρήσης και αποδοχής, θεωρείται ότι η υπερκαλιαιμία είναι η διαταραχή κατά την οποία η συγκέντρωση του $[K^+]$ στον ορό είναι μεγαλύτερη από 5,5 mEq/L και συχνά ταξινομείται σε ήπια ($[K^+]=5,5-6$ mEq/L), μέτρια ($[K^+]=6-6,5$ mEq/L) και σοβαρή ($[K^+]>6,5$ mEq/L)^(1, 2).

Η συχνότητα της υπερκαλιαιμίας είναι σχετικά χαμηλή στο γενικό πληθυσμό. Στους νοσηλευόμενους ασθενείς αυτή είναι 1-10% με συνοδό θνητότητα 1%⁽⁴⁾.

Τα αίτια, που ευθύνονται για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας, είναι ποικίλα (όπως νεφρική ανεπάρκεια, φάρμακα, ενδοκρινολογικές διαταραχές κ.ά), ενώ οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που ευθύνονται για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας είναι η αυξημένη πρόσληψη K^+ , η έξοδος του από τα κύτταρα και η μειωμένη απέκκριση K^+ από τους νεφρούς⁽¹⁾. Συνήθως, οφείλεται σε μετακίνηση του K^+ από τον ενδοκυττάριο στον

εξωκυττάριο χώρο και σε μειωμένη νεφρική απέκκριση του K^+ , εξαιτίας νεφρικής ανεπάρκειας ή φαρμάκων, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις η αιτιολογία της υπερκαλιαιμίας είναι πολυπαραγοντική^(2,4).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, κόπωση, παράλυση, παραισθησία και μείωση των τενόντιων αντανάκλαστικών, διάταση του εντέρου και παραλυτικό ειλεό. Ωστόσο, η πρώτη εκδήλωση υπερκαλιαιμίας μπορεί να είναι η εμφάνιση ΗΚΓ/φικών διαταραχών, καρδιακή αρρυθμία, καρδιοπνευμονική ανακοπή ή και αιφνίδιος θάνατος^(1,2). Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν ΗΚΓ/φικές διαταραχές, όταν η $[K^+]$ στο αίμα είναι μεγαλύτερη από 6,7 mEq/L. Οι ΗΚΓ/φικές αλλοιώσεις εμφανίζουν αδρή μόνο συσχέτιση με τις τιμές της $[K^+]$ στον ορό του αίματος, αλλά έχουν μεγάλη κλινική σημασία, διότι αντανακλούν την τοξική επίδραση της υπερκαλιαιμίας στην καρδιακή αγωγιμότητα^(1,2,4).

Η αιτιολογική διάγνωση στις περισσότερες περιπτώσεις τίθεται εύκολα με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. Θα πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο της ψευδοϋπερκαλιαιμίας, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις σοβαρής υπερκαλιαιμίας, που δε συνάδει με την κλινική εικόνα του ασθενή, στη συνέχεια θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μετακίνησης του K^+ εξωκυτάρια (εκτίμηση οξεοβασικής ισορροπίας, φάρμακα, κυτταρική καταστροφή, έλλειψη ινσουλίνης), ενώ η μέτρηση της $[K^+]$ στα ούρα βοηθά στη διαφορική διάγνωση της νεφρικής και εξωνεφρικής αιτιολογίας της υπερκαλιαιμίας⁽⁴⁾.

Η ολοκληρωμένη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της διαταραχής καθ' εαυτής και των επιπλοκών της, την αιτιολογική αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (με ανάλογη ειδική θεραπεία όπου χρειάζεται), καθώς και τη λήψη προληπτικών μέτρων για την αποφυγή υποτροπής. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες για την ολοκληρωμένη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με υπερκαλιαιμία⁽¹⁾.

Στο κείμενο που ακολουθεί περιγράφονται τα κύρια θεραπευτικά μέτρα για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας καθ' εαυτής και παρουσιάζονται οι αντίστοιχες οδηγίες, που έχουν δημοσιευθεί το 2005 στο πλαίσιο των Ευρωπαϊκών οδηγιών για την Καρδιοπνευμονική Αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ), καθώς και τα γενικά προληπτικά μέτρα για την αποφυγή υποτροπής.

2. Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας

Η αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας εξαρτάται από τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της διαταραχής, από την εμφάνιση ή όχι ΗΚΓ/φικών διαταραχών, από την κλινική κατάσταση του ασθενή και από την αιτία που την προκάλεσε.

Ερωτήματα- κλειδιά, που καλείται να απαντήσει ο κλινικός για την κατάλληλη και έγκαιρη αντιμετώπιση των ασθενών με υπερκαλιαιμία είναι:

- α) Πρόκειται για αληθή υπερκαλιαιμία;
- β) Πόσο σοβαρή είναι η διαταραχή;
- γ) Χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση;
- δ) Γιατί ο ασθενής εμφανίζει υπερκαλιαιμία;

Στους ασθενείς θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ/φημα, να γίνεται λήψη αερίων αίματος, γενικός αιματολογικός έλεγχος και τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του K^+ στον ορό του αίματος.

Επιπρόσθετα, σ' όλους τους ασθενείς θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση K^+ (εντερική ή παρεντερική) και να περιορίζεται τουλάχιστον ή να διακόπτεται η χορήγηση φαρμάκων, που προκαλούν υπερκαλιαιμία (λ.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά).

Γενικά, η αρχική αντιμετώπιση της οξείας και σοβαρής υπερκαλιαιμίας είναι ανεξάρτητη από την αιτία που την προκάλεσε. Μετά τη σταθεροποίηση του ασθενή και την επιτυχή επείγουσα αντιμετώπιση, προτεραιότητα θα πρέπει να δίδεται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας της⁽⁵⁾.

2.1. Ενδείξεις επείγουσας αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας

Για την ορθή εκτίμηση της ανάγκης επείγουσας αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας θα πρέπει να τονιστούν τα ακόλουθα⁽⁵⁾:

α) οι ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις της υπερκαλιαιμίας είναι ανάλογες τόσο της απόλυτης τιμής της $[K^+]$ στο αίμα, όσο και της ταχύτητας αύξησης αυτής,

β) τυχόν συνυπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές είναι δυνατόν να περιορίζουν (λ.χ. αλκαλαιμία, υπερνατριαιμία, υπερασβεστιαίμια) ή να επιδεινώνουν (λ.χ. οξυαιμία, υπονατριαιμία, υπασβεστιαίμια) τις ηλεκτροφυσιολογικές συνέπειες της υπερκαλιαιμίας,

γ) παρά το ότι οι ΗΚΓ/φικές εκδηλώσεις της υπερκαλιαιμίας είναι γενικά προοδευτικές και ανάλογες της $[K^+]$ στο αίμα, είναι δυνατό η πρώτη εκδήλωση να είναι κοιλιακή μαρμαρυγή, ενώ αντιστρόφως δεν είναι σπάνιο, εξαιρετικά σοβαρή υπερκαλιαιμία να συνοδεύεται από φυσιολογικό ΗΚΓ/φημα (αναφέρεται ότι περίπου 50% των ασθενών με $[K^+]$ στο αίμα $>6,0$ mEq/L έχουν φυσιολογικό ΗΚΓ/φημα).

Κατά συνέπεια γίνεται κατανοητό ότι ούτε η απόλυτη τιμή της $[K^+]$ στο αίμα, ούτε το ΗΚΓ/φημα από μόνα τους αποτελούν επαρκείς δείκτες για την επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας. Παρόλα αυτά, η επιλογή της επείγουσας ή όχι αντιμετώπισης των ασθενών με υπερκαλιαιμία βασίζεται κυρίως σ' αυτές τις δύο παραμέτρους, καθώς αφενός η υπερκαλιαιμία είναι δυνητικά και απρόβλεπτα θανατηφόρος και αφετέρου η θεραπεία της οξείας υπερκαλιαιμίας είναι ασφαλής (όταν εφαρμόζεται κατάλληλα).

Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν ΗΚΓ/φικές διαταραχές, όταν η $[K^+]$ στο αίμα είναι μεγαλύτερη από 6,7 mEq/L, η υπερκαλιαιμία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επειγόντως όταν η $[K^+]$ στο αίμα είναι μεγαλύτερη από 6,5 mEq/L ή όταν υπάρχουν ΗΚΓ/φικές διαταραχές απότοκες της υπερκαλιαιμίας, ανεξάρτητα από την $[K^+]$ στο αίμα. Επίσης,

η ταχεία αύξηση της $[K^+]$ στον ορό του αίματος, η παρουσία διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας και η παρουσία σημαντικής μεταβολικής οξέωσης θα πρέπει να σημάνουν το συναγερμό για επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας⁽⁶⁾.

Από τη στιγμή που θα τεθεί η κλινική υπόνοια υπερκαλιαιμίας, όπως σε παρουσία ΗΚΓ/φικών μεταβολών, θα πρέπει να αρχίζει θεραπεία διάσωσης δίχως καθυστέρηση εν αναμονή των αποτελεσμάτων.

Τα κύρια σημεία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας^(2,3,5) είναι:

- α) η προστασία του μυοκαρδίου με παράγοντες, που ανταγωνίζονται την καρδιοτοξική δράση του K^+ ,
- β) η προαγωγή της εισόδου του K^+ στα κύτταρα,
- γ) η απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό
- δ) η παρακολούθηση των επιπέδων του K^+ στον ορό του αίματος για την έγκαιρη αναγνώριση της υποτροπής της υπερκαλιαιμίας,
- ε) η αποφυγή της υποτροπής της υπερκαλιαιμίας.

2.2. Μέτρα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας

Τα φάρμακα, που είναι διαθέσιμα για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, παραμένουν τα ίδια εδώ και 10ετίες⁽¹⁾. Παρά την εκτεταμένη έρευνα για την αποτελεσματικότητά τους, παρατηρείται μεγάλη διακύμανση στη χρήση τους στην κλινική πράξη⁽¹⁾. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα συνήθη φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, οι συνήθεις δόσεις, ο χρόνος έναρξης και η διάρκεια της δράσης τους, καθώς και ο μηχανισμός, που δρουν.

Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται συνδυασμός θεραπευτικών μέτρων για τον επαρκή έλεγχο της υπερκαλιαιμίας, ενώ επιπρόσθετα, ορισμένοι θεραπευτικοί παράγοντες δεν είναι αποτελεσματικοί όταν

χορηγούνται ως μονοθεραπεία^(2,6).

Η επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει πρωταρχικά μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου από την καρδιοτοξική δράση του K^+ και μέτρα που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ , προκειμένου να μειωθεί γρήγορα η $[K^+]$ στον ορό του αίματος σε σχετικά ασφαλή επίπεδα, σε συνδυασμό με παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση του ολικού K^+ του οργανισμού^(2,6).

Σε ασθενείς με ήπια υπερκαλιαιμία, που δεν χρήζουν επείγουσας αντιμετώπισης, συνήθως δεν απαιτείται παρά μόνο η λήψη μέτρων, με στόχο τη μείωση του ολικού K^+ στον οργανισμό και η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας^(2,6).

α) Μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου: Πρόκειται για τη χορήγηση φάρμακων, που ανταγωνίζονται την καρδιοτοξική δράση του K^+ και σταθεροποιούν την κυτταρική μεμβράνη. Διαθέτουν γρήγορη έναρξη δράσης, αλλά θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν μειώνουν την $[K^+]$ στον ορό του αίματος⁽¹⁻⁷⁾.

Άλατα ασβεστίου⁽¹⁻⁷⁾. Το ασβέστιο ανταγωνίζεται απευθείας την καρδιοτοξική δράση του K^+ , δίχως να επιδρά στη $[K^+]$ στο αίμα και η δράση αυτή παρατηρείται ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου. Η χορήγησή του συστήνεται σ' όλες τις περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας με συνοδές ΗΚΓ/φικές διαταραχές, αρρυθμία ή καρδιακή ανακοπή. Η συνήθης δόση ασβεστίου είναι 500-1000 mg (5-10 ml διαλύματος 10%), που χορηγείται ενδοφλέβια (ΕΦ) με ταυτόχρονη ΗΚΓ/φική παρακολούθηση του ασθενή, ενώ επί μη ανταποκρίσεως (εξομάλυνση του ΗΚΓ/ματος) μπορεί να χορηγηθεί μία επαναληπτική δόση. Επίσης, ορισμένοι συνιστούν την προφυλακτική χρήση τους σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία χωρίς ΗΚΓ/φικές διαταραχές, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών (λ.χ. ασθενείς με ταχεία αύξηση της $[K^+]$ στον ορό του αίματος

ή συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές).

Παρά το ότι δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα της ΕΦ χορήγησης αλάτων ασβεστίου στην επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, ο ρόλος τους δεν αμφισβητείται, ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα. Τα άλατα ασβεστίου χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας για περισσότερα από 100 χρόνια.

Για παρεντερική χορήγηση ασβεστίου είναι διαθέσιμα τα άλατα του γλυκονικού και του χλωριούχου Ca^{2+} , σε διάλυμα 10%. Το διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου 10% περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα ασβεστίου (6,8 mmol σε 10 ml) συγκριτικά με το γλυκονικό (2,2 mmol σε 10 ml) και διαθέτει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα (καθώς το γλυκονικό μεταβολίζεται από το ήπαρ), αλλά είναι πιθανότερο να προκαλέσει ιστική νέκρωση, σε περίπτωση εξαγγείωσης. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της παρεντερικής χορήγησης αλάτων ασβεστίου είναι η βραδυκαρδία και οι αρρυθμίες.

Από αρκετούς θεωρείται προτιμότερη η χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία, δίχως καρδιακή ανακοπή, αλλά υπενθυμίζεται ότι μεγαλύτερη δόση πιθανά να είναι απαραίτητη για την άρση της καρδιοτοξικής δράσης της υπερκαλιαιμίας.

Κατά την ΕΦ χορήγηση ασβεστίου χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα (ιδιαίτερα σ' όσους υπάρχει υποψία τοξικού δακτυλιδισμού), διότι μπορεί να προκληθεί καρδιακή ανακοπή. Παρά το ότι δεν υπάρχει σχετική σύσταση στις Ευρωπαϊκές οδηγίες της ΚΑΡΠΑ, ορισμένοι συνιστούν τη χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου σε βραδεία έγχυση (εντός 30 λεπτών) και εντατική παρακολούθηση των ασθενών με υπερκαλιαιμία, που λαμβάνουν δακτυλίτιδα, καθώς το ασβέστιο αυξάνει τον κίνδυνο τοξικότητας από τη δακτυλίτιδα^(1,4-6).

Άλλη εναλλακτική προσέγγιση, που προτείνεται για ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα, είναι η χορήγηση Mg^{2+} αντί του Ca^{2+} ⁽⁶⁾.

Επίσης, έχουν αναφερθεί περιστατικά, όπου επήλθε βελτίωση των ΗΚΓ/φικών διαταραχών μόνο μετά από χορήγηση αντισωμάτων δακτυλίτιδας (Digibind). Σε περιπτώσεις τοξικού δακτυλιδισμού με υπερκαλιαιμία, που δεν ανταποκρίνεται στα λοιπά θεραπευτικά μέτρα, απαιτείται η εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντισωμάτων δακτυλίτιδας.

Υπέρτονο διάλυμα NaCl. Σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία και συνυπάρχουσα υπονατριαιμία, η ΕΦ χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl (3%) ανταγωνίζεται, όπως το Ca^{2+} , την καρδιοτοξική δράση του K^+ και γι' αυτό συστήνεται από ορισμένους η χορήγησή του στους ασθενείς αυτούς ⁽⁴⁾.

β) Μέτρα για την προώθηση της μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια: Πρόκειται για φαρμακευτικούς παράγοντες, που προκαλούν προσωρινή ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ . Διαθέτουν γρήγορη έναρξη δράσης, μειώνουν προσωρινά τη $[\text{K}^+]$ στον ορό, αλλά δεν μειώνουν το ολικό K^+ του οργανισμού⁽¹⁻⁷⁾.

Ινσουλίνη-γλυκόζη⁽¹⁻⁷⁾. Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ινσουλίνης και γλυκόζης στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας. Η επίδραση της ινσουλίνης στα επίπεδα του K^+ στο αίμα είναι δόσοεξαρτώμενη. Προκαλεί μείωση της $[\text{K}^+]$ στον ορό του αίματος κατά περίπου 0,65-1 mEq/L μέσα σε 60 λεπτά.

Η συγχορήγηση γλυκόζης (με την ινσουλίνη) δεν συστήνεται σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία, καθώς σ' αυτούς, η υπεργλυκαιμία δυνατόν να είναι η αιτία της υπερκαλιαιμίας^(1,4,5).

Από την άλλη, δε συστήνεται η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος γλυκόζης δίχως τη χορήγηση ινσουλίνης σε μη διαβητικούς ασθενείς, για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, διότι αφενός θεωρείται απίθανο η αύξηση της ενδογενούς ινσουλίνης να είναι επαρκής και αφετέρου, διότι η αύξηση της τονικότητας, που θα προκληθεί, είναι δυνατό να επιδεινώσει

παραπέρα την υπερκαλιαιμία^(1,4,5).

Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης του συνδυασμού ινσουλίνης/γλυκόζης είναι η ανάπτυξη υπογλυκαιμίας, που μπορεί να εκδηλωθεί καθυστερημένα (30-60 λεπτά μετά τη χορήγηση), ιδιαίτερα εάν χορηγηθούν λιγότερα από 25-30 gr γλυκόζης.

Οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές⁽¹⁻⁷⁾ έχουν ευρέως μελετηθεί στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας και είναι αποτελεσματικοί τόσο μετά ΕΦ χορήγηση, όσο και όταν χορηγούνται διανεφελοποίησης. Η σαλβουταμόλη προκαλεί μείωση της $[K^+]$ στον ορό κατά περίπου 0,87-1,4 mEq/L μετά από ΕΦ χορήγηση και κατά 0,53-0,98 mEq/L όταν χορηγείται με νεφελοποίηση, αλλά η δράση της είναι δοσοεξαρτώμενη (μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα μετά από χορήγηση 20 mg σαλβουταμόλης με νεφελοποίηση συγκριτικά με 10 mg).

Οι ασθενείς, που λαμβάνουν αγωγή με μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές είναι απίθανο να ωφεληθούν. Επιπρόσθετα, περισσότεροι από 40% των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) δεν ανταποκρίνονται στη σαλβουταμόλη, γι' αυτό στην επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας θα πρέπει πάντοτε να συγχρηγείται με τους άλλους παράγοντες (που προάγουν την είσοδο του K^+ στα κύτταρα), ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΝΑ. Σε ασθενείς με ταχυαρρυθμία χρειάζεται προσοχή, καθώς η σαλβουταμόλη είναι δυνατό να την επιδεινώσει.

Τα δεδομένα για την ΕΦ χορήγηση HCO_3^- ⁽¹⁻⁷⁾ (συνήθης δόση 50 mEq HCO_3^-) στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας είναι περιορισμένα και αμφιλεγόμενα. Τα HCO_3^- δε μειώνουν την $[K^+]$ στον ορό απουσία οξέωσης και επιπρόσθετα, δεν θεωρούνται αποτελεσματικά, παρά μόνο όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλα μέτρα, που προάγουν την είσοδο του K^+ στα κύτταρα. Γενικά, η χρήση τους φαίνεται να περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις που συνυπάρχει μεταβολική οξέωση.

Δεν θα πρέπει να χορηγούνται από την ίδια φλεβική γραμμή

(κοινό αυλό) με τα άλατα Ca^{2+} , ώστε να αποφεύγεται ο σχηματισμός κρυστάλλων ανθρακικού Ca^{2+} . Ανεπιθύμητες ενέργειες των HCO_3^- είναι η υπερνατριαιμία, το πνευμονικό οίδημα από υπερφόρτωση με Na^+ (ιδιαίτερα εάν χορηγηθούν σε μεγάλες δόσεις) και η τετανία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα υπασβεστιαίμία.

Η αδρεναλίνη θα πρέπει να είναι το πρώτο φάρμακο, που θα χορηγηθεί σε ασθενείς με ανακοπή και υπερκαλιαιμία (σύμφωνα με τον αλγόριθμο της προχωρημένης ΚΑΡΠΑ), καθώς αποτελεί ισχυρό συμπαθητικομιμητικό παράγοντα (με α - και β -δράση), που μειώνει τη $[\text{K}^+]$ στον ορό, προκαλώντας μετακίνηση του K^+ ενδοκυττάρια⁽¹⁾.

γ) Μέτρα που αυξάνουν την απομάκρυνση/αποβολή του K^+ από τον οργανισμό. Αφορούν σε παρεμβάσεις που προάγουν την αποβολή του K^+ από την νεφρική ή τη γαστρεντερική οδό και *μειώνουν τόσο τα επίπεδα του K^+ στον ορό του αίματος, όσο και τα επίπεδα του ολικού K^+ στον οργανισμό*⁽¹⁻⁷⁾.

Χορήγηση υγρών⁽¹⁻⁷⁾. Παρότι δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα, που να υποστηρίζουν την αποκατάσταση του ελλείμματος υγρών, συνιστάται η ΕΦ χορήγηση NaCl 0,9%, εφόσον υπάρχουν ενδείξεις υπογκαιμίας, με στόχο τη βελτίωση της νεφρικής αιμάτωσης και την προαγωγή της αποβολής K^+ διά των ούρων.

Διουρητικά⁽¹⁻⁷⁾. Η θεωρητική βάση της χορήγησης διουρητικών για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας είναι ότι προάγουν την αποβολή του K^+ με την αύξηση της διούρησης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες, που να υποστηρίζουν τη χρήση τους στην υπερκαλιαιμία. Τα διουρητικά της αγκύλης, μόνα ή σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά, προάγουν την καλιούρηση, αλλά χρειάζεται προσοχή, διότι προκαλούν συστολή του ενδαγγειακού όγκου.

Ιοντανταλλακτικές ρητίνες (όπως το ασβεστούχο πολυστυρένιο ή το νατριούχο πολυστυρένιο)⁽¹⁻⁷⁾ παρουσιάζουν καθυστερημένη δράση και ως

εκ τούτου δεν είναι άμεσα αποτελεσματικές στην επείγουσα υπερκαλιαιμία. Κάθε 1 gr ρητίνης δεσμεύει περίπου 0,65 mEq K^+ in vivo. Γενικά, ωστόσο η επίδραση των ρητινών ποικίλλει και είναι απρόβλεπτη. Η από του στόματος χορήγηση είναι πιο αποτελεσματική, αλλά βραδύτερη. Επειδή προκαλούν δυσκοιλιότητα, συγχωρηγούνται με ωσμωτικά καθαρτικά (όπως λακτουλόζη και σορβιτόλη), που είναι γνωστό ότι προκαλούν υποκαλιαιμία. Κατά συνέπεια, δεν είναι ξεκάθαρο ποιος από τους δύο φαρμακευτικούς παράγοντες είναι υπεύθυνος για τη μείωση των επιπέδων του K^+ στο αίμα. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες των ρητινών είναι η δυσκοιλιότητα και η νέκρωση του εντέρου (αναφερόμενη συχνότητα 0,27-1,8%).

Η αιμοκάθαρση⁽¹⁻⁷⁾ αποτελεί την πιο αξιόπιστη και αποτελεσματική μέθοδο για την αποβολή K^+ από τον οργανισμό. Με την αιμοκάθαρση αποβάλλονται περίπου 25-40 mEq/ώρα K^+ , προκαλώντας μείωση της $[K^+]$ στο αίμα κατά 1-1,5 mEq/L/ώρα (συνήθως προκαλεί μείωση της $[K^+]$ στο αίμα κατά 1 mEq/L στα πρώτα 60 λεπτά θεραπείας, που ακολουθείται από μείωση της $[K^+]$ στο αίμα κατά 1 mEq/L εντός των επόμενων 2 ωρών). Η αποτελεσματικότητά της μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση διαλύματος κάθαρσης χαμηλής περιεκτικότητας σε K^+ , με υψηλή παροχή αίματος ή με χρήση διαλύματος υψηλής περιεκτικότητας σε HCO_3^- .

Σύμφωνα με τις οδηγίες, που εμπεριέχονται στις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΑΡΠΑ του 2005, η αιμοκάθαρση ενδείκνυται πρώιμα όταν:

- α) η υπερκαλιαιμία σχετίζεται με εγκατεστημένη ΧΝΑ
- β) η υπερκαλιαιμία σχετίζεται με ολιγουρική ΟΝΑ (<400 ml/24ωρο)
- γ) υπάρχει εκτεταμένη ιστική καταστροφή.

Η αιμοκάθαρση επίσης έχει ένδειξη στις περιπτώσεις, που η υπερκαλιαιμία είναι ανθεκτική και δεν ανταποκρίνεται στα λοιπά θεραπευτικά μέτρα. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι συχνά η υπερκαλιαιμία υποτροπιάζει μετά την αρχική θεραπεία-συνεδρία αιμοκάθαρσης, εφόσον παραμένει η

υποκείμενη αιτία (περίπου 35% του αποτελέσματος, που είχε επιτευχθεί στη μείωση της $[K^+]$ στον ορό του αίματος καταργείται 1 μόλις ώρα μετά τη συνεδρία και περίπου 70% μετά 6 ώρες).

Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς είναι προτιμότερη η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση, καθώς επηρεάζει λιγότερο την καρδιακή παροχή συγκριτικά με τη διαλείπουσα αιμοκάθαρση. Επίσης, η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση, αλλά με μικρότερη αποτελεσματικότητα.

Αν και η εμπειρία σχετικά με το ρόλο της αιμοκάθαρσης στο πλαίσιο της ΚΑΡΠΑ (κατόπιν ανακοπής, λόγω υπερκαλιαιμίας) είναι περιορισμένη και παρά το ότι υπάρχει η γενική αντίληψη ότι δεν θα είναι επιτυχής, καθώς το αίμα θα πήξει στο εξωσωματικό κύκλωμα που χρησιμοποιείται (λόγω της ανεπαρκούς πίεσης του αίματος), τελευταία υπάρχουν δεδομένα, που δείχνουν το αντίθετο. Τις τελευταίες 10ετίες, υπάρχουν αρκετές ανακοινώσεις για ασθενείς με ανακοπή, λόγω υπερκαλιαιμίας, που δείχνουν ότι ο συνδυασμός ΚΑΡΠΑ και διαφόρων τεχνικών κάθαρσης (αιμοκάθαρση, φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση και αιμοδιαδιήθηση, ακόμα και περιτοναϊκή διάλυση) ήταν επιτυχής, ακόμα και μετά από παρατεταμένη ΚΑΡΠΑ δίχως νευρολογικές συνέπειες για τους ασθενείς⁽¹⁾.

Γενικά, θα πρέπει να τονιστεί ότι, όταν η υπερκαλιαιμία προκαλεί ανακοπή, οι προσπάθειες ΚΑΡΠΑ δεν πρέπει να διακόπτονται μέχρι να ελεγχθεί η $[K^+]$ στον ορό του αίματος⁽¹⁾.

Θεραπευτικό Μέτρο	Δόση & Οδός χορήγησης	Έναρξη δράσης (λεπτά)	Διάρκεια δράσης (ώρες)	Μηχανισμός δράσης
Χλωριούχο Ca^{2+} 10%	10 ml ΕΦ	1-3	0,5-1	Ανταγωνισμός καρδιοτοξικότητας
Γλυκονικό Ca^{2+} 10%	10-20 ml ΕΦ	1-3	0,5-1	Ανταγωνισμός καρδιοτοξικότητας
Υπέρτονο διάλυμα NaCl 3%	50 ml ΕΦ	Άμεση ή εντός λεπτών	Άγνωστη	Ανταγωνισμός καρδιοτοξικότητας σε συνυπάρχουσα υπονατριαιμία
Ινσουλίνη-Γλυκόζη	10 IU ινσουλίνης ταχείας δράσης & 50 gr γλυκόζης ΕΦ	15-30	4-6 (μέγιστη σε 0,5-1)	Ενδοκυττάρια μετακίνηση K^+
Σαλβουταμόλη	0,5 mg ΕΦ ή 10-20 mg με νεφελοποίηση	15-30	4-6	Ενδοκυττάρια μετακίνηση K^+
Διττανθρακικά	50-100 mEq ΕΦ ή 1 mEq/kgBΣ	15-30	2-6	Αύξηση του pH αίματος-Ενδοκυττάρια μετακίνηση K^+
Φουροσεμίδη	20-40 mg ή 1 mg/kgBΣ	5-15	4-6	Νεφρική αποβολή K^+
Ασβεστούχο Πολυστυρένιο	15-30 gr σε 50-100 ml σορβιτόλης 20% από το στόμα ή με υποκλυσμό	60-180	4-6	Αποβολή K^+ διαμέσου ΓΕΣ
Αιμοκάθαρση		Άμεση	Ποικίλλει	Νεφρική αποβολή K^+

Πίνακας 1: Περίληψη των θεραπευτικών μέτρων για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας^(1,2,4,6,7) (ΕΦ=ενδοφλέβια, ΒΣ=Βάρους σώματος, ΓΕΣ=Γαστρεντερικό σύστημα)

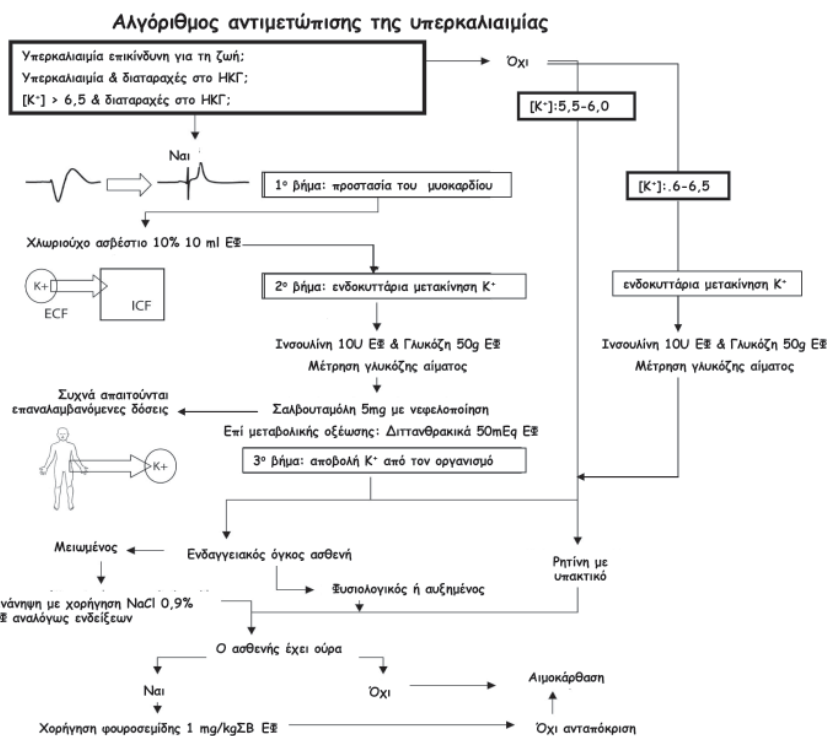
3. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας

Η πρώτη συστηματική ανασκόπηση για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας δημοσιεύτηκε μόλις το 2005⁽⁸⁾. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνονται στις Ευρωπαϊκές οδηγίες της ΚΑΡΠΑ (στο κεφάλαιο της αντιμετώπισης των απειλητικών για τη ζωή ηλεκτρολυτικών διαταραχών), που δημοσιεύτηκαν το 2005 και διακρίνονται στις οδηγίες για ασθενείς που παρουσιάζουν υπερκαλιαιμία με και χωρίς καρδιοπνευμονική ανακοπή⁽²⁾. Ανάλογες οδηγίες περιλαμβάνονται στις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας για την ΚΑΡΠΑ του 2005⁽³⁾. Ωστόσο, οι οδηγίες αυτές παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις σε σχέση με τις αντίστοιχες Ευρωπαϊκές, αλλά και υπολείπονται σε σχέση με την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας.

3.1. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας: Ευρωπαϊκές Οδηγίες για την ΚΑΡΠΑ 2005⁽²⁾

3.1.1. Υπερκαλιαιμία ΔΙΧΩΣ καρδιοπνευμονική ανακοπή (Εικόνα 1)

Συστήνεται η εκτίμηση της αιμοδυναμικής κατάστασης και του ενδαγγειακού όγκου και επί υπογκαιμίας, η χορήγηση υγρών, ώστε να προαχθεί η αποβολή K^+ με τη διούρηση.



Εικόνα 1: Προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας ΔΙΧΩΣ Καρδιοπνευμονική Ανακοπή, με βάση τις Ευρωπαϊκές οδηγίες της ΚΑΡΠΑ 2005 (από βιβλιογραφική αναφορά 4 κατόπιν τροποποίησης). [K]: συγκέντρωση του K⁺ στον ορό

α) [K⁺] ορού αίματος: 5,5-6 mEq/L ΔΙΧΩΣ ΗΚΓ/φικές διαταραχές

Όταν η υπερκαλιαιμία είναι ήπια και ο ασθενής δεν παρουσιάζει διαταραχές στο ΗΚΓ/φημα θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την απομάκρυνση του K⁺ από τον οργανισμό:

Ιοντανταλλακτικές ρητίνες, όπως το ασβεστούχο πολυστυρένιο (calcium resonium) (15-30 gr) ή το νατρίουχο πολυστυρένιο (sodium

polystyrene: Kayexalate, 15-30 gr) σε 50-100 ml σορβιτόλης 20% είτε από το στόμα, είτε δια υποκλυσμού (έναρξη δράσης σε 1-3 ώρες με μέγιστη δράση στις 6 ώρες).

Διουρητικά, όπως φουροσεμίδη 1 mg/kgΣΒ σε βραδεία ΕΦ έγχυση (έναρξη δράσης με την έναρξη της διούρησης).

Αιμοκάθαρση. Αποτελεί τον πιο αποτελεσματικό τρόπο για την αποβολή K^+ από τον οργανισμό με άμεση έναρξη δράσης (ανά 1 ώρα αποβάλλονται 25-30 mEq K^+). Είναι αποτελεσματικότερη από την περιτοναϊκή κάθαρση.

β) [K^+] ορού αίματος 6-6,5 mEq/L ΔΙΧΩΣ ΗΚΓ/φικές διαταραχές

Όταν η υπερκαλιαιμία είναι μέτρια και ο ασθενής δεν παρουσιάζει διαταραχές στο ΗΚΓ/φημα θα πρέπει να λαμβάνονται *μέτρα για την προαγωγή της μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια, σε συνδυασμό με μέτρα για την απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό* (όπως πιο πάνω). Το μέτρο, που συνιστάται για την προαγωγή της μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια στη μέτρια υπερκαλιαιμία είναι:

Γλυκόζη/ινσουλίνη. Συγκεκριμένα θα πρέπει να χορηγούνται ΕΦ 10 IU ινσουλίνης ταχείας δράσης και 50 gr γλυκόζης σε 15-30 λεπτά (έναρξη δράσης σε 15-30 λεπτά με μέγιστη δράση σε 30-60 λεπτά). Σ' αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η παρακολούθηση του σακχάρου του αίματος για την αποφυγή υπογλυκαιμίας.

γ) [K^+] ορού αίματος $\geq 6,5$ mEq/L ΔΙΧΩΣ ΗΚΓ/φικές διαταραχές

Όταν η υπερκαλιαιμία είναι σοβαρή, αλλά ο ασθενής δεν παρουσιάζει διαταραχές στο ΗΚΓ/φημα θα πρέπει να λαμβάνονται *πολλαπλά μέτρα*

για την προαγωγή της μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια, σε συνδυασμό με μέτρα για την απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό (βλ. πιο πάνω). Τα μέτρα, που συνιστώνται για την προαγωγή της μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια στη σοβαρή υπερκαλιαιμία, είναι:

Γλυκόζη/ινσουλίνη (βλ. πιο πάνω).

Σαλβουταμόλη. Χορηγούνται 5 mg σαλβουταμόλης με νεφελοποίηση, ωστόσο δυνατόν να απαιτούνται αρκετές δόσεις (έναρξη δράσης σε 15-30 λεπτά).

Διττανθρακικά. Χορηγούνται 50 mEq HCO_3^- ΕΦ σε 5 λεπτά, εάν συνυπάρχει μεταβολική οξέωση (έναρξη δράσης σε 15-30 λεπτά). Τα HCO_3^- ως μεμονωμένο μέτρο είναι λιγότερο αποτελεσματικά συγκριτικά με το συνδυασμό γλυκόζης/ινσουλίνης ή συγκριτικά με τη νεφελοποιημένη σαλβουταμόλη, γι' αυτό και είναι καλύτερο να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό αυτά τα φάρμακα.

δ) $[K^+]$ ορού αίματος $\geq 6,5$ mEq/L ΜΕ ΗΚΓ/φικές διαταραχές

Σε ασθενείς με σοβαρή υπερκαλιαιμία, που παρουσιάζουν διαταραχές στο ΗΚΓ/φημα, θα πρέπει να λαμβάνονται *μέτρα πρωταρχικά για την προστασία του μυοκαρδίου από την τοξική δράση του K^+ , μέτρα για την προαγωγή της μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια (όπως στη σοβαρή υπερκαλιαιμία δίχως ΗΚΓ/φικές αλλοιώσεις) και μέτρα για την απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό (όπως στην ήπια υπερκαλιαιμία).*

Το μέτρο, που συστήνεται για την προστασία του μυοκαρδίου, είναι:

το **χλωριούχο Ca^{2+}** . Συγκεκριμένα συνιστάται ΕΦ χορήγηση 10 ml χλωριούχου ασβεστίου 10% σε 2-5 λεπτά (έναρξη δράσης σε 1-3 λεπτό). Το χλωριούχο Ca^{2+} μειώνει τον κίνδυνο κοιλιακής μαρμαρυγής, αλλά δε μειώνει τη $[K^+]$ στο αίμα.

3.1.2. Υπερκαλιαιμία ΜΕ καρδιοπνευμονική ανακοπή

Όταν ο ασθενής είναι σε ανακοπή ακολουθείται ο αλγόριθμος της Βασικής και Προχωρημένης ΚΑΡΠΑ.

Γενικά, η θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται από τη βαρύτητα της υπερκαλιαιμίας, το ρυθμό αύξησης του K^+ στο αίμα και βέβαια από την κλινική κατάσταση του ασθενή.

Σε καρδιοπνευμονική ανακοπή, *πρωταρχικά λαμβάνονται μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου, στη συνέχεια μέτρα για την προαγωγή της μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια και μέτρα για την απομάκρυνση του K^+ .*

Συγκεκριμένα συστήνεται:

- α) χορήγηση 10 ml **χλωριούχου Ca^{2+} 10%** ταχέως (bolus) ΕΦ
- β) χορήγηση **HCO_3^-** : 50 mEq ταχέως ΕΦ (επί σοβαρής οξέωσης ή ΝΑ)
- γ) χορήγηση **γλυκόζης/ινσουλίνης** (10 IU ινσουλίνης ταχείας δράσης και 50 gr γλυκόζης) ταχέως ΕΦ
- δ) **αιμοκάθαρση**: όταν η ανακοπή οφείλεται σε υπερκαλιαιμία, που δεν ανταποκρίνεται στα παραπάνω μέτρα.

4. Πρόληψη της υπερκαλιαιμίας

Μετά την αντιμετώπιση των συνεπειών της υπερκαλιαιμίας και τη μείωση της $[K^+]$ στον ορό θα πρέπει να ολοκληρώνεται η αιτιολογική αντιμετώπιση με την ανάλογη θεραπεία.

Οποιαδήποτε στρατηγική θεραπευτικής αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας θα ήταν ελλιπής χωρίς τη λήψη προληπτικών μέτρων για την αποφυγή υποτροπής της, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις, όπου η αιτία της υπερκαλιαιμίας δεν είναι αναστρέψιμη⁽¹⁾.

Αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας παρουσιάζουν οι ασθενείς με σοβαρή ΧΝΑ, οι ασθενείς (ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι), που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνουν α-ΜΕΑ ή καλιοσυντηρητικά φάρμακα, καθώς και οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη νεφρική λειτουργία, που λαμβάνουν φάρμακα, που εμποδίζουν την απέκκριση K^{+} ⁽¹⁾.

Πρωτογενής πρόληψη υπερκαλιαιμίας: Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας, ιδιαίτερα ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (οξεία ή χρόνια), απαιτούνται προληπτικά μέτρα, όπως διατροφή πτωχή σε K^{+} , αποφυγή φαρμάκων που επιτείνουν την υπερκαλιαιμία, καθώς και τακτική παρακολούθηση με βιοχημικό έλεγχο αίματος. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε οξεία επιβάρυνση της κλινικής τους κατάστασης ανεξαρτήτως αιτιολογίας⁽¹⁾.

Δευτερογενής πρόληψη υπερκαλιαιμίας: Μετά την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας απαιτείται τακτική παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών στον ορό του αίματος και αποφυγή των παραγόντων, που συμβάλλουν στην ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας (λ.χ. φάρμακα)⁽¹⁾.

5. Βιβλιογραφία

1. Alfonzo VMA, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders-clinical spectrum and emergency management. Resuscitation 2006; 70: 10-25.
2. Soar J, Deakin DC, Nolan PJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation 2005; 67(S1): S135-S170.
3. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary

Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities. *Circulation* 2005; 112: IV121-IV125.

4. Sood MM, Sood RA, Richardson R. Emergency management and commonly encountered outpatient scenarios in patients with hyperkalemia *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1553-1561.

5. Weisberg SL. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med* 2008; 36: 3246-3251.

6. Hollander-Rodriguez CJ, Calvert FJ. Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2006; 73: 283-290.

7. Kraft DM, Btaiche FI, Sacks SG, Kudsk AK. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 1663-1682.

8. Mahoney BA, Smith WAD, Lo D. Emergency intervention for hyperkalaemia. *Cochrane Database System Rev* 2005; 2(Issue). Art. No: CD003235.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD003235. pub2

Στρογγυλό τραπέζι IV: Κάλιο και νεφροπαθής

Προεδρείο: **Ι. Παπαδάκης, Ν. Νικολακάκης**

Ομοιοστασία καλίου σε ΟΝΑ

Γ. Κοσμάδης

Ομοιοστασία καλίου σε ΧΝΑ

Γ. Τσιρπανλής

Ομοιοστασία καλίου σε ασθενή υπό αιμοκάθαρση

Ελ. Μάνου

Ομοιοστασία καλίου σε ασθενή υπό περιτοναϊκή κάθαρση

Φ. Χριστίδου

Σχόλια - Παραδείγματα

Ν. Αφεντάκης

Ομοιοστασία καλίου σε ΟΝΑ

Γεώργιος Κοσμάδακης

Νεφρολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος

Μονάδας Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Ρόδου «Helionephro»

Κύρια σημεία

- Το K^+ αποτελεί το κυριότερο ενδοκυτταρικό κατιόν
- Σε καταστάσεις ΟΝΑ υπάρχουν διαταραχές στην ομοιοστασία του K^+ που εξαρτώνται από το είδος της ΟΝΑ καθώς και την παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων
- Οι παράγοντες ρύθμισης της απέκκρισης του K^+ περιλαμβάνουν την προσλαμβανόμενη ποσότητα με την τροφή, το ρυθμό σωληναριακής ροής, την παροχή Na^+ στα άπω σωληνάρια, την οξεοβασική ισορροπία και τα επίπεδα αλδοστερόνης
- Οι παράγοντες ομοιοστασίας K^+ στην ΟΝΑ διακρίνονται σε εξωνεφρικούς σε καταστάσεις κυτταρόλυσης/ιστικής καταστροφής και σε νεφρικούς που περιλαμβάνουν τη μείωση δραστικού όγκου/νεφρικής παροχής
- Οι μηχανισμοί διαταραχών στην ομοιοστασία του K^+ εξαρτώνται από τον τύπο της ΟΝΑ και διαφέρουν σε καταστάσεις προνεφρικής, ενδοπαρεγχυματικής και μετανεφρικής ΟΝΑ
- Στην προνεφρική ΟΝΑ η μείωση του εξωκυττάριου όγκου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ και H_2O στα εγγύς σωληνάρια και επομένως να μειώσει την άπω σωληναριακή έκκριση K^+ με παράλληλη ενεργοποίηση και έκκριση αλδοστερόνης υπογκαιμίας
- Οι καταστάσεις που προδιαθέτουν για ΟΝΑ και υπερκαλιαιμία σε

καταστάσεις μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντος όγκου και μειωμένης νεφρικής παροχής είναι εκδηλώσεις σχετιζόμενες με νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV (υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός και διαταραχές του αθροιστικού σωληναρίου)

- Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα προκαλούν καταστολή της προστακυκλίνης, που διατηρεί τη σπειραματική ροή σε συνθήκες μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντος όγκου

- Οι παράγοντες κινδύνου για ONA και υπερκαλιαιμία από ΜΣΑΦ είναι η προχωρημένη ηλικία, η υπογκαιμία, οι διαταραχές κυκλοφορίας (καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο, συγχορήγηση α-MEA)

- Η ισχαιμική ONA σχετίζεται με υπερκαλιαιμία λόγω μειωμένης νεφρικής απέκκρισης K^+ (που οφείλεται σε μειωμένη ροή σωληναριακού διηθήματος), βλάβη/δυσλειτουργία σωληναριακών κυττάρων και μεταβολές στα κανάλια K^+ του άπω νεφρώνα

- Στη ραβδομύλυση, η μαζική καταστροφή μυών οδηγεί στην απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων K^+ . Οι διαταραχές στα επίπεδα K^+ επί ONA από ραβδομύλυση οφείλονται σε ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης λόγω ενδονεφρικής αγγειοσύσπασης, καθώς και σε ισχαιμική σωληναριακή βλάβη (εγγύς σωληνάριο) και σωληναριακή απόφραξη (άπω σωληνάριο)

- Αντίστοιχοι μηχανισμοί πυροδοτούν διαταραχές της ομοιοστασίας του K^+ επί ONA λόγω συνδρόμου λύσης όγκου

- Στη μετανεφρική ONA παρατηρούνται διαταραχές K^+ τόσο στην οξεία αποφρακτική (υπερκαλιαιμία) όσο και στην μεταποφρακτική φάση (υποκαλιαιμία)

- Κατά την οξεία φάση της απόφραξης παρατηρείται εικόνα αποφρακτικής

υπερκαλιαιμίας νεφροσωληναριακής οξέωσης, ενώ η ίδια η απόφραξη πυροδοτεί αγγειοσύσπαση από αγγειοδραστικές ουσίες κ.ά

- Η σημαντική μείωση του GFR επί ONA μπορεί να προκαλέσει ουραιμική μεταβολική οξέωση. Η είσοδος H^+ στα κύτταρα πυροδοτεί ταυτόχρονη αποβολή K^+ και είσοδό του στην κυκλοφορία προς διατήρηση της κυτταρικής ηλεκτρικής ουδετερότητας με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας

1. Εισαγωγή

Η αποβολή του πλεονάζοντος K^+ γίνεται κυρίως διαμέσου των νεφρών με απέκκρισή του από τα θεμέλια κύτταρα του άπω και του αθροιστικού σωληναρίου.

Οι παράγοντες ρύθμισης της απέκκρισης του K^+ περιλαμβάνουν την ποσότητα του λαμβανόμενου K^+ με την τροφή, το ρυθμό σωληναριακής ροής, την παροχή Na^+ στα άπω σωληνάκια, την οξεοβασική ισορροπία και τα επίπεδα αλδοστερόνης.

Οι παράγοντες ομοιοστασίας K^+ στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) μπορεί να είναι:

α) Νεφρικοί

- Μείωση δραστικού όγκου/νεφρικής παροχής
- Διαταραχή ρύθμισης σπειραματικής διήθησης
- α -MEA / ARB, ΜΣΑΦ
- Τοξική σωληναριακή βλάβη
- Απόφραξη από αιμορραγικούς κυλίνδρους
- Διαταραχή ρύθμισης καναλιών K^+

β) Εξωνεφρικοί

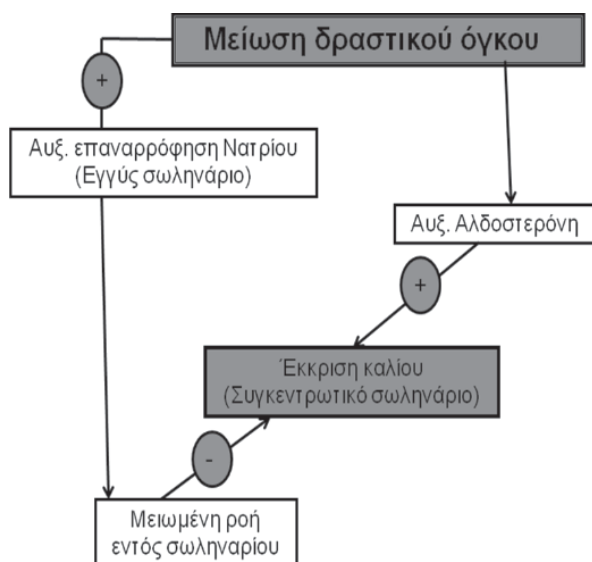
- Αυξημένη πρόσληψη K^+ σε ΟΝΑ
- Κυτταρόλυση/ιστική καταστροφή
- Αιμόλυση
- Σύνδρομο λύσης όγκου
- Ραβδομυόλυση

2. Μηχανισμοί διαταραχών στην ομοιοστασία του K^+

Οι μηχανισμοί διαταραχών στην ομοιοστασία του K^+ εξαρτώνται από τον τύπο της ΟΝΑ και διαφέρουν σε καταστάσεις προνεφρικής, ενδοπαρεγχυματικής και μετανεφρικής ΟΝΑ.

2.1. Προνεφρική ΟΝΑ

Η μείωση του εξωκυττάριου όγκου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ και H_2O στα εγγύς σωληνάκια και επομένως να μειώσει την άπω σωληναριακή έκκριση K^+ λόγω μείωσης της παροχής διηθήματος και Na^+ στα άπω σωληναριακά κύτταρα. Η παράλληλη ενεργοποίηση και έκκριση αλδοστερόνης λόγω συστολής του εξωκυττάριου όγκου ενεργοποιεί την έκκριση K^+ από τα άπω σωληνάκια, κάτι που εξισορροπεί την προηγούμενη κατάσταση και ομαλοποιεί τα επίπεδα K^+ (Σχήμα 1). Η κατάσταση είναι διαφορετική όταν η ισορροπία του K^+ διαταράσσεται από παράγοντες που ενεργοποιούν την έκκριση K^+ από τα σωληναριακά κύτταρα.



Σχήμα 1: Επίδραση της μείωσης του εξωκυττάριου όγκου στην έκκριση K^+

2.1.1. Προδιαθεσικοί παράγοντες για ONA και υπερκαλιαιμία επί μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντος όγκου

Οι καταστάσεις που προδιαθέτουν για ONA και υπερκαλιαιμία σε καταστάσεις μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντος όγκου και μειωμένης νεφρικής παροχής είναι εκδηλώσεις σχετιζόμενες με νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ) τύπου IV, οι οποίες και περιλαμβάνουν τον υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό από σακχαρώδη διαβήτη, φάρμακα (κυκλοσπορίνη, β-αναστολείς κ.ά), τον υπερρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό από α-MEA, ARB λόγω ελαττωμένης αγγειοσυσπασσης του απαγωγού αρτηριδίου καθώς και διαταραχές λειτουργίας του αθροιστικού σωληναρίου από φάρμακα, όπως η σπειρονολακτόνη, η αμιλορίδη, η τριμεθοπρίμη αλλά και κλινικές καταστάσεις όπως η χρόνια σωληναροδιάμεση νόσος.

Συγκεκριμένα, προδιαθεσικός παράγοντας για υπερκαλιαιμίες σε

ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με α-MEA είναι η αύξηση της κρεατινίνης του ορού σε επίπεδα άνω του 1,5 mg/dl⁽¹⁾, ενώ οι ασθενείς με υποκείμενο μειωμένο δραστικό όγκο αίματος παρουσιάζουν συχνότερα επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Εικόνα 1)⁽²⁾.

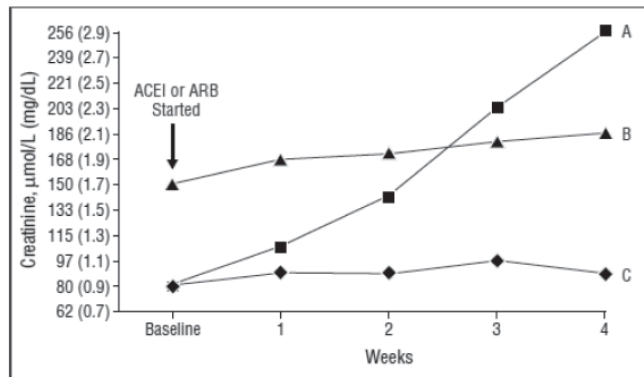


Figure 1. Possible changes in serum creatinine levels in individuals with normal renal function with volume depletion, heart failure, or bilateral renal artery stenosis started on therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB) (A); individuals with abnormal renal function started on therapy with an ACEI or ARB, without conditions noted in case A (B); and individuals with normal renal function started on therapy with an ACEI or ARB (C).

Εικόνα 1: Ασθενείς-λήπτες α-MEA με υποκείμενο μειωμένο δραστικό όγκο αίματος παρουσιάζουν συχνότερα επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας⁽²⁾

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) προκαλούν καταστολή της προστακυκλίνης, ενός παράγοντα που ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αποτελεί αγγειοδιασταλτικό παράγοντα του απαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος που διατηρεί τη σπειραματική ροή σε συνθήκες μειωμένου δραστικού κυκλοφορούντος όγκου. Έτσι, η καταστολή της προστακυκλίνης σ' αυτές τις συνθήκες μπορεί να προκαλέσει ΟΝΑ και υπερκαλιαιμία⁽³⁾. Παράλληλα έχει αποδειχτεί ότι τα επίπεδα της κρεατινίνης παρουσιάζουν παράλληλη

ανοδική και καθοδική πορεία στην οξεία φάση αλλά και στη φάση ύφεσης της ONA από ΜΣΑΦ⁽⁴⁾.

Οι παράγοντες κινδύνου για ONA και υπερκαλιαιμία από ΜΣΑΦ είναι η προχωρημένη ηλικία, η υπογκαιμία, οι διαταραχές κυκλοφορίας (καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο, συγχορήγηση α-MEA).

Αντίστοιχη εικόνα παρουσιάζει η χρήση της τριμεθοπρίμης που ασκεί ανταγωνιστική αναστολή των ENaC στον άπω νεφρώνα με αυξημένο κίνδυνο ONA και υπερκαλιαιμίας επί διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας, υποαλδοστερονισμού και χρήσης φαρμάκων που κατακρατούν το K^{+} ⁽⁵⁾.

3. Ενδοπαρεγχυματική (ισχαιμική και τοξική) ONA

Η ισχαιμική ONA σχετίζεται με υπερκαλιαιμία λόγω μειωμένης νεφρικής απέκκρισης K^{+} (που οφείλεται σε μειωμένη ροή του σωληναριακού διηθήματος), βλάβη/δυσλειτουργία σωληναριακών κυττάρων και μεταβολές στα κανάλια K^{+} του άπω νεφρώνα⁽⁶⁾.

Συγκεκριμένα σε πειραματικά μοντέλα ONA (ισχαιμίας/επαναιμάτωσης) έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση του αποβαλλόμενου K^{+} , σημαντική αύξηση του K^{+} καθώς και των επιπέδων αλδοστερόνης του ορού τις πρώτες ημέρες μετά τη βλάβη.

Στα συγκεκριμένα πειραματικά μοντέλα παρατηρείται σημαντική μεταβολή στη λειτουργική δραστηριότητα των καναλιών K^{+} . Η έκφραση του mRNA ROMK (renal outer medullary potassium channel) στο νεφρικό φλοιό και το νεφρικό μυελό μειώθηκε κατά 16 ± 3 % ($p=NS$) στις 24 ώρες, 76 ± 7 % στις 48 ώρες και επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα 7 ημέρες μετά την οξεία νεφρική βλάβη. Η έκφραση του mRNA CHIF (channel-

inducing factor) στο νεφρικό φλοιό και το νεφρικό μυελό μειώθηκε 31 ± 5 % στις 24 ώρες, 41 ± 5 % στις 48 ώρες και επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα 7 ημέρες μετά τη νεφρική βλάβη. Αντιρροπιακά αυξήθηκε η έκφραση του mRNA CHIF στο παχύ έντερο κατά 98 ± 8 % στις 24 ώρες, 224 ± 14 % στις 48 ώρες και επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα 7 ημέρες μετά τη νεφρική βλάβη⁽⁶⁾. Σε άλλη παλαιότερη μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της έκφρασης του mRNA CHIF στη μυελική μοίρα του νεφρού με αμετάβλητη την κατάσταση στη φλοιώδη μοίρα και σημαντική αύξηση έκφρασης του mRNA CHIF στο παχύ έντερο, αναδεικνύοντας αντιρροπιακή αύξηση της αποβολής K^+ από το παχύ έντερο σε καταστάσεις ONA με μειωμένη δυνατότητα αποβολής K^+ από τους νεφρούς (Εικόνα 2)⁽⁷⁾.

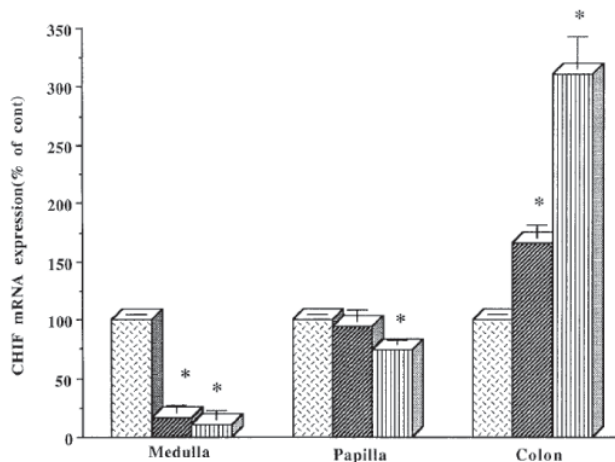


Fig 2. Effect of moderate (▨) and severe (■) ATN on CHIF mRNA expression in the kidney medulla and papilla and the distal colon. ATN induced changes in CHIF mRNA in the kidney cortex and medulla and the distal colon. Data are normalized to the amount of 18S cDNA and expressed as percentage of the abundance in control (▤) rats (100%; n = 4). * $P < 0.001$ v control.

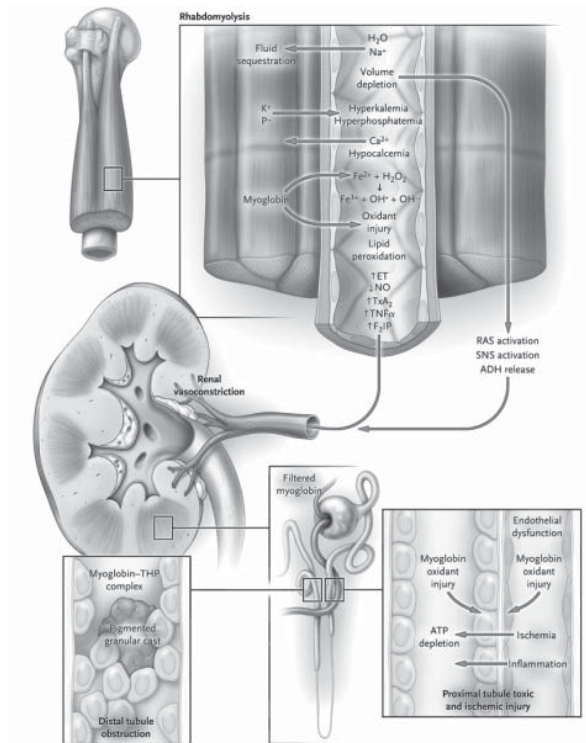
Εικόνα 2: Σε καταστάσεις ONA παρατηρείται σε πειραματόζωα σημαντική μείωση της έκφρασης του mRNA CHIF στη μυελική μοίρα του νεφρού με αμετάβλητη την κατάσταση στην φλοιώδη μοίρα και σημαντική αύξηση έκφρασης του mRNA CHIF στο παχύ έντερο⁽⁷⁾

3.1. Ραβδομύλυση

Περίπου το 80% των κυτταρικών αποθεμάτων K^+ ανευρίσκονται στους μύες και το περισσότερο από το υπόλοιπο βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, το ήπαρ και τα οστά. Η μαζική καταστροφή μυών οδηγεί στην απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων K^+ . Σε περιπτώσεις τραυματικής ραβδομύλωσης όπου η ιστική καταστροφή και η επόμενη αποβολή K^+ είναι μαζικότερες, η πιθανότητα και τα επίπεδα υπερκαλιαιμίας είναι υψηλότερα σε σχέση με τη μη τραυματική ραβδομύλυση, όπου δεν παρατηρούνται πάντοτε διαταραχές στα επίπεδα $K^{+(8)}$.

Μηχανισμοί ONA στη ραβδομύλυση: Οι διαταραχές στα επίπεδα K^+ επί ONA από ραβδομύλυση οφείλονται⁽⁹⁾ σε (Εικόνα 3): α) ενδονεφρική αγγειοσύσπαση-αύξηση της συγκέντρωσης αγγειοσυσπαστικών ουσιών (ενδοθηλίνης, θρομβοξάνης A_2 , $TNF-\alpha$) και μείωση του αγγειοδιασταλτικού NO , β) διαταραγμένη σωληναριακή λειτουργία λόγω ισχαιμικής σωληναριακής βλάβης (εγγύς σωληνάκια) και γ) σωληναριακή απόφραξη (άπω σωληνάκια).

Επιβαρυντικός παράγοντας είναι επίσης η αυξημένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στα νεφρικά σωληνάκια σε περιβάλλον υπογκαιμίας, νεφρικής αγγειοσύσπασης και όξινων ούρων.



Εικόνα 3: Μηχανισμοί οξείας νεφρικής ανεπάρκειας από ραβδομυόλυση⁽⁹⁾

3.2. ΟΝΑ επί συνδρόμου λύσης όγκου

Αντίστοιχοι παράγοντες πυροδοτούν την ΟΝΑ σε περιπτώσεις συνδρόμου λύσης όγκου όπου η μαζική κυτταρική καταστροφή απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες K⁺ και πυροδοτεί αγγειοκινητικούς και σωληναριακούς μηχανισμούς που διαταράσσουν την αποβολή του από τους νεφρούς. Παράγοντες κινδύνου για υπερκαλαιμία σε ΟΝΑ επί συνδρόμου λύσης όγκου είναι η προϋπάρχουσα υπογκαιμία και η προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια⁽¹⁰⁾.

4. Μετανεφρική ONA

Η ONA από απόφραξη σχετίζεται με διαταραχές K^+ τόσο στην οξεία αποφρακτική (υπερκαλιαιμία) όσο και στην μεταποφρακτική φάση (υποκαλιαιμία). Κατά την οξεία φάση της απόφραξης παρατηρείται εικόνα αποφρακτικής υπερκαλιαιμικής νεφροσωληναριακής οξέωσης, ενώ η ίδια η απόφραξη πυροδοτεί αγγειοσύσπαση από αγγειοδραστικές ουσίες (αύξηση $ATII$, ADH , TXA_2 κ.ά και μείωση NO), αδυναμία δημιουργίας διασωληναριακής ηλεκτρικής κλίσης στα αθροιστικά σωληνάκια και μειωμένη επαναρρόφηση Na^+ , διαταραχή διατήρησης Na^+ και H_2O και έκκρισης H^+ και K^+ στον άπω νεφρώνα, μειωμένη δραστηριότητα $Na^+-K^+-ATPάσης$ και αυξημένη ενδοαυλική πίεση, μειωμένη ταχύτητα ροής, αυξημένη παραγωγή προσταγλανδινών και αντίσταση στην αλδοστερόνη και τη βαζοπρεσσίνη⁽¹¹⁾.

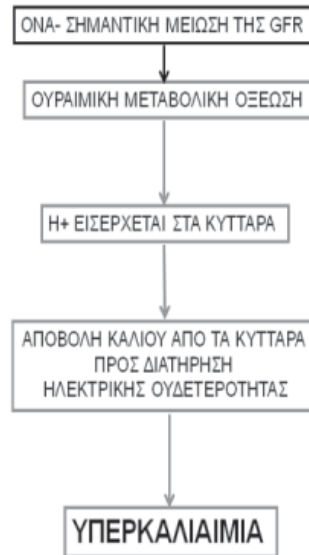
Σε μελέτες που έγιναν σε ποντικούς παρατηρήθηκε σημαντική υπερκαλιαιμία 24 ώρες μετά την απόφραξη και ομαλοποίηση των τιμών K^+ ορού 3 ημέρες μετά τη λύση της. Επίσης, κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη λύση της απόφραξης παρουσιάζεται μειωμένη αποβολή, διηθούμενος όγκος και επαναρροφούμενο K^+ ενώ η κλασματική απέκκριση K^+ είναι αυξημένη. Οι μεταβολές αυτές ομαλοποιήθηκαν πλήρως 2 εβδομάδες μετά τη λύση της απόφραξης⁽¹²⁾. Σε άλλη πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της έκκρισης K^+ 2 ημέρες μετά από οξεία απόφραξη⁽¹³⁾.

4.1. Οξέωση και υπερκαλιαιμία

Σε καταστάσεις ONA παρατηρείται σημαντική μείωση του GFR κάτι που προκαλεί ουραιμική μεταβολική οξέωση (Σχήμα 2). Η είσοδος H^+ στα κύτταρα πυροδοτεί ταυτόχρονη αποβολή K^+ και είσοδό του στην κυκλοφορία

προς διατήρηση της κυτταρικής ηλεκτρικής ουδετερότητας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας⁽¹⁴⁾.

ΟΞΕΩΣΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΟΝΑ



Σχήμα 2: Μηχανισμοί υπερκαλιαιμίας επί ουραιμικής οξέωσης

5. Βιβλιογραφία

1. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? Arch Intern Med 1998; 158: 26-32.
2. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med 2000; 160(5): 685-693.
3. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. J Intern Med 2003; 253: 643-652.

4. Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG, Germain MJ. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1149-1153.
5. Perazella MA. Trimethoprim-induced hyperkalaemia: clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2000; 22(3): 227-236.
6. Rabb H, Wang Z, Postler G, Soleimani M. Possible molecular basis for changes in potassium handling in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5): 871-877.
7. Shustin L, Wald H, Popovtser M. Role of Down-regulated CHIF mRNA in the pathophysiology of hyperkalaemia of acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(4): 600-604.
8. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553-1561.
9. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361(1): 62-72.
10. Locatelli F, Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005; 147: 61-68.
11. Klahr S. Obstructive nephropathy. *Intern Med* 2000; 39(5): 355-361.
12. Chunling Li, Weidong Wang, Tae-Hwan Kwon, et al. Altered expression of major renal Na⁺ transporters in rats with bilateral ureteral obstruction and release of obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 889-901.
13. Jensen AM, Li C, Praetorius HA, et al. Angiotensin II mediates downregulation of aquaporin water channels and key renal sodium transporters in response to urinary tract obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291(5): F1021-F1032.
14. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(2): 251-254.

Ομοιοστασία καλίου σε ΧΝΑ

Γ. Τσιρπανλής, Π. Λιαβέρη

Νεφρολόγοι, Νεφρολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Κύρια σημεία

- Η ομοιοστασία του K^+ διαφοροποιείται στη ΧΝΝ τόσο ως προς το νεφρικό όσο και ως προς το εξωνεφρικό σκέλος της αλλά η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας δεν είναι μεγάλη ακόμα και στο τελικό στάδιο της νόσου

- Η νεφρική έκκριση K^+ αυξάνεται σημαντικά στους υπολειπόμενους νεφρώνες. Σ' αυτό συμβάλλουν τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης, η αυξημένη ροή Na^+ και H_2O στο άπω σωληνάριο και κυρίως τα παροδικά επεισώδια υπερκαλιαιμίας

- Τόσο η Na^+-K^+-ATP άση όσο και οι δίαυλοι K^+ και Na^+ αυξάνουν τη δραστηριότητά τους υπό την επίδραση των 3 παραγόντων που αναφέρονται παραπάνω. Τελικό αποτέλεσμα είναι η δομική υπερτροφία και η υπερλειτουργία αντλιών-διαύλων στους υπολειπόμενους λειτουργούντες νεφρώνες και η επίτευξη σχετικά καλών επιπέδων K^+ στον ορό εωσότου ο GFR μειωθεί πολύ σημαντικά

- Εξωνεφρικά, αν και η εντερική έκκριση K^+ αυξάνεται σημαντικά υπό την επίδραση της αλδοστερόνης, φαίνεται πως υπάρχει πρόβλημα όσον αφορά στη δραστηριότητα της Na^+-K^+-ATP άσης στους σκελετικούς μύες, το οποίο όμως αντιρροπείται ικανοποιητικά από την αυξημένη ευαισθησία της ίδιας αντλίας στη δράση της ινσουλίνης

- Η νέα ισορροπία στην ομοιόσταση του K^+ που επιτυγχάνεται στη ΧΝΝ είναι ιδιαίτερα εύθραυστη. Παράγοντες όπως ο υπορρενιναιμικός

υποαλδοστερονισμός, που μπορεί να εγκατασταθεί από παθολογικά αίτια ή πιο συχνά από φάρμακα που διαταράσσουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης(PAA), η απότομη μείωση του GFR, η αυξημένη λήψη K^+ , η αυξημένη ενδογενής παραγωγή του κ.ά. μπορεί να οδηγήσουν άμεσα σε υπερκαλιαιμία

- Αρκετά αναπάντητα και ανοιχτά προς έρευνα ζητήματα παραμένουν όσον αφορά την ομοιοστάση του K^+ επί ΧΝΝ

1. Εισαγωγή

Η ομοιοστασία του K^+ στη Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) διαφοροποιείται όσον αφορά τόσο το νεφρικό όσο και το εξωνεφρικό σκέλος της. Το αποτέλεσμα φαίνεται να είναι τελικά ικανοποιητικό, γιατί αν εξαιρεθούν ορισμένες καταστάσεις λ.χ. ταχεία επιδείνωση της νεφρικής ανεπάρκειας, υπερβολική κατανάλωση K^+ , χορήγηση ορισμένων φαρμάκων κ.ά. τα επίπεδα K^+ του ορού διατηρούνται μέσα σε φυσιολογικά όρια, εωσώτου ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μειωθεί πολύ σημαντικά (5-10 ml/min)¹.

Αν και η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας (> 5,5 mEq/L) αυξάνεται όσο η ΧΝΝ επιδεινώνεται, τα ποσοστά της (περίπου 10%) δεν είναι εντυπωσιακά ούτε στο τελικό στάδιο της νόσου. Όπως έδειξε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη, εκτός από τη μείωση του GFR, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης-II (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs), η μεταβολική οξέωση και το ανδρικό φύλο αποτελούν κακούς προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης της υπερκαλιαιμίας σε ΧΝΝ, ενώ αντίθετα η αγωγή με διουρητικά μειώνει την επίπτωσή της².

Παρακάτω θα αναφερθούν ξεχωριστά οι κύριες διαφοροποιήσεις που αφορούν στη νεφρική και εξωνεφρική ρύθμιση του K^+ στη ΧΝΝ, θα γίνει αναφορά στο εύθραυστο της ισορροπίας στην ίδια κατάσταση και τέλος θα διατυπωθούν κάποια παράδοξα όσο και αναπάντητα ερωτήματα που αφορούν το ίδιο θέμα.

2. Νεφρική ρύθμιση του K^+ σε ΧΝΝ

Η προσαρμογή του μηχανισμού νεφρικής ρύθμισης του K^+ επί ΧΝΝ προσομοιάζει με την προσαρμογή που παρατηρείται σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες K^+ ³. Η απέκκριση του K^+ από τον άπω νεφρώνα, στο επίπεδο των αθροιστικών σωληναρίων, αυξάνεται εντυπωσιακά. Οι υπολειπόμενοι νεφρώνες αυξάνουν την κλασματική απέκκριση του ιόντος μέχρις και 6 φορές, σε μερικώς νεφρεκτομηθέντα πειραματόζωα, για να ανταποκριθούν στη φόρτιση με K^+ ⁴. Φαίνεται πως οι υπολειπόμενοι νεφρώνες προσαρμόζονται τόσο δομικά όσο και λειτουργικά για να επιτύχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αυξάνεται τόσο ο αριθμός, όσο και η λειτουργικότητα των αντλιών και των διαύλων που ενέχονται στην έκκριση του K^+ ⁵.

Οι 3 κύριοι ρυθμιστικοί παράγοντες της έκκρισης του K^+ -πρόληψης της υπερκαλιαιμίας στο άπω αθροιστικό σωληνάριο επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας και συγκεκριμένα, το υψηλό επίπεδο K^+ στον ορό, η αυξημένη έκκριση της αλδοστερόνης και η αυξημένη ροή Na^+ και H_2O στο άπω σωληνάριο, φαίνεται πως συμμετέχουν και στη ρύθμιση της αυξημένης έκκρισης K^+ -πρόληψης υπερκαλιαιμίας στη ΧΝΝ^{3,6}. Η αύξηση της ροής Na^+ και H_2O θεωρείται δεδομένη στους υπολειπόμενους νεφρώνες επί ΧΝΝ⁷.

Η έκκριση της αλδοστερόνης φαίνεται πως σχετίζεται αντίστροφα με το επίπεδο του GFR, αφού όσο επιδεινώνεται η ΧΝΝ τόσο αυξάνεται-αν και υπάρχουν εργασίες που δεν το επιβεβαιώνουν^{3,8}. Τέλος, έχει προταθεί-και φαίνεται πως αρκετά παλαιότερα αλλά και πρόσφατα δεδομένα το στοιχειοθετούν-πως τα αυξημένα επίπεδα του K^+ στον ορό, η ήπια δηλαδή παροδική υπερκαλιαιμία, αποκτά πρωτεύουσα σημασία ανάμεσα στους 3 παραπάνω ρυθμιστικούς μηχανισμούς, όσον αφορά στη νεφρική απάντηση στην ομοιοστασία του K^+ επί ΧΝΝ^{3,9}.

Η παροδική υπερκαλιαιμία: α) ενεργοποιεί την $Na^+-K^+-ATPάση$ ¹⁰, β) αυξάνει την αγωγιμότητα του K^+ τόσο στην αυλική όσο και τη βασικοπλάγια πλευρά των θεμελίων κυττάρων (principal cells) στο αθροιστικό σωληνάριο (αυξάνοντας τον αριθμό και διατηρώντας ανοικτούς τους διαύλους ROMK, αλλά όπως έδειξε πρόσφατη δημοσίευση έχει την ίδια επίδραση και πάνω στους διαύλους BK)^{11,12} και γ) αυξάνει την αγωγιμότητα του Na^+ στην αυλική πλευρά του ίδιου κυττάρου (διατηρώντας ανοικτούς τους διαύλους Na^+ και επιτείνοντας με τη δράση αυτή τον πρωταρχικό τους ρόλο στην αύξηση της ηλεκτρικής δυναμικότητας του αυλού-με την είσοδο του Na^+ στο κύτταρο-γεγονός που αποτελεί τη βασική προϋπόθεση για τη σωληναριακή έκκριση του Na^+ στο σημείο αυτό)⁷.

Από την άλλη, τα υψηλά επίπεδα του K^+ φαίνεται πως σχετίζονται με αναλόγως υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης-II και αλδοστερόνης και επί ΧΝΝ¹³. Η τελευταία, επιτείνει τη δράση της υπερκαλιαιμίας στο αθροιστικό σωληνάριο (ενεργοποιεί την $Na^+-K^+-ATPάση$, ενώ αυξάνει την αγωγιμότητα του Na^+ , αυξάνοντας τόσο τον αριθμό όσο και τη λειτουργικότητα των διαύλων Na^+)¹⁴. Η δράση τους αθροίζεται και το αποτέλεσμα είναι ισχυρό¹⁵. Τέλος, η συνεχής δράση των παραπάνω παραγόντων φαίνεται ότι επιφέρει

δομικές και λειτουργικές προσαρμογές τόσο στην αυλική όσο και στη βασικοπλάγια πλευρά των κυττάρων που υπερτρέφονται, αυξάνοντας τη λειτουργικότητα αντλιών και διαύλων με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή K^+ στα ούρα από τους χρονίως πάσχοντες νεφρούς⁵.

3. Εξωνεφρική ρύθμιση του K^+ στη ΧΝΝ

Θα ήταν ίσως αναμενόμενο οι εξωνεφρικοί μηχανισμοί ομοιόστασης του K^+ να συμβάλλουν θετικά στη διατήρηση των επιπέδων του ιόντος στον ορό μέσα στα φυσιολογικά όρια, αυτό όμως δεν συμβαίνει καθ' ολοκληρίαν¹⁶. Είναι αλήθεια ότι προς αυτή την κατεύθυνση οδεύει η ενδυνάμωση της έκκρισης του K^+ από το παχύ έντερο, η δεύτερη πιο σημαντική οδός απέκκρισής του-σε αρκετή όμως απόσταση από την νεφρική-από τον οργανισμό¹⁷. Το αναμενόμενο ποσοστό απέκκρισης ενός δεδομένου φορτίου K^+ από το παχύ έντερο, από 10% επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να φθάσει στο 30% επί ΧΝΝ σταδίου 5¹⁷. Η αυξημένη δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$ στο σημείο αυτό και πιθανώς η συμβολή των αυξημένων επιπέδων αλδοστερόνης, υποδοχείς της οποίας φαίνεται πως υπάρχουν στο παχύ έντερο, είναι ίσως οι κύριοι παράγοντες που επιτείνουν αυτό το αποτέλεσμα¹⁸.

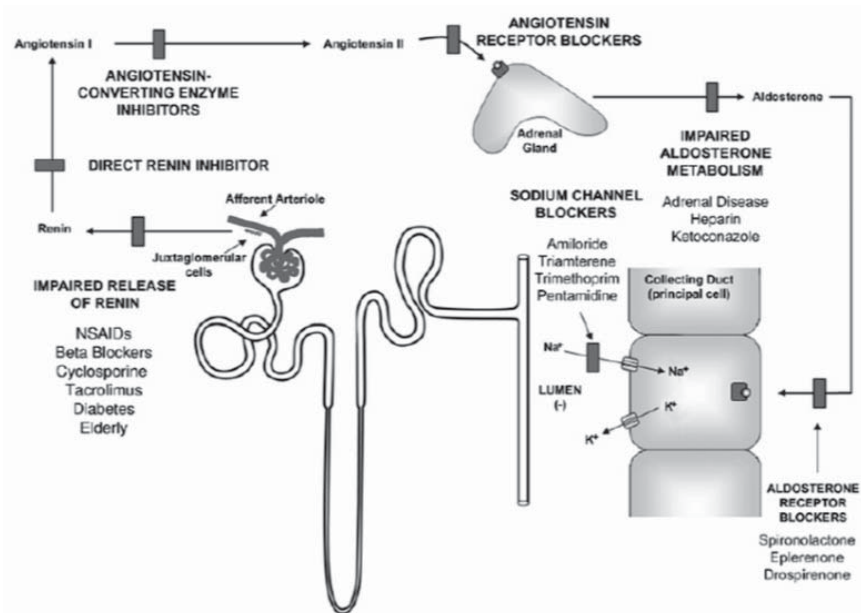
Από την άλλη, ο σημαντικότερος μηχανισμός για τη διατήρηση φυσιολογικών των επιπέδων του K^+ στον ορό, αυτός δηλαδή που ευοδώνει την άνιση κατανομή του ιόντος προς τον ενδοκυττάριο χώρο, φαίνεται να είναι προβληματικός¹⁶. Η δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$ στους μύες-ιστός όπου αποθηκεύεται το μεγαλύτερο ποσοστό του K^+ στον οργανισμό-φαίνεται πως είναι μειωμένη στην ουραιμία^{16,19}. Ο πιθανότερος λόγος

είναι η μείωση της μεταγραφής του mRNA του α_1 -ισόμορφου της $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPάσης στους σκελετικούς μύες¹⁹. Παρόλα αυτά, το τελικό αποτέλεσμα όσον αφορά την κατανομή του K^+ προς τον ενδοκυττάριο χώρο δεν φαίνεται να είναι τόσο φτωχό όσο θα αναμενόταν. Ο λόγος είναι η διατήρηση, ίσως και η αύξηση, της ευαισθησίας της $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPάσης στη δράση της ινσουλίνης²⁰. Οι ασθενείς με ΧΝΝ φαίνεται να απαντούν εξαιρετικά καλά τόσο στην ινσουλίνη όσο και στη γλυκόζη, μηχανισμοί διαμέσου των οποίων επιτυγχάνεται έντονο υποκαλιαμικό αποτέλεσμα²¹.

4. Διατήρηση του K^+ ορού σε φυσιολογικά όρια στη ΧΝΝ: μία εύθραυστη ισορροπία

Οποιαδήποτε κατάσταση διαταράξει την ήδη οριακή νέα ισορροπία που έχει εγκατασταθεί στους πάσχοντες νεφρούς, όσον αφορά την απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας³. Ο συνηθέστερος λόγος διατάραξης της ισορροπίας είναι η καταστολή του άξονα ΡΑΑ δηλαδή, ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός²². Οι αιτίες που τον προκαλούν είναι είτε παθολογικές (συνήθως η διαβητική νεφροπάθεια και η χρόνια διάμεση νεφρίτιδα) είτε φαρμακευτικές²³. Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι β -αποκλειστές, η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους εμποδίζουν την έκκριση της ρενίνης. Το ίδιο κάνουν και οι άμεσοι αναστολείς της. Οι ACEIs αναστέλλουν τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης-I σε II και οι αναστολείς των AT1 υποδοχέων εμποδίζουν τη δράση της δεύτερης άρα και την έκκριση της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια²⁴. Η ηπαρίνη και η κετοконаζόλη διαταράσσουν το μεταβολισμό της αλδοστερόνης, επομένως και την καλιουρητική της δράση

πάνω στα αθροιστικά σωληνάρια. Τη δράση αυτή αναστέλλουν επίσης, στο επίπεδο των διαύλων Na^+ , η αμιλορίδη, η τριαμετερόνη, η τριμεθοπρίμη και η πενταμιδίνη. Το ίδιο αποτέλεσμα με την αναστολή της δράσης της αλδοστερόνης έχει φυσικά και η σπειρονολακτόνη²⁵ (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης από φαρμακευτικές ουσίες-παθολογικές καταστάσεις σε σχέση με τη νεφρική ρύθμιση έκκρισης του K^+ (προσαρμοσμένο από βιβλιογραφία 25)

Επομένως, όποιος ασθενής με ΧΝΝ λαμβάνει οποιοδήποτε απ' αυτά τα φάρμακα έχει πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσει υπερκαλιαιμία από ό,τι κάποιος άλλος με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Άλλες καταστάσεις που δυνητικά προκαλούν διάφορης βαρύτητας και διάρκειας υπερκαλιαιμία σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, γίνονται ιδιαίτερα σημαντικές αιτίες πρόκλησής της όταν συνυπάρχει ΧΝΝ (Πίνακας 1)^{22,25}.

Αιτία	Μηχανισμός
Σημαντικού βαθμού καρδιακή- ηπατική ανεπάρκεια	Μείωση δραστικού ενδαγγειακού όγκου: μείωση ροής H_2O-Na^+ στο άπω σωληνάριο
Ταχεία παρόξυνση ΧΝΝ - ολιγουρία	Μείωση ροής H_2O-Na^+ στο άπω σωληνάριο
Κατανάλωση μεγάλης ποσότητας K^+	Δεν δίνεται περιθώριο νεφρικής- εξωνεφρικής προσαρμογής επί ΧΝΝ
Παρατεταμένη νηστεία (συνήθως ως προ-εγχειρητική προετοιμασία)	Μείωση έκκρισης ινσουλίνης, που έχει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ανακατανομή K^+ επί ΧΝΝ
Σημαντική μεταβολική-όχι οργανική-οξέωση	Ανταλλαγή H^+ με ενδοκυττάριο K^+
Υποαλδοστερονισμός	Μείωση της συμβολής της αλδοστερόνης στην έκκριση K^+
Υπερβολική φυσική άσκηση, νέκρωση ιστών, καταστροφική κυττάρων μετά από χημειοθεραπεία, αιμόλυση, ραβδομύλυση	Σημαντική ενδογενής απελευθέρωση K^+ , που δεν προλαβαίνουν να εκκρίνουν οι νεφροί επί ΧΝΝ
Μη-εκλεκτικοί β-αδρενεργικοί αναστολείς, α-αδρενεργικοί αγωνιστές, έλλειψη ινσουλίνης, χορήγηση σωματοστατίνης, υπεργλυκαιμία που αυξάνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος, δηλητηρίαση από διγοξίνη	Παρεμπόδιση της εισόδου του K^+ στα κύτταρα

Πίνακας 1: Αιτίες πρόκλησης υπερκαλιαιμίας που γίνονται ιδιαίτερα σημαντικές
όταν συνυπάρχει ΧΝΝ

5. Παράδοξες διαπιστώσεις και ερωτήματα που αναμένουν απαντήσεις

Παρουσιάζουν οι χρόνιοι νεφροπαθείς μία ιδιαίτερη ανθεκτικότητα στις συνέπειες της υπερκαλιαιμίας; Πιστεύουμε πως η πλειοψηφία των κλινικών νεφρολόγων διεθνώς θα απαντήσει καταφατικά σε μία τέτοια ερώτηση. Η διαπίστωση είναι παλιά και στη βιβλιογραφία, αλλά τόσο η τεκμηρίωση όσο και η ερμηνεία της υπολείπονται¹⁶. Γι' αυτόν ακριβώς το λόγο, η επιβεβαίωση αυτής της κοινά αποδεκτής κλινικής παρατήρησης από δύο πρόσφατες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, με διαφορετικό τρόπο στην κάθε μία, παρουσιάζει ενδιαφέρον. Στην πρώτη, εξετάστηκαν 66259 υπερκαλιαιμικά επεισόδια, που καταγράφηκαν, είτε ενδονοσοκομειακά, είτε εξωνοσοκομειακά ανάμεσα σε 245808 βετεράνους στις ΗΠΑ κατά τη διάρκεια 1 έτους. Διαπιστώθηκε ότι η θνησιμότητα 1 ημέρα μετά την καταγραφή της υπερκαλιαιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερη στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία παρά στα άτομα με ΧΝΝ σταδίων 3-5²⁶. Στη δεύτερη, όπου παρακολουθήθηκαν προοπτικά 820 άτομα με ΧΝΝ σε 4 νεφρολογικά κέντρα των ΗΠΑ κατά μέσο όρο για 2,6 χρόνια, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που παρουσίαζαν μέτρια ή ήπια υποκαλιαιμία και όχι αυτοί με ήπια ή μέτρια υπερκαλιαιμία είχαν υψηλότερο κίνδυνο να καταλήξουν². Άρα, η κλινική παρατήρηση φαίνεται πως επιβεβαιώνεται. Η ερμηνεία της παραμένει σκοτεινή, αλλά η διαφοροποίηση της εξωνεφρικής ομοιόστασης του K^+ επί ΧΝΝ και συγκεκριμένα η μείωση της δραστηριότητας της Na^+-K^+-ATP -άσης στους σκελετικούς μύες-ή μήπως και στο μυοκάρδιο-θα ήταν ενδιαφέρον αν μπορούσε να συνδεθεί μ' αυτή την παράδοξη ανθεκτικότητα στην τοξική δράση του K^+ στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Τέλος, μία πρόσφατη πειραματική μελέτη έδειξε ότι η έκκριση K^+ στο

αθροιστικό σωληνάριο συνεχίζεται, ενεργοποιώντας τους διαύλους K^+ BK ακόμα κι όταν δεν υπάρχει προσφορά και μεταφορά Na^+ στον αυλό του σωληναρίου¹². Αν επιβεβαιωθεί το παραπάνω εύρημα, αμφισβητεί αυτό που είναι πεποίθηση ανάμεσα στους νεφρολόγους, ότι δηλαδή η έκκριση του K^+ είναι ισχυρά συνδεδεμένη με τη ροή H_2O-Na^+ στο άπω σωληνάριο. Αν στο παραπάνω προστεθεί η πιθανολογούμενη ύπαρξη ειδικού αισθητήρα στην πυλαία κυκλοφορία²⁷, που αντιλαμβάνεται και τροποποιεί τη νεφρική ομοιόσταση του K^+ πριν διαφοροποιηθούν τα επίπεδά του στην κυκλοφορία²⁸, γίνεται αντιληπτό ότι έχουμε ακόμα αρκετά να μάθουμε σχετικά με την ομοιόσταση του K^+ γενικά και ειδικά στη ΧΝΝ.

6. Βιβλιογραφία

1. Musso CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD), Part I: Patients not on dialysis (stages 3-4). *Int Urol Nephrol* 2004; 36: 465-468.
2. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD Cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 762-769.
3. Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: an adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 62: 1-9.
4. Schultze R, Taggart D, Shapiro H, et al. On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50: 1061-1068.
5. Zalups R, Stanton B, Wade J, Giebisch G. Structural adaptation in initial collecting tubule following reduction in renal mass. *Kidney Int* 1985; 27: 636-642.

6. Giebisch G, Krapf R, Wagner C. Renal and extrarenal regulation of potassium. *Kidney Int* 2007; 72: 397-410.
7. Vehaskari VM, Hering-Smith KS, Klahr S, Lee Hamm L. Increased sodium transport by cortical collecting tubules from remnant kidneys *Kidney Int* 1989; 36: 89-95.
8. Hene RJ, Boer P, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 21: 98-111.
9. Schambelan M, Sebastian A, Biglieri EG. Prevalence, pathogenesis, and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 1980; 17: 89-101.
10. Mujais SK, Kurtzman NA. Regulation of renal Na⁺-K⁺-ATPase in the rat: effect of uninephrectomy. *Am J Physiol* 1986; 251: F506-F512.
11. Fine LG, Yanagawa N, Schultze RG, Tuck M. Functional profile of the isolated uremic nephron. *J Clin Invest* 1979; 64: 1033-1043.
12. Muto S, Tsuruoka S, Miyata Y, et al. Basolateral Na⁺/H⁺ exchange maintains potassium secretion during diminished sodium transport in the rabbit cortical collecting duct. *Kidney Int* 2009; 75: 25-30.
13. Pratt JH. Role of angiotensin-II in potassium-mediated stimulation of aldosterone secretion in the dog. *J Clin Invest* 1982; 70: 667-672.
14. Field MJ, Stanton BA, Giebisch GH. Differential acute effects of aldosterone, dexamethasone, and hyperkalemia on distal tubular potassium secretion in the rat kidney. *J Clin Invest* 1984; 74: 1792-1802.
15. Muto S. Potassium transport in the mammalian collecting duct. *Physiol Rev* 2001; 81: 85-116.
16. Salem MM, Rosa RM, Batle DC. Extrarenal potassium tolerance in chronic renal failure: implications for the treatment of acute hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 1991; 421-444.
17. Bastl C, Hayslett JP, Binder HJ. Increased large intestinal secre-

tion of potassium in renal insufficiency. *Kidney Int* 1977; 12: 9-16.

18. Sweiry JH, Binder HJ. Characterization of aldosterone-induced potassium secretion in rat distal colon. *J Clin Invest* 1989; 83: 844-851.

19. Bonilla S, Goecke IA, Bozzo S, et al. Effect of chronic renal failure on Na⁺-K⁺-ATPase α_1 and α_2 mRNA transcription in rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1991; 88: 2137-2141.

20. Goecke IA, Bonilla S, Marusic ET, Alvo M. Enhanced insulin sensitivity in extrarenal potassium handling in uremic rats. *Kidney Int* 1999; 39: 39-43.

21. Muto S, Sebata K, Watanabe H, et al. Effect of oral glucose administration on serum potassium concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46: 697-705.

22. Rose BD. Causes of hyperkalemia. Up To Date 2010; Ver 18.1 (www.uptodate.com).

23. Nieman LK, Young WF. Etiology and treatment of hypoaldosteronism. Up To Date 2010; Ver 18.1 (www.uptodate.com).

24. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 5: 531-548.

25. Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2010 (In press) doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01020.

26. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1156-1162.

27. Morita H, Fujiki N, Miyahara T, Lee K, Tanaka K. Hepatoportal bumetadine-sensitive K⁺ sensor mechanism controls urinary K⁺ excretion. *Am J Physiol* 2000; 278: R1134-R1139.

28. Lee FN, Oh G, McDonough, Youn JH. Evidence for gut factor in K homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; F541-F547.

Ομοιοστασία καλίου σε ασθενή υπό αιμοκάθαρση

Ελένη Μάνου

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

Κύρια σημεία

- Η ομοιοστασία του K^+ σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό ΑΚ στηρίζεται κατά μείζονα λόγο στη δυνατότητα ανακατανομής του ανάμεσα στον ενδο- και εξωκυττάριο χώρο, σε εξωνεφρικές οδούς αποβολής του που αναλαμβάνουν πιο ενεργό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων του στο αίμα και βέβαια στη διαδικασία της ΑΚ

- Η έκκριση του K^+ από το εντερικό επιθήλιο στην ΑΚ μπορεί να πετύχει 2πλάσιες ή και 3πλάσιες ποσότητες αποβαλλόμενου K^+ από το φυσιολογικό, που υπολογίζονται στα 0,3 mEq/kgBΣ/24ωρο, ενώ το συχνό πρόβλημα της δυσκοιλιότητας εμποδίζει αυτή την αντισταθμιστική απώλεια

- Η διαιτητική πρόσληψη του K^+ σε ανουρικούς ασθενείς υπό ΑΚ θα πρέπει να υπολογίζεται, σε σταθερές συνθήκες, στα 2-3 gr ή αλλιώς 50-75 mEq K^+ /24ωρο

- Οι βασικές ορμόνες που ρυθμίζουν την κυτταρική πρόσληψη του K^+ είναι η ινσουλίνη, οι κατεχολαμίνες, η αλδοστερόνη και η παραθορμόνη, αποκτώντας ιδιαίτερη σημασία στην ΑΚ εξαιτίας της επίδρασης πολλών, συχνά χορηγούμενων, φαρμάκων είτε επί του άξονα είτε επί του τρόπου δράσης των ορμονών αυτών

- Η διαδικασία της ΑΚ αποτελεί τη βασική συνιστώσα ρύθμισης του K^+ και τον μόνο τρόπο γρήγορης μείωσης των υψηλών επιπέδων του, με

προσοχή στο φαινόμενο αναπήδησης του K^+ μετά το πέρας μιας συνεδρίας για την αντιμετώπιση οξείας υπερκαλιαιμίας

- Μία επαρκής κλασική ΑΚ 4 ωρών μπορεί να αποβάλλει 80-140 mEq K^+ , πετυχαίνοντας αρχικά μία απότομη πτώση των προ της συνεδρίας επιπέδων, η οποία ακολουθείται από μία πιο βαθμιαία και μειούμενη πτώση προϊόνσης της συνεδρίας, που μεταφράζεται σε ένα plateau μετά τις 3 ώρες ΑΚ, ανεξάρτητο από τη συγκέντρωση του K^+ στο διάλυμα αιμοκάθαρσης

1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές του καλίου (K^+) αποτελούν καθημερινό πρόβλημα τόσο των ασθενών που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ιδιαίτερα όψιμων σταδίων, όσο και των θεραπόντων ιατρών τους, εφόσον μπορεί να αποβούν ιδιαίτερα επικίνδυνες για την υγεία των πρώτων. Είναι εύλογο ότι το πρόβλημα μεγεθύνεται όταν αφορά σε ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΝ που υποβάλλονται σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση (ΑΚ).

Η φυσιολογία του K^+ στον ανθρώπινο οργανισμό έχει ήδη αναπτυχθεί σε προηγούμενα κεφάλαια, θα πρέπει όμως να τονιστούν και πάλι τα εξής: α) τα επίπεδα K^+ στον ορό εξαρτώνται από 2 βασικές παραμέτρους, τη νεφρική αποβολή του και την ανακατανομή του ανάμεσα στον ενδο- και εξωκυττάριο χώρο. Η πρώτη αποτελεί μία αργή διαδικασία 4-6 ωρών ενώ η δεύτερη συμβαίνει ταχύτατα μέσα σε λίγα λεπτά και β) το υψηλό ή χαμηλό K^+ του ορού δεν αντανακλά απαραίτητα την ποσότητα που βρίσκεται ενδοκυττάρια και επομένως το ολικό K^+ του οργανισμού⁽¹⁾.

Η πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε ΑΚ έχει μικρή ή μηδαμινή υπολειμματική νεφρική λειτουργία. Επομένως, η κυριότερη οδός απομάκρυνσης του K^+ από τον οργανισμό, τα ούρα, πρακτικά δεν υφίσταται.

Αυτό συνεπάγεται ότι άλλες οδοί, εξωνεφρικές, μπορεί να αναλάβουν πιο ενεργό ρόλο σε συνδυασμό απαραίτητα με τη διαδικασία της ΑΚ και με την επιλογή της κατάλληλης δίαιτας.

Η μελέτη και η γνώση της ομοιοστασίας του K^+ στην ΑΚ πρέπει να αποτελεί βασικό στοιχείο της κατάρτισης ενός νεφρολόγου, με στόχο την όσο το δυνατό αποτελεσματικότερη μείωση του κινδύνου από τις ακραίες μεταβολές του σημαντικού αυτού ηλεκτρολύτη στο αίμα.

2. Γενικά στοιχεία παθοφυσιολογίας του K^+ στην ΑΚ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το συνολικό K^+ του οργανισμού (50 mEq/kg βάρους σώματος [ΒΣ] δηλαδή περίπου 3500 mEq) βρίσκεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στον ενδοκυττάριο χώρο, ενώ μόλις το 2% (70 mEq) κατανέμεται εξωκυττάρια. Αυτό οδηγεί σε σημαντικά διαφορετικές συγκεντρώσεις του ιόντος σε κάθε χώρο, της τάξης των 150 mEq/L ενδοκυττάρια (K_{EN}) και των 4 mEq/L εξωκυττάρια (K_{EE}). Η βασική ιδιότητα του K^+ ως ρυθμιστή του δυναμικού ηρεμίας των κυτταρικών μεμβρανών καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τη σχέση $K_{EN}:K_{EE}$. Η σχέση αυτή μπορεί εύκολα να διαταραχθεί με την αύξηση ή και μείωση των επιπέδων του K_{EE} , κάτι που συμβαίνει συχνά σε ασθενείς υπό ΑΚ. Αυτό αντανakλάται στη δυσλειτουργία ιστών με αυξημένη ερεθισιμότητα όπως οι μυϊκός και ο νευρικός ιστός, με εμφανή τα κλινικά αποτελέσματα στην καθημερινή πρακτική (εκσεσημασμένη μυϊκή αδυναμία, καρδιακές αρρυθμίες, ασυστολία κ.ά)⁽²⁾.

Η ικανότητα του οργανισμού να ανακατανέμει το K^+ ενδο- και εξωκυττάρια αποτελεί μία «εσωτερική ομοιοστασία» που αποκτά ιδιαίτερη σημασία στην ΑΚ για την πρόληψη επικίνδυνων μεταβολών των επιπέδων του στο αίμα, εφόσον έχει εκλείψει η άλλη κύρια οδός αποβολής ή συντήρησής του, που

είναι το νεφρικό σωληνάριο.

Από την άλλη πλευρά, η «εξωτερική ομοιοστασία» του K^+ αφορά κατά κύριο λόγο τους νεφρούς και δευτερευόντως το πεπτικό σύστημα. Οι φυσιολογικοί νεφροί αποβάλλουν περίπου το 90% της καθημερινής πρόσληψης K^+ , η οποία κυμαίνεται στα 0,75-1 mEq/kgΒΣ. Προϊούσης της ΧΝΝ η καλιουρική ικανότητα των νεφρών αυξάνεται αντισταθμιστικά λόγω αύξησης της αποβολής K^+ από τους υγιείς εναπομείναντες νεφρώνες. Αυτό παύει να συμβαίνει όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) μειωθεί κάτω από τα 15 ml/min, με αποτέλεσμα την επιτευνόμενη πλέον εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, η οποία μπορεί να έχει την ανάγκη διενέργειας επείγουσας ΑΚ. Σ' αυτή την περίπτωση, η πλήρης απορρόφηση του προσλαμβανόμενου με την τροφή K^+ θα οδηγούσε σε δραματικές αυξήσεις του στο αίμα, αν δεν υπήρχαν άλλες εναλλακτικές οδοί αποβολής ή ανακατανομής του στον οργανισμό.

Συνοψίζοντας, η ομοιοστασία του K^+ στην ΑΚ καθορίζεται από πολλούς και διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, με στόχο πάντοτε τη διατήρηση ασφαλών επιπέδων στο αίμα. Στη συνέχεια περιγράφονται οι σημαντικότεροι απ' αυτούς τους μηχανισμούς, οι οποίοι μπορούν να ταξινομηθούν σε φυσιολογικούς (εντερική αποβολή, κυτταρική πρόσληψη, ορμονικές δράσεις, οξεοβασική ισορροπία κ.ά) και σε τεχνητούς (αιμοκάθαρση).

2.1. Φυσιολογικοί μηχανισμοί

2.1.1. Εντερική οδός αποβολής του K^+

Ο ίδιος ο εντερικός σωλήνας αποτελεί σημαντική εναλλακτική οδό

αποβολής του K^+ σε ασθενείς υπό ΑΚ. Φυσιολογικά, λιγότερο από 10% της καθημερινής πρόσληψης αποβάλλεται με τα κόπρανα. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε επίπεδα μέχρι και 18% του προσλαμβανόμενου K^+ όταν υπάρχει νεφρική δυσπραγία (ΧΝΝ IV και V σταδίου), ενώ μπορεί να φθάσει και 34% (>20 mEq/24ωρο) όταν ο eGFR μειωθεί κάτω από 5 ml/min. Ο μηχανισμός αποβολής γίνεται διαμέσου αυξημένης έκκρισης του K^+ από το εντερικό επιθήλιο, η οποία μπορεί να φτάσει 2πλάσια ή και 3πλάσια επίπεδα από τα φυσιολογικά. Δυστυχώς, η αντιρροπιστική αυτή αποβολή K^+ με τα κόπρανα σε ασθενείς υπό ΑΚ καταργείται σε μεγάλο βαθμό λόγω του συχνού προβλήματος δυσκοιλιότητας που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς αυτοί. Ο ρόλος της αλδοστερόνης στην εντερική απέκκριση K^+ έχει μελετηθεί, παραμένει όμως αδιευκρίνιστος ο βαθμός στον οποίο αυτή συμμετέχει στο στάδιο της ΑΚ⁽³⁾.

Ας σημειωθεί ότι και ο ιδρώτας αποτελεί, ελάχιστος βέβαια σημασίας, οδός αποβολής K^+ που συνήθως κυμαίνεται περίπου στα 5 mEq/L.

2.1.2. Κυτταρική πρόσληψη του K^+ και ανακατανομή ανάμεσα σε ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο

Η κινητήρια δύναμη για τη μετακίνηση του K^+ και βέβαια του Na^+ εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών είναι η Na^+-K^+ ή όπως είναι ευρέως γνωστή η $Na^+-K^+-ATPάση$. Οι σκελετικοί μύες και συγκεκριμένα τα μυϊκά τους κύτταρα αποτελούν μαζί με τα ηπατοκύτταρα τη μεγαλύτερη δεξαμενή ενδοκυττάριου K^+ στον ανθρώπινο οργανισμό. Η άρτια λειτουργία αυτής της θεμελιώδους σημασίας αντλίας καθώς και η πυκνότητά της επί των κυτταρικών μεμβρανών εξαρτώνται από πολλές παραμέτρους και κυρίως από τη δράση βασικών ορμονών, όπως είναι η ινσουλίνη και οι

κατεχολαμίνες. Έχει παρατηρηθεί ότι η $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$ «πάσχει» σε ουραιμικές καταστάσεις, ενώ αντίθετα η εφαρμογή της ΑΚ μπορεί ίσως να αναστρέψει τη μειονεκτική της δραστηριότητα⁽⁴⁾.

2.1.2.1. Ορμόνες και κυτταρική πρόσληψη K^+

Ινσουλίνη: Ο ρόλος της ινσουλίνης στην πρόσληψη του K^+ από τα κύτταρα είναι αποδεδειγμένος. Αυτό ισχύει τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις, με το δεδομένο ότι η βασική έκκριση της ινσουλίνης είναι απαραίτητη για τη διατήρηση φυσιολογικής σχέσης $\text{K}_{\text{EN}}:\text{K}_{\text{EE}}$, όσο και στην αντιμετώπιση παθολογικών υπερκαλιαιμιών με την εξωγενή της χορήγηση σε μεγάλες δόσεις.

Ο τρόπος δράσης της σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ στις κυτταρικές μεμβράνες. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι παρά την ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη στην ουραιμία, όσον αφορά στην είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα, δεν μειώνεται η ικανότητά της να διευκολύνει την αντίστοιχη είσοδο του K^+ μέσα σ' αυτά. Από πρακτική άποψη φαίνεται ότι οι καταστάσεις νηστείας που συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης ευνοούν την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς υπό ΑΚ. Σε μία παλαιότερη μελέτη η σοβαρή υπεργλυκαιμία διαβητικών ασθενών υπό ΑΚ συνοδευόταν από σημαντική υπερκαλιαιμία, λόγω της συνοδού έλλειψης ινσουλίνης. Η χορήγηση παρεντερικά ινσουλίνης διόρθωσε όχι μόνο την υπεργλυκαιμία αλλά και την υπερκαλιαιμία των ασθενών αυτών⁽⁵⁾.

Κατεχολαμίνες: Οι ενδογενείς κατεχολαμίνες ασκούν τις δράσεις τους διαμέσου 2 διαφορετικών υποδοχέων, των α - και β -αδρενεργικών υποδοχέων. Αυτοί διαιρούνται σε υποομάδες: τους α_1 , α_2 και τους β_1 , β_2

και β_3 αντίστοιχα. Όσον αφορά στην κυτταρική πρόσληψη του K^+ υπό φυσιολογικές συνθήκες, η α -αδρενεργική διέγερση οδηγεί σε έξοδο του από τα κύτταρα ενώ συμβαίνει το αντίθετο στη β -αδρενεργική διέγερση.

Έχουν γίνει πολλές μελέτες σχετικά με τη δράση των ενδογενών κατεχολαμινών επί των υποδοχέων τους στη ΧΝΝ και στην ΑΚ. Το ενδιαφέρον των μελετών αυτών εστιάζεται στον τρόπο δράσης φαρμακευτικών ουσιών που αναστέλλουν (antagonists/blockers) ή διεγείρουν (agonists) τους παραπάνω υποδοχείς, ιδιαίτερα σε καταστάσεις σωματικής άσκησης ή σε σχέση με την πρόσληψη της τροφής. Είναι εύλογο ότι οι παρατηρήσεις αυτές έχουν ενδιαφέρον εφόσον οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν πολύ συχνά σκευάσματα τέτοιου είδους. Η υποομάδα, ιδιαίτερα των β -υποδοχέων, φαίνεται ότι επίσης παίζει ρόλο. Έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων K^+ σε ασθενείς υπό ΑΚ, όταν κατά τη διάρκεια άσκησης χορηγήθηκε ο μη εκλεκτικός ανταγωνιστής (β_1 -, β_2 -blocker) προπρανολόλη σε σχέση με τη χορήγηση της μετοπρολόλης, ενός εκλεκτικού ανταγωνιστή (β_1 -blocker). Αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η κυτταρική πρόσληψη του K^+ στην ΑΚ φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τη β_2 -διέγερση, επομένως οι εκλεκτικοί β_1 -blockers είναι ασφαλέστερη επιλογή για τους ασθενείς αυτούς⁽⁶⁾. Μία άλλη μελέτη προσπάθησε να εξηγήσει τη δράση της επινεφρίνης, η οποία αποτελεί μικτό α - και β -αγωνιστή σε ασθενείς υπό ΑΚ. Οι παρατηρήσεις που έγιναν οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η υποκαλιαμική δράση της επινεφρίνης διαμέσου της β -διέγερσης δεν ήταν τελικά η αναμενόμενη, πιθανά λόγω της υπεροχής της α -αδρενεργικής διέγερσης, η οποία όπως προαναφέρθηκε οδηγεί σε υπερκαλιαμία. Επομένως στην ΑΚ φαίνεται ότι υπάρχει αντίσταση στη δράση της επινεφρίνης που οφείλεται, είτε σε υποαπαντητικότητα της β_2 -διέγερσης, είτε σε υπεραπάντηση της α -διέγερσης⁽⁷⁾. Στην ίδια κατεύθυνση οδηγεί και

η γνώση ότι οι ασθενείς υπό ΑΚ παρουσιάζουν διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αντίσταση στη συμπαθητική διέγερση, με συχνά ετερογενή απάντηση στα ορμονικά ερεθίσματα⁽⁸⁾.

Συμπερασματικά, οι κατεχολαμίνες, όπως και η ινσουλίνη, κατέχουν ξεχωριστή θέση στην ομοιοστασία του K^+ στην ΑΚ αποτελώντας πρώτης γραμμής αμυντικούς μηχανισμούς στο χειρισμό του, σε καθημερινές καταστάσεις όπως είναι η σωματική άσκηση, η λήψη ή μη τροφής και οι διαταραχές των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Αλδοστερόνη: Η ορμόνη αυτή αποτελεί από μόνη της μία ειδική κατηγορία στην ομοιοστασία του K^+ στην ΑΚ. Αποκτά ιδιαίτερη σημασία, δεδομένης της ευρείας χορηγήσεως σκευασμάτων που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) και πολύ συχνά αποσύρονται από τη θεραπευτική φαρέτρα, παρά τα θετικά αποτελέσματά τους, λόγω της σοβαρής παρενέργειάς τους που είναι η υπερκαλιαιμία. Η πρωταρχική δράση της αλδοστερόνης, αυτή της νεφρικής αποβολής του K^+ στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, έχει μελετηθεί και αποδειχτεί ευρέως. Τα επίπεδα της αυξάνονται ως απάντηση στην αυξημένη πρόσληψη K^+ ενώ καταστάσεις που μπλοκάρουν αυτή την αντισταθμιστική απάντηση, όπως η ενδογενής νεφρική νόσος ή η λήψη φαρμάκων, οδηγούν σε θετικό ισοζύγιο K^+ . Από την άλλη πλευρά, η δράση της αλδοστερόνης σε επίπεδο κυτταρικής πρόσληψης του K^+ δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Φαίνεται πάντως ότι η ευαισθησία των επινεφριδίων να εκκρίνουν αλδοστερόνη είναι αυξημένη στη ΧΝΝ⁽⁹⁾.

Όσον αφορά στο σκέλος της εντερικής αποβολής του K^+ στην ΑΚ, όπως ήδη αναφέρθηκε, ο ρόλος της αλδοστερόνης επίσης δεν είναι απόλυτα σαφής. Η $Na^+-K^+-ATPάση$ εκφράζεται και στα κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου, συμμετέχοντας στην εντερική αποβολή του K^+ . Σε παλαιότερες

πειραματικές μελέτες η δραστικότητα αυτής της αντλίας αυξάνοταν με την αυξημένη πρόσληψη του K^+ , ενώ σε έλλειψη αλδοστερόνης η παραπάνω αύξηση ήταν απούσα και επανέρχονταν με την έγχυση της ορμόνης⁽¹⁰⁾. Στη ΧΝΝ και στην ΑΚ η δραστικότητα της παραπάνω αντλίας στον εντερικό βλεννογόνο είναι αυξημένη. Παρόλα αυτά η συμβολή της αλδοστερόνης στην εντερική απέκκριση του K^+ σε ασθενείς υπό ΑΚ δεν έχει αποδειχτεί⁽¹¹⁾.

Παραθορμόνη: Τα αυξημένα επίπεδα της παραθορμόνης ορού (PTH) έχει φανεί ότι επίσης επηρεάζουν τον χειρισμό του K^+ από τα κύτταρα. Μελέτες σε πειραματόζωα με ΧΝΝ και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό έδειξαν βελτίωση της κυτταρικής πρόσληψης του K^+ μετά από παραθυρεοειδεκτομή⁽¹²⁾. Ο μηχανισμός με τον οποίο εμπλέκεται η PTH στο χειρισμό του K^+ φαίνεται ότι σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα του ενδοκυττάριου Ca^{2+} . Αυτά με τη σειρά τους προκαλούν αναστολή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια και της παραγωγής του ATP, με τελικό αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία της $Na^+-K^+-ATPάσης$. Η διενέργεια παραθυρεοειδεκτομής ή η χορήγηση της βεραπαμίλης, ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου, αναστρέφει τα παραπάνω φαινόμενα.

Βέβαια, όλα αυτά δεν έχει αποδειχτεί ότι ισχύουν σε ασθενείς υπό ΑΚ. Σε μία μελέτη τέτοιων ασθενών η χορήγηση της διλτιαζέμης, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo), έδειξε μείωση της αύξησης των επιπέδων K^+ στα μεσοδιαστήματα των συνεδριών ΑΚ⁽¹³⁾.

2.1.2.2. Οξεοβασική ισορροπία

Η αντίστροφη σχέση των επιπέδων K^+ και pH είναι γνωστή από πολύ παλιά. Η χορήγηση διττανθρακικού νατρίου ($NaHCO_3$) για την αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας παραμένει ένας κλασικός θεραπευτικός

χειρισμός σε ασθενείς με ΧΝΝ. Εφόσον αναφερόμαστε σε οξεοβασική (ΟΒ) διαταραχή του τύπου της οξέωσης, ο μηχανισμός δράσης είναι και πάλι η μετακίνηση του K^+ από τον ενδο- στον εξωκυττάριο χώρο διαμέσου αναστολής δράσης της $Na^+-K^+-ATPάσης$. Εξάλλου η οξέωση αποτελεί το συχνότερο αίτιο οξείας εξόδου του K^+ από τα κύτταρα⁽¹⁾.

Παρόλα αυτά οι μεταβολές των επιπέδων K^+ ανάλογα με την κατάσταση της ΟΒ ισορροπίας δεν είναι πάντοτε οι αναμενόμενες, αλλά εξαρτώνται από το είδος και τη διάρκεια της ΟΒ διαταραχής.

Η ύπαρξη μεταβολικής οξέωσης (ΜΟ) και ειδικότερα της «ανόργανης» μορφής της, δηλαδή αυτής που δημιουργείται από τη συσσώρευση μη μεταβολίσιμων ανιόντων (λ.χ. λήψη υδροχλωρικού οξέος-ΗCl), οδηγεί σε σαφή μεταβολή των επιπέδων του K^+ (για κάθε πτώση του pH κατά 0,1 μονάδες, αυξάνεται το K^+ ορού κατά 0,8 mEq/L). Βέβαια σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κάτι τέτοιο αντirroπείται με την αυξημένη νεφρική απέκκριση του K^+ . Αντίθετα, όταν αυτό συμβεί σε ασθενείς υπό ΑΚ, είναι επόμενο να οδηγήσει σε παρατεταμένη υπερκαλιαιμία⁽¹⁴⁾. Όσον αφορά στην «οργανική» μορφή ΜΟ, από συσσώρευση μεταβολίσιμων ανιόντων (λ.χ. γαλακτικό ή β-υδροξυβουτυρικό οξύ), φαίνεται ότι η κυτταρική πρόσληψη του K^+ δεν επηρεάζεται με την ίδια βαρύτητα, ώστε να μην επέρχονται μεγάλες μεταβολές στα επίπεδά του. Η διαφορά στα επίπεδα K^+ μεταξύ των 2 μορφών ΜΟ οφείλεται στη διαφορετική διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης μεταξύ του ανόργανου και του οργανικού ανιόντος, με αποτέλεσμα στην πρώτη να χρειάζεται η μετακίνηση του K^+ , στην προκειμένη περίπτωση η έξοδός του από το κύτταρο, για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα⁽¹⁾.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν και οι αναπνευστικές ΟΒ διαταραχές. Οι μεταβολές στα επίπεδα K^+ είναι ηπιότερες συγκριτικά μ' εκείνες του

μεταβολικού τύπου. Επιπρόσθετα, η αλκάλωση μεταβολική ή αναπνευστική προκαλεί επίσης μικρότερης βαρύτητας μεταβολές του K^+ σε σχέση με την οξέωση⁽¹⁵⁾.

Συνοψίζοντας, η ΧΝΝ και ειδικότερα η ΑΚ αποτελούν εξ ορισμού καταστάσεις χρόνιας ΜΟ η οποία «θεραπεύεται»- αντιρροπείται με την εφαρμογή της εξωνεφρικής κάθαρσης. Λόγω της συνυπάρχουσας νοσηρότητας οι ασθενείς υπό ΑΚ εκδηλώνουν συχνά ποικίλες εικόνες διαταραχών της ΟΒ ισορροπίας. Ο βαθμός και η βαρύτητα της επίδρασης μιας τέτοιας επιπρόσθετης ΟΒ διαταραχής στα επίπεδα K^+ στον ορό αποτελεί πολύπλοκο φαινόμενο με πολυπαραγοντικό χαρακτήρα στους ασθενείς αυτούς. Έτσι, θα πρέπει πάντοτε να αναζητούνται κι άλλοι συνυπάρχοντες παράγοντες που οδηγούν σε διαταραχή του K^+ , εκτός από τον προφανή, την οξέωση. Η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας που συνοδεύει τη γαλακτική οξέωση από μεσεντέριο ισχαιμία ή τη διαβητική κετοξέωση, «σενάρια» πιθανά σε ασθενείς υπό ΑΚ, δεν οφείλονται απευθείας στο σκέλος της οξυαιμίας, αλλά στην έκλυση K^+ από το ίσχαιμο έντερο, καθώς και στη παντελή έλλειψη ινσουλίνης και στην υπερωσμωτικότητα αντίστοιχα.

2.1.2.3. Άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν τα επίπεδα K^+ σε ασθενείς υπό ΑΚ

Υπερωσμωτικές καταστάσεις: Οι διαβητικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΚ είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας. Το αίτιο είναι διττό: α) η έλλειψη ινσουλίνης (λόγοι έχουν ήδη αναφερθεί) και β) η υπερτονικότητα. Η δεύτερη προκαλεί έξοδο K^+ από τα κύτταρα με το μηχανισμό της συμμεταφοράς, το K^+ ακολουθεί την έξοδο του H_2O για την επίτευξη ωσμωτικής ισορροπίας (solvent drag). Κάτι

αντίστοιχο μπορεί να συμβεί και στη χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων όπως μαννιτόλης (στο παρελθόν τη χορηγούσαν για την αντιμετώπιση του συνδρόμου ρήξης της ωσμωτικής ισορροπίας-disequilibrium syndrome). Φαίνεται ότι για κάθε 10 mOsmol/kg αύξηση της ωσμωτικότητας του ορού, αυξάνει το K^+ κατά 0,3-0,5 mEq/L⁽¹⁾.

Σωματική άσκηση: Ο ρόλος της σωστής σωματικής άσκησης στους ασθενείς υπό ΑΚ είναι σημαντικός, τόσο για τη βελτίωση των καρδιαγγειακών παραμέτρων, όσο και για την ποιότητα ζωής τους. Παρόλα αυτά η άσκηση ανεβάζει τα επίπεδα K^+ ακόμη και σε υγιή άτομα. Ο λόγος είναι η αυξημένη έξοδός του από τους σκελετικούς μύες σε ρυθμό που ξεπερνά την ικανότητα της Na^+-K^+-ATP άσης να το επαναφέρει ενδοκυττάρια. Εύλογο είναι ότι σε ανουρικούς ασθενείς η αύξηση αυτή θα είναι μεγαλύτερη, αν και από μελέτες δεν έχει επιβεβαιωθεί κάτι τέτοιο. Αυτό ίσως να οφείλεται στα αντισταθμιστικά υψηλότερα επίπεδα ορμονών που συντηρούν το K^+ ενδοκυττάρια, όπως κατεχολαμίνες, ινσουλίνη και αλδοστερόνη, στους ασθενείς υπό ΑΚ⁽¹⁶⁾.

Η χρήση μη εκλεκτικών β-αναστολέων (β-blockers), όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι γυμνάζονται ή εργάζονται σε επαγγέλματα με αυξημένη μυική καταπόνηση.

Διαιτητική πρόσληψη: Το K^+ βρίσκεται σε αφθονία σε τροφές όπως λαχανικά, φρούτα και γαλακτοκομικά προϊόντα, αλλά και σε μικρότερες ποσότητες σχεδόν σ' όλων των ειδών τις τροφές. Ο περιορισμός στην πρόσληψή του αποτελεί το βασικό μέσο στην πρόληψη της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς υπό ΑΚ. Αυτό επιτυγχάνεται με την ημερήσια κατανάλωση 2-3 gr ή αλλιώς 50-75 mEq K^+ . Ένας αδρός τρόπος υπολογισμού των καθημερινών απωλειών, άρα και της ποσότητας σε K^+ που δικαιούται ένας

ανουρικός ασθενής υπό ΑΚ είναι ο εξής: σε κάθε συνεδρία αποβάλλονται περίπου 1,5 mEq/kgBΣ, ενώ η εντερική αποβολή κυμαίνεται στα 0,3 mEq/kgBΣ/24ωρο. Αυτό για έναν ασθενή 70 kg μεταφράζεται σε απώλεια καθημερινά 66 mEq K⁺. Υπάρχουν όμως και «κρυφές» πηγές εξωγενούς λήψης K⁺ όπως καλιούχες πενικιλίνες, υποκατάστατα άλατος ή τροφές χαμηλής περιεκτικότητας σε Na⁺ που αντίθετα περιέχουν πολύ K⁺.

2.2. Τεχνητοί μηχανισμοί

Διαδικασία αιμοκάθαρσης: Η εξωνεφρική κάθαρση και με τις 2 συνιστώσες της, ΑΚ και περιτοναϊκή κάθαρση, μπορεί αποτελεσματικά να μειώσει τα επίπεδα K⁺ στον ορό, διορθώνοντας παράλληλα και το σκέλος της ΜΟ. Όταν όμως απαιτείται ταχεία μείωση του K⁺ λόγω οξείας, απειλητικής για τη ζωή υπερκαλιαιμίας, η ΑΚ αποτελεί τη μέθοδο εκλογής.

Η κλασική ΑΚ με ρυθμιστική ουσία το NaHCO₃ στηρίζει την απομάκρυνση του K⁺ στη μέθοδο της διάχυσης, διαμέσου της μεμβράνης του φίλτρου, από ένα χώρο υψηλής συγκέντρωσης (ενδαγγειακός χώρος ασθενή) σ' ένα χώρο χαμηλότερης συγκέντρωσης (διάλυμα ΑΚ) (ΔΑ). Ο ρυθμός με τον οποίο επιτυγχάνεται η παραπάνω απομάκρυνση του K⁺ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Αυτοί είναι η διαφορά ή κλίση συγκέντρωσης (όσο μεγαλύτερη είναι αυτή, τόσο γρηγορότερα περνά το K⁺ στην πλευρά του διαλύματος), ο ρυθμός μετακίνησης του K⁺ από τον ενδοκυττάριο χώρο ενδαγγειακά (αυτό καθορίζει και το πραγματικό «ξέπλυμα» του οργανισμού από το περιττό K⁺, αφού η κύρια αποθήκη του βρίσκεται ενδοκυττάρια), τα χαρακτηριστικά της ΑΚ (τύπος, επιφάνεια μεμβράνης, ροή αίματος και διάρκεια συνεδρίας), η σύσταση του ΔΑ καθώς και η ΟΒ ισορροπία και το ορμονικό περιβάλλον. Από διάφορες μελέτες προκύπτει

ότι την 1^η ώρα μιας τυπικής συνεδρίας ΑΚ τα προ της συνεδρίας επίπεδα του K^+ μειώνονται περισσότερο από 1 mEq/L (περίπου 1,2-1,5). Ακολουθεί περαιτέρω μείωση κατά 1 mEq/L τις επόμενες 2 ώρες, ενώ στη συνέχεια τα επίπεδα του K^+ παραμένουν αμετάβλητα. Επομένως μέσα στις 4 ώρες ΑΚ τα προ της συνεδρίας επίπεδα του K^+ μειώνονται περίπου κατά 2-2,5 mEq/L⁽¹⁷⁾. Αυτό μεταφράζεται σ' ένα plateau μετά τις 3 ώρες ΑΚ το οποίο είναι ανεξάρτητο από τη συγκέντρωση του K^+ στο ΔΑ.

Η διαφορά στο ρυθμό αναπλήρωσης του K^+ από τον ενδοκυττάριο στον ενδαγγειακό χώρο σε σχέση με τη μετακίνησή του από το αίμα του ασθενή στο ΔΑ δημιουργεί μία διαφορά «φάσης» που οδηγεί από την αρχική απότομη πτώση των προ της συνεδρίας επιπέδων σε μία πιο βαθμιαία και μειούμενη πτώση προΐούσης της συνεδρίας ΑΚ. Τελικά, η ολική ποσότητα του αποβαλλόμενου φαίνεται ότι κυμαίνεται από 80-140 mEq ανά συνεδρία.

Η αύξηση μέσα σε ώρες των επιπέδων K^+ ορού μετά τη συνεδρία ΑΚ (rebound-αναπήδηση του K^+) αποτελεί ένα σύνηθες φαινόμενο που οφείλεται στην αναφερθείσα χρονική διαφορά της μετακίνησης του K^+ ανάμεσα στους 3 χώρους τον ενδοκυττάριο, το αίμα και το διάλυμα. Έτσι, η χορήγηση ινσουλίνης ή η έκκρισή της με τη χρήση ΔΑ υψηλής περιεκτικότητας σε γλυκόζη, η διόρθωση της συνυπάρχουσας ΜΟ και η χρήση εισπνεόμενων β-διεγερτών οδηγούν το K^+ μέσα στα κύτταρα, με αποτέλεσμα αφενός τη βραχυπρόθεσμη υποκαλιαιμία και αφετέρου τη μακροπρόθεσμη υπερκαλιαιμία, δηλαδή το φαινόμενο της αναπήδησης λίγες ώρες μετά το τέλος της συνεδρίας. Στο ίδιο αποτέλεσμα οδηγεί και η διενέργεια μιας «υπέρτονης» ΑΚ (ΔΑ με υψηλή συγκέντρωση Na^+), με την οποία δημιουργούνται συνθήκες υπερωσμωτικότητας που διευκολύνουν την έξοδο του K^+ από τα κύτταρα, επομένως ενισχύεται το φαινόμενο

αναπήδησης. Εύλογο είναι ότι η αντιμετώπιση μιας σοβαρής υπερκαλιαιμίας με την ΑΚ δεν είναι θέμα μιας απλής 4ωρης συνεδρίας, αλλά θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με παρακολούθηση των επιπέδων του K^+ και επανάληψη μιας συνεδρίας σε συντομότερο από το προγραμματισμένο διάστημα.

Διάλυμα αιμοκάθαρσης: Το ΔΑ έχει ορθά χαρακτηριστεί ως μία προσωρινή «επέκταση» του εξωκυττάριου υγρού των ασθενών. Η ηλεκτρολυτική σύσταση και η ποσότητα της ρυθμιστικής ουσίας του ΔΑ αποτελούν ένα είδος απαραίτητου φαρμάκου για τον ασθενή που υποβάλλεται σε ΑΚ. Επομένως, για την επίτευξη νορμοκαλιαιμίας ένα εύρος συγκέντρωσης K^+ στο ΔΑ που θεωρείται επαρκές είναι τα 1,5-2 mEq/L. Αυτό βέβαια είναι αρκετά δογματικό με το δεδομένο ότι υπάρχουν πολλές άλλες παράμετροι που καθορίζουν το τελικό αποτέλεσμα στην ισορροπία του K^+ κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας ΑΚ. Τέτοιες παράμετροι όπως ήδη αναπτύχθηκαν είναι η διαιτητική πρόσληψη, ο τύπος, η διάρκεια και η συχνότητα των ΑΚ, η ΟΒ ισορροπία και το μεταβολικό status των ασθενών καθώς και η συνύπαρξη ασθενειών, κυρίως εμπύρετες υπερκαταβολικές καταστάσεις.

Η επιλογή του ΔΑ, όσον αφορά στο K^+ , συνήθως στηρίζεται στα προ της συνεδρίας επίπεδά του, με στόχο την αποτελεσματικότερη μείωσή του, όταν πρόκειται για υπερκαλιαιμία ή αντίθετα τη διατήρησή του σε καταστάσεις υποκαλιαιμίας. Παλαιότερα υπήρχε ένας εμπειρικός κανόνας, ο «κανόνας του 7», βάση του οποίου ήταν το άθροισμα των επιπέδων K^+ στον ορό και της συγκέντρωσής του στο ΔΑ θα πρέπει να ισούται με 7. Επομένως, σε ασθενή με K^+ ορού 6 mEq/L θα πρέπει να επιλεγεί ΔΑ με συγκέντρωση σε K^+ 1 mEq/L. Στην πράξη η επιλογή της περιεκτικότητας του ΔΑ σε K^+ θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τις ανάγκες και το ιστορικό κάθε ασθενή. Για παράδειγμα ασθενής που λαμβάνει δακτυλίτιδα

και είναι επιρρεπής στην εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών θα πρέπει να αντιμετωπίζεται λιγότερο «επιθετικά» ως προς τη μείωση και κυρίως την ταχύτητα μείωσης των επιπέδων K^+ ορού. Για τους λόγους αυτούς υπάρχει και η λύση ενός profiling K^+ με τη λογική η συγκέντρωσή του στο ΔΑ να βαίνει μειούμενη με την πτώση των επιπέδων του στον ορό στη διάρκεια μιας συνεδρίας ΑΚ⁽¹⁸⁾.

Άλλες παράμετροι στο ΔΑ όπως η περιεκτικότητά του σε γλυκόζη ή σε $NaHCO_3$ παίζουν επίσης ρόλο στην ομοιοστασία του K^+ επηρεάζοντας κατά κύριο λόγο το σκέλος της κυτταρικής του πρόσληψης.

3. Νορμοκαλιαμία στην ΑΚ: είναι ένας εφικτός στόχος;

Οι περισσότερες αναφορές της παραπάνω ανασκόπησης για την ομοιοστασία του K^+ στην ΑΚ αφορούν στο σκέλος της υπερκαλιαμίας. Αντίθετα η υποκαλιαμία, αν και μπορεί να αποβεί το ίδιο επικίνδυνη για τη ζωή των ασθενών δεν είναι, ίσως λανθασμένα, πρωταρχικό μέλημα των νεφρολόγων ή διαφορετικά δεν προκαλεί την ίδια εγρήγορση όσον αφορά τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπισή της. Αυτό συμβαίνει επειδή η ΑΚ, λόγω της διαλείπουσας κάθαρσης που προσφέρει, συνδυάζεται συχνά με την εμφάνιση υπερκαλιαμίας, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν διαιτητικές παρεκκλίσεις, χρήση καλιοσυντηρητικών φαρμάκων ή άλλα αίτια. Κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει στον ίδιο βαθμό στη συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση.

Η υπερκαλιαμία αποτελεί ένα από τα συχνότερα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς υπό ΑΚ. Το ζητούμενο είναι όταν η τιμή του K^+ στον ορό ξεπερνά κατά πολύ τα όρια, θέτοντας άμεσα σε κίνδυνο τη ζωή των ασθενών, κυρίως λόγω εμφάνισης θανατηφόρων αρρυθμιών. Τέτοιες σοβαρές

υπερκαλιαιμίες συναντώνται στο 10% των ασθενών σε ΑΚ, ενώ μπορεί να αποτελούν αίτιο αιφνίδιου θανάτου σε ποσοστά 3-5%^(19,20). Μελέτες επιβίωσης σε μεγάλο αριθμό ασθενών υπό ΑΚ κατέδειξαν ότι επίπεδα K^+ μεταξύ 4,6 και 5,3 mEq/L σχετίζονταν με τη μεγαλύτερη επιβίωση. Αντίθετα επίπεδα $K^+ < 4$ και $\geq 5,6$ mEq/L συνδυάζονταν με υψηλότερη θνητότητα. Η υπερκαλιαιμία συνέχιζε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μετά την προσαρμογή με άλλες παραμέτρους θνητότητας⁽²¹⁾.

Η υποκαλιαιμία δεν απαντάται το ίδιο συχνά στην ΑΚ. Η εμφάνισή της σχετίζεται με πολλούς παράγοντες όπως το έλλειμμα του ολικού K^+ στον οργανισμό (μεγάλες απώλειες από το πεπτικό ή ανεπαρκής πρόσληψη), οι καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής και κακής θρέψης, η μεγάλη ηλικία καθώς και η διενέργεια ΑΚ με διάλυμα χαμηλής περιεκτικότητας σε K^+ . Το τελευταίο αποτελεί συνήθη πρακτική σε μονάδες ΑΚ στην προσπάθεια να επιτευχθεί γρήγορη μείωση των επιπέδων K^+ . Αυτό οδηγεί συχνά στο αντίθετο άκρο, με αποτέλεσμα ο ασθενής να καθίσταται οξέως υποκαλιαιμικός με κίνδυνο εμφάνισης επίσης καρδιακών αρρυθμιών. Η εξήγηση της οξείας πτώσης των επιπέδων του K^+ στον ορό, όπως ήδη αναφέρθηκε, οφείλεται στο γεγονός ότι η μετακίνηση του K^+ από το ενδαγγειακό χώρο προς το διάλυμα ΑΚ είναι ταχύτερη από εκείνη από το ενδοκυττάριο στον ενδαγγειακό, με αποτέλεσμα η δεύτερη να υπολείπεται, δημιουργώντας έτσι μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των δύο χώρων που οδηγεί στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας. Αυτή η παράμετρος, της «προκλητής» ιατρογενώς υποκαλιαιμίας, δεν θα πρέπει να υποεκτιμάται από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό. Συχνοί προσδιορισμοί του K^+ κατά τη διάρκεια συνεδριών ΑΚ με διαλύματα χαμηλής περιεκτικότητας σε K^+ βοηθούν στην αποφυγή της παραπάνω επιπλοκής.

Το θέμα της πρόληψης των διαταραχών στην ομοιόσταση του K^+ είναι

ιδιαίτερα σημαντικό και προϋποθέτει τη γνώση όλων των παραμέτρων που αναφέρθηκαν. Από την άλλη πλευρά η θεραπεία μιας ακραίας τιμής K^+ ορού στην ΑΚ δεν διαφέρει σε βασικές γραμμές από τους κλασικούς θεραπευτικούς χειρισμούς σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, που έχουν αναπτυχθεί σε άλλα κεφάλαια. Για παράδειγμα, η χορήγηση γλυκονικού Ca^{2+} , ινσουλίνης, $NaHCO_3$ και ιοντανταλλακτικών ρητινών παραμένουν στην καθημερινή πρακτική της θεραπείας της υπερκαλιαιμίας, παρά το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητά τους είναι αμφιλεγόμενη στην ΑΚ.

Συμπερασματικά, η νορμοκαλιαιμία πρέπει να αποτελεί το ζητούμενο για τους ασθενείς αυτούς. Ο στόχος αυτός δεν είναι πάντοτε εφικτός με το δεδομένο ότι η ομοιοστασία του K^+ , είτε λόγω διαιτητικής πρόσληψης, είτε λόγω ενδογενούς παραγωγής, απώλειας και ανακατανομής, είτε βέβαια λόγω προβληματικής παρεχόμενης ΑΚ μπορεί εύκολα να μεταπέσει στο ένα ή στο άλλο άκρο, δημιουργώντας συνθήκες αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας. Φαίνεται ότι η ίδια η ΑΚ σε συνδυασμό με τη σωστή δίαιτα αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους στη επίλυση αυτού του προβλήματος.

4. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Κάλιο. Στο: Κ. Μαυροματίδης. Εκδ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, 2^η έκδοση. Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2006: 177-217.
2. Morduchowicz G, Winkler J, Dranze E, et al. Causes of death in patients with end-stage renal disease treated by dialysis in a center in Israel. *Isr J Med Sci* 1992; 28: 776-779.

3. Hatch M, Freel RW, Vaziri ND. Local upregulation of colonic angiotensin-II receptors enhances potassium excretion in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1998; 274: F275-F282.
4. Kaji D, Thomas K. Na⁺-K⁺ pump in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1987; 252: F785-F793
5. Tzamaloukas AH, Avasthi PS. Serum potassium concentration in hyperglycemia of diabetes mellitus with long-term dialysis. *West J Med* 1987; 146(5): 571-575.
6. Castellino P, Bia MJ, DeFronzo RA. Adrenergic modulation of potassium metabolism in uremia. *Kidney Int* 1990; 37: 793-798.
7. Allon M, Shanklin N. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal in men with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1991; 40: 1103-1109.
8. Yang WC, Huang TP, Ho LT, Chung HM, Chan YL, Batlle DC. Beta adrenergic mediated extrarenal potassium disposal in patients with end stage renal disease: effect of propranolol. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12: 186-193.
9. Tuck ML, Davidson MB, Asp N, Schultze RG. Augmented aldosterone and insulin responses to potassium infusion in dogs with renal failure. *Kidney Int* 1986; 30: 883-890.
10. Silva P, Charney AN, Epstein FH. Potassium adaptation and Na⁺-K⁺-ATPase activity in mucosa of colon. *Am J Physiol* 1975; 229: 1576-1579.
11. Sugarman A, Brown RS. The role of aldosterone in potassium tolerance: Studies in anephric patients. *Kidney Int* 1988; 34: 397-403.
12. Soliman AR, Akmal M, Massry SG. Parathyroid hormone interferes with extrarenal disposition of potassium in chronic renal failure. *Nephron* 1989; 52: 262-267.
13. Solomon R, Dubey A. Diltiazem enhances potassium disposal in

subjects with end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 420-426.

14. Magner PO, Robinson L, Halperin RM, Zettle R, Halperin ML. The potassium concentration in metabolic acidosis: a re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 220-224.

15. Adroque HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid base disturbances. *Am J Med* 1981; 71: 456-467.

16. Clark BA, Shannon C, Brown RS, Gervino EV. Extrarenal potassium homeostasis with maximal exercise in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1223-1227.

17. Blumberg A, Roser HW, Zehnder C, Muller-Brand J. Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis; relationship with dialytic potassium removal and total body potassium. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1629-1634.

18. Ebel H, Saure B, Laage C, et al. Influence of computer modulated profile haemodialysis on cardiac arrhythmias. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5(Suppl): 165-166.

19. Weiner ID, Wingo CS. Hyperkalemia: a potential silent killer. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1535-1543.

20. Tzamaloukas AH, Avasthi PS. Temporal profile of serum potassium concentration in non diabetic and diabetic outpatients on chronic dialysis. *Am J Nephrol* 1987; 7: 101-109.

21. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and Dialysate Potassium Concentrations and Survival in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 999-1007.

Ομοιοστασία καλίου σε ασθενή υπό περιτοναϊκή κάθαρση

Φωτεινή Π. Χριστίδου

Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Πολυγύρου

Κύρια σημεία

- Μη φυσιολογικά επίπεδα K^+ δεν είναι σπάνια στους ασθενείς υπό ΠΚ και μάλιστα σε ποσοστό 10-30% ανευρίσκονται αυτοί υποκαλιαιμικοί
- Η μεταφορά των διαλυτών ουσιών δια της περιτοναϊκής μεμβράνης γίνεται με διάχυση ή με συμμεταφορά
- Στην ΠΚ έχει διαπιστωθεί ότι η μετακίνηση του K^+ την 1^η και 2^η ώρα είναι πολύ εντονότερη από την μετακίνηση της ουρίας, της κρεατινίνης και της γλυκόζης
- Η μετακίνηση του K^+ επηρεάζεται από τη μεταφορά του με την αιματική κυκλοφορία στην περιτοναϊκή μεμβράνη, αλλά και από την έκκρισή του τοπικά
- Ασθενείς με ανεπάρκεια της υπερδιήθησης παρουσιάζουν μικρότερη έκκριση K^+
- Η θεωρία της αυξημένης εντερικής αποβολής K^+ στην ουραιμία δεν φαίνεται ιδιαίτερα ικανοποιητική
- Η υποκαλιαιμία είναι συχνό πρόβλημα στην ΠΚ και τα επίπεδα K^+ έχουν σχετιστεί με την κατάσταση θρέψης και τη συνοδό νοσηρότητα των ασθενών

Η ομοιοστασία του K^+ στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)

V σταδίου που βρίσκονται σε χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) είναι ικανοποιητική, εξαρτάται όμως από το συνδυασμό διαφόρων παραγόντων και συγκεκριμένα:

- α) Από την επιτυγχανόμενη περιτοναϊκή κάθαρση
- β) Από την υπολειμματική νεφρική λειτουργία
- γ) Από τις απώλειες K^+ από το γαστρεντερικό σύστημα
- δ) Από τη διατροφή του ασθενούς.

Σε γενικές γραμμές η απομάκρυνση του K^+ αν και μικρότερη της επιτυγχανόμενης με την αιμοκάθαρση, είναι ικανοποιητική (30-40 mEq/24ωρο) και επιτρέπει αρκετά απελευθερωμένη διατροφή για τους ασθενείς. Μη φυσιολογικά επίπεδα K^+ δεν είναι σπάνια στους ασθενείς υπό ΠΚ και μάλιστα σε ποσοστό 10-30% των ασθενών ανευρίσκονται υποκαλαιμικοί, πιθανά και λόγω της μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια με τη δράση της ινσουλίνης και την απορρόφηση της γλυκόζης του διαλύματος⁽¹⁾.

1. Μηχανισμοί μεταφοράς ουσιών δια της περιτοναϊκής μεμβράνης

Στη χρόνια ΠΚ (όπως είναι η συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση-ΣΦΠΚ) μπορεί να υπάρξουν προβλήματα με την κάθαρση τόσο των διαλυτών ουσιών (η πλειονότητα των οποίων σχετίζεται με τη διάχυσή τους από το πλάσμα στο περιτοναϊκό διάλυμα), όσο και προβλήματα με την υπερδιήθηση (που συμβάλλει στη συνολική κάθαρση διαμέσου συμμεταφοράς και που στα διαλύματα γλυκόζης οφείλεται στην ωσμωτική διαφορά του υπερωσμωτικού διαλύματος σε σχέση με το πλάσμα, ενώ στο διάλυμα icodextrin στη διαφορά πίεσης που δημιουργεί η παρουσία της μεγαλομοριακής ένωσης στο διάλυμα).

1.1. Εισαγωγή

Τρεις φραγμοί υφίστανται μεταξύ του περιτοναϊκού διαλύματος και των τριχοειδών: α) το τριχοειδικό τοίχωμα, β) ο διάμεσος ιστός και γ) τα μεσοθηλιακά κύτταρα⁽²⁾. Το τοίχωμα των τριχοειδών παρουσιάζει ένα σύστημα πόρων τριών μεγεθών, οι οποίοι περιορίζουν την μεταφορά των διαλυμένων ουσιών, ανάλογα με το μέγεθός τους^(3,4):

α) Οι μικροί πόροι (μέση ακτίνα 40-50 Å) διαμέσου των οποίων μεταφέρονται οι ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους και η μεταφορά τους περιορίζεται από τον αριθμό των μικρών αυτών πόρων. Είναι και οι θέσεις μεταφοράς του K^+ .

β) Οι μεγάλοι πόροι που αποτελούν λιγότερο από το 0,1% του συνολικού αριθμού των πόρων (μέση ακτίνα >150 Å), με ακτίνα ποικίλου μεγέθους, διαμέσου των οποίων μετακινούνται οι πρωτεΐνες.

γ) Οι πολύ μικροί πόροι που δημιουργούν οι δίαυλοι H_2O και αποτελούν το σύστημα της υδατοπορίνης-1 (μέση ακτίνα 3-5 Å) (3,5-8). Αυτοί είναι διαπερατοί μόνο από το H_2O και ανευρίσκονται στο ενδοθήλιο της τριχοειδικής κυκλοφορίας του περιτοναίου^(6,7). Το σύστημα αυτό είναι υπεύθυνο για την διακυτταρική μεταφορά H_2O που προκαλείται από την ωσμωτική διαφορά που προκύπτει με την προσθήκη των υπέρτονων περιτοναϊκών διαλυμάτων. Κατά προσέγγιση ευθύνεται για το 40% του συνολικού υπερδιηθήματος, ενώ το υπόλοιπο προκύπτει δια της παρακυτταρικής οδού (μεταξύ των κυττάρων)^(3,9). Σε αντίθεση με το σύστημα της μεταφοράς H_2O διαμέσου της υδατοπορίνης-1 που εξαρτάται από την ωσμωτική διαφορά, η μεταφορά του H_2O διαμέσου των μικρών πόρων εξαρτάται από μη ωσμωτικούς παράγοντες⁽¹⁰⁾.

1.2. Μεταφορά διαλυτών ουσιών

Στην ΠΚ όπως και σε κάθε τύπο θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η μακροχρόνια διατήρηση του ισοζυγίου των υγρών και των ηλεκτρολυτών είναι ζωτικής σημασίας. Η ικανότητα αφαίρεσης υγρών και Na^+ αποτελούν προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών και της μεθόδου⁽¹¹⁾.

Η μεταφορά των διαλυτών ουσιών δια της περιτοναϊκής μεμβράνης γίνεται με διάχυση ή με συμμεταφορά.

α) Η διάχυση εξαρτάται ευθέως από τη διαφορά συγκέντρωσης και είναι αντιστρόφως ανάλογη του μεγέθους της μετακινούμενης ουσίας.

β) Η συμμεταφορά αναφέρεται στην μεταφορά μιας ουσίας η οποία συνδέεται με την υπερδιήθηση, δηλαδή τη μεταφορά H_2O που προκαλεί μία ωσμωτική διαφορά και η οποία ρυθμίζεται από τις δυνάμεις τριβής που αναπτύσσονται μεταξύ του H_2O και της διαλυμένης ουσίας.

1.3. Χρήσιμοι δείκτες

- Για κάθε διαλυτή ουσία, η συμμεταφορά μετράται με το δείκτη sieving coefficient (S): Ο S εκφράζει τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ουσίας στο υπερδιήθημα και της συγκέντρωσής της στο πλάσμα, εφόσον το ποσοστό της διαχεόμενης ουσίας είναι μηδέν.

- Η ωσμωτική διαπερατότητα μιας διαλυτής ουσίας σε σχέση με μία μεμβράνη μετράται με το δείκτη reflection coefficient (rc). Ο rc κυμαίνεται από το 0 όταν η μεμβράνη είναι πλήρως διαπερατή από την ουσία μέχρι το 1 όταν η μεμβράνη είναι πλήρως αδιαπέραστη από την διαλυμένη ουσία. Η σχέση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων για μία μεμβράνη με ίσους

πόρους δίνεται από τη σχέση: $S=(1-rc)$.

- Η εκλεκτικότητα μεγέθους της περιτοναϊκής μεμβράνης εκφράζεται με τον όρο restriction coefficient, ο οποίος όταν είναι 1 εκφράζει την έλλειψη φραγμού λόγω μεγέθους. Άρα όσο μεγαλύτερη η τιμή του δείκτη τόσο μεγαλύτερη η διαπερατότητα της μεμβράνης, ανεξαρτήτως μεγέθους.
- Η μέγιστη περιτοναϊκή κάθαρση μιας ουσίας με διάχυση στο χρόνο 0 εκφράζεται με το δείκτη MTAC (mass transfer area coefficient).
- Τα χαρακτηριστικά της μεταφοράς των μικρομοριακών ουσιών δια της περιτοναϊκής μεμβράνης διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και κατηγοριοποιούνται με τη δοκιμασία εξισορρόπησης του περιτοναίου (Peritoneal Equilibration Test-PE-Test). Η κάθαρση των μικρομοριακών ουσιών εξαρτάται και από τον όγκο του περιτοναϊκού διαλύματος και αυξάνει με την αύξηση του όγκου⁽¹²⁾.

1.4. Μεταφορά των ιόντων δια της περιτοναϊκής μεμβράνης

Η μεταφορά των ιόντων επηρεάζεται από παράγοντες που φυσιολογικά δεν υπεισέρχονται στη μεταφορά των υπολοίπων ουσιών.

α) Υπάρχει σύνδεση των ιόντων με τις πρωτεΐνες (λ.χ. για το Ca^{2+} 40-45%, το Mg^{2+} 30%, Na^+ 1-2%), που εν μέρει επηρεάζεται και από το pH⁽¹³⁾.

β) Υπάρχουν σύμπλοκα μεταξύ των διαφόρων ιόντων.

γ) Η μεταφορά τους επηρεάζεται από τη μεταφορά των πρωτεϊνών και την περιεκτικότητα του πλάσματος σε λιπίδια και πρωτεΐνες.

δ) Το ηλεκτρικό φορτίο των ιόντων επηρεάζεται από το αρνητικά φορτισμένο τοίχωμα των τριχοειδών και της διάμεσης ουσίας⁽¹⁴⁾.

ε) Η συγκέντρωση των ιόντων στο περιτοναϊκό διάλυμα σε σχέση με

τα επίπεδά τους στο πλάσμα επηρεάζει τη μεταφορά τους, διότι μπορεί να ελαχιστοποιεί τη διάχυσή τους με αποτέλεσμα η μεταφορά τους να εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από την υπερδιήθηση.

στ) Σημασία έχει επίσης η χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τη μέτρησή τους και το κατά πόσο αυτή επηρεάζεται από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης⁽¹⁵⁾.

Φαίνεται λοιπόν ότι η μεταφορά των διαφόρων ιόντων δια της περιτοναϊκής μεμβράνης είναι σύνθετη διαδικασία και επηρεάζεται εκτός από τις παραμέτρους της διάχυσης και συµμεταφοράς και από την κλίση συγκέντρωσης χημικών και ηλεκτρικών παραμέτρων. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι παράμετροι που υπεισέρχονται στη μεταφορά των διαφόρων ουσιών⁽¹⁶⁾.

A. Για μη ηλεκτρολύτες

Ροή διαλύτου=Υδραυλική ροή+ωσμωτική ροή

Ροή διαλυμένης ουσίας=Υπερδιήθηση+διάχυση

B. Για ηλεκτρικά φορτισμένες διαλυτές ουσίες

Ροή διαλύτου=Υδραυλική ροή+ωσμωτική ροή+ηλεκτροωσμωτική ροή

Ροή διαλυμένης ουσίας=Υπερδιήθηση+διάχυση+ηλεκτροφορητική μετακίνηση

Πίνακας 1: Εξισώσεις μεταφοράς ουσιών σύμφωνα με τους Kedem & Katchalsky

1.5. Μεταφορά κατιόντων

Στα χρησιμοποιούμενα σήμερα περιτοναϊκά διαλύματα η συγκέντρωση του Na^+ (Cl^-), του Ca^{2+} και του Mg^{2+} είναι κοντά στα επίπεδα του πλάσματος,

ενώ δεν περιέχεται καθόλου K^+ και φωσφόρος. Περίπου το 50% του συνολικού Ca^{2+} , το 60-70% του Mg^{2+} και περίπου 98% του Na^+ και K^+ είναι ελευθέρως διαχεόμενα. Επειδή υπάρχει μικρή διαφορά συγκέντρωσης σε σχέση με το πλάσμα για το Na^+ , το Ca^{2+} και το Mg^{2+} , η μεταφορά τους εξαρτάται αποκλειστικά από την υπερδιήθηση, καθώς επίσης και από το χρόνο παραμονής, την ωσμωτικότητα του διαλύματος και τα επίπεδά τους στο πλάσμα⁽¹⁷⁾.

1.6. Μεταφορά K^+

Σ' όλη τη διάρκεια του χρόνου παραμονής του διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα, η MTAC για το K^+ βρέθηκε ανάλογη της αναμενόμενης με βάση τη θεωρία των τριών πόρων (Πίνακας 2).

	Ουρία	Κρεατινίνη	Γλυκόζη	K^+	Ca^{2+}	Na^+
SE ακτίνα Å	1,8	3,0	3,66	2,0	2,2	2,3
Predicted PS	20,79	11,01	8,40	18,33	16,33	15,45
	29,5±11,9	10,6±5,7	10,7±2,7	12,8±5,5		
	18,1±3,5	12,4±3,9	9,6±3,7	13,6±4,3		4,6±2,6a
	17,1±3,2a	9,3±4,2a	10,6±2,5a	10,4±4,6		
	18,0±0,9b	11,5±1,0b		16,4±1,5		8,3±1,1b

Πίνακας 2: Μετρούμενη και αναμενόμενη MTAC σε ml/min (a=3,86% γλυκόζη, b=πολύ χαμηλό Na^+ διάλυμα)

Τα περισσότερα ιόντα έχουν μεγαλύτερη MTAC κατά τα πρώτα 60 λεπτά παραμονής του διαλύματος, πολύ περισσότερο όμως το K^+ ⁽¹⁸⁾. Έχει διαπιστωθεί ότι η μετακίνηση του K^+ την 1^η και 2^η ώρα είναι πολύ εντονότερη από την μετακίνηση της ουρίας, της κρεατινίνης και της γλυκόζης. Η μεγάλη αυτή μετακίνηση του K^+ πιθανά να προκαλείται και από την ανακατανομή

του από τον ενδοκυττάριο χώρο, υπό την επίδραση και του χαμηλού pH των συνήθων περιτοναϊκών διαλυμάτων. Είναι ενδιαφέρουσα η μικρότερη αρχική μετακίνηση του K^+ , όταν χρησιμοποιούνται διαλύματα αμινοξέων, το pH των οποίων είναι υψηλότερο των συμβατικών διαλυμάτων^(19,20).

2. Σχέση μεταφοράς K^+ και ελευθέρου H_2O

Μία ενδιαφέρουσα σχέση υφίσταται μεταξύ της περιτοναϊκής μετακίνησης του K^+ και της μεταφοράς ελευθέρου H_2O . Η μετακίνηση του K^+ επηρεάζεται από την μεταφορά του με την αιματική κυκλοφορία στην περιτοναϊκή μεμβράνη, αλλά και από την έκκρισή του τοπικά⁽²¹⁾. Το τοπικά απελευθερωμένο K^+ εκκρίνεται από τα περιτοναϊκά κύτταρα σε ποσό 2,7 mEq στα 60 λεπτά μιας αλλαγής 3,86% ή 4,25% και 1,4 mEq σε 240 λεπτά σε ασθενείς στον πρώτο χρόνο ΠΚ.

Σε κάθε περίπτωση η τοπικά εκκρινόμενη ποσότητα σχετίζεται θετικά με την ποσότητα του ελευθέρως μεταφερόμενου H_2O . Λόγω της υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης προκαλείται μεγάλη μεταφορά ελευθέρου H_2O δια της υδατοπορίνης-1 με αποτέλεσμα συρρίκνωση των κυττάρων του περιτοναίου. Η απώλεια ενδοκυττάριου H_2O οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του ενδοκυττάριου K^+ με συνέπεια την αύξηση της παθητικής μετακίνησής του ενδοκυττάρια δια των διαύλων K^+ . Αυτό το φαινόμενο εξηγεί τη σχέση μεταξύ της κυτταρικής έκκρισης του K^+ και της μεταφοράς ελευθέρου H_2O .

Ασθενείς με ανεπάρκεια της υπερδιήθησης παρουσιάζουν μικρότερη έκκριση K^+ καθώς και μικρότερη ποσότητα ελευθέρως μεταφερόμενου H_2O σε σχέση μ' άλλους ασθενείς, χωρίς όμως να ανευρίσκεται ακριβής συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών αυτών.

Η παρουσία ψευδοϋποξίας λόγω της υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης, οδηγεί σε αύξηση της αναλογίας $NADH/NAD^+$ ενδοκυττάρια⁽²²⁾. Με μηχανισμό ανάλογο της πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης,

η ψευδοϋποξία αναστέλλει τους διαύλους K^+ και οδηγεί σε αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων του⁽²³⁾. Ως αποτέλεσμα ενδέχεται να είναι μείωση της απόπτωσης και διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και η ανάπτυξη περιτοναϊκής ίνωσης. Η κυτταρική υποξία οδηγεί επίσης σε αυξημένη παραγωγή του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων, VEGF, που επιτείνει τη νεοαγγειογένεση^(24,25). Επιπρόσθετα ο VEGF οδηγεί στην παραγωγή αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών⁽²⁶⁾.

Σύμφωνα λοιπόν με την παραπάνω θεωρία, η αναστολή της φυσιολογικής απόπτωσης των περιτοναϊκών κυττάρων οδηγεί στην εμφάνιση νεοαγγειογένεσης και διάμεσης ίνωσης, που συμμετέχουν στη μείωση της μεταφοράς ελευθέρου H_2O και μακροχρόνια σε ανεπάρκεια της υπερδιήθησης.

Ο ρυθμός μεταφοράς των μικρομοριακών ουσιών δια της περιτοναϊκής μεμβράνης είναι από τις βασικότερες μετρήσεις στους περιτοναϊκούς ασθενείς. Υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών ως προς την μεταφορά των ουσιών αυτών, την υπερδιήθηση και την επιβίωση. Σε γενικές γραμμές όπως προκύπτει από πλήθος μελετών, η μεταφορά των μικρομοριακών ουσιών αυξάνει με τα χρόνια στη μέθοδο και είναι αποτέλεσμα της αυξημένης αγγειοβρίθειας της μεμβράνης. Ως συνέπεια σταδιακά εκδηλώνεται και η μείωση του παραγομένου υπερδιηθήματος⁽²⁷⁾.

Όταν η συνταγογράφηση της ΣΦΠΚ ή της αυτοματοποιημένης περιτοναϊκής κάθαρσης-ΑΠΚ είναι εξατομικευμένη, δεν διαπιστώνεται διαφορά στην επιτυγχανόμενη κάθαρση και την κατάσταση θρέψης. Ωστόσο συχνά ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων στη ΣΦΠΚ και χαμηλότερα επίπεδα K^+ στη ΑΠΚ (28).

3. Υπολειματική νεφρική λειτουργία (RRF)

Το K^+ είναι το κύριο ενδοκυτταριο κατιόν και σε έναν υγιή ενήλικα ανευρίσκεται σε ποσότητα 3700 mEq. Όταν η σπειραματική διήθηση

μειωθεί περί το 20% του φυσιολογικού, η συσσώρευσή του αποτελεί έναν από τους κινδύνους της ΧΝΝ.

Στη ΧΝΝ ενεργοποιούνται διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους αποφεύγεται η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, μεταξύ των οποίων η δια της αλδοστερόνης αυξημένη απέκκριση K^+ στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και το εντερικό επιθήλιο.

Σε μελέτη των Musso και συν. διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση της κάθαρσης κρεατινίνης και της διασωληναριακής κλίσης του K^+ σε ηλικιωμένους αλλά όχι σε ασθενείς με ΧΝΝ⁽²⁹⁾.

Ο ρόλος της υπολειματικής νεφρικής λειτουργίας στην επάρκεια της ΠΚ έχει αναγνωριστεί ως ιδιαίτερα σημαντικός όπως επίσης και στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών. Έτσι το 2002 η μελέτη ADEMEX έδειξε ότι η αύξηση της ΠΚ δεν είχε επίδραση στην επιβίωση των ασθενών, ενώ το 2003 η μελέτη NECOSAD έδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου κατά 12% και της απώλειας της μεθόδου κατά 10% για αύξηση κατά 10 L/εβδομάδα/1,73 m² του GFR των ασθενών⁽³⁰⁾. Παράγοντες που συντελούν σ' αυτό είναι η καλύτερη κάθαρση των ουσιών μέσω μοριακού βάρους και τα καλύτερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, φωσφόρου, K^+ , ουρικού οξέος και η βελτίωση της κατάστασης θρέψης και της ποιότητας ζωής των ασθενών⁽³¹⁾. Η συνήθης χορήγηση διουρητικών σε ασθενείς με σημαντική υπολειματική λειτουργία αυξάνει τον όγκο των ούρων, χωρίς να αυξάνει την κάθαρση ουρίας και κρεατινίνης⁽³²⁾.

Οι Newman και συν. σε μελέτη τους το 1996, αύξησαν τη δόση της ΠΚ προκειμένου να επιτύχουν τους προτεινόμενους στόχους και διαπιστώσανε αυξημένη συχνότητα επιπέδων K^+ κάτω από 3,5 mEq/L, γεγονός που επέβαλε στη συνέχεια την αυξημένη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε K^+ ή ακόμη και τη συμπληρωματική χορήγηση σκευασμάτων K^+ στους ασθενείς. Τα χαμηλά επίπεδα K^+ των ασθενών εφόσον δεν διορθωθούν, αποτελούν παράγοντα αυξημένης θνητότητας. Ίσως αυτό συνδέεται και με τη διαπίστωση πολλών ερευνητών ότι η αυξημένη ΠΚ μεμονωμένα

και όχι η προκύπτουσα από σημαντική RRF, δεν αυξάνει σημαντικά την επιβίωση⁽³³⁾.

Σε πρόσφατη δημοσίευσή τους οι Gomes και συν., μελέτησαν την μεταφορά του K^+ χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία PET με διαλύματα διαφορετικής συγκέντρωσης γλυκόζης και διαπίστωσαν μεταξύ άλλων ότι και ο GFR και η αποβολή K^+ δια των ούρων σχετίζονταν αρνητικά με την περιτοναϊκή μεταφορά του K^+ . Παρότι αυτό μοιάζει παράδοξο, πιθανώς η νεφρική αποβολή του K^+ να αποτελεί έμμεσο δείκτη της αυξημένης δραστηριότητας της αλδοστερόνης και διαμέσου αυτής της αυξημένης μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια⁽³⁴⁾.

4. Εξωνεφρική κάθαρση του K^+

Η εξωνεφρική ρύθμιση του K^+ στηρίζεται στην κινητοποίηση μηχανισμών οι οποίοι όμως διαταράσσονται στο στάδιο της ουραιμίας, κυρίως λόγω της ανεπάρκειας της $Na^+-K^+-ATPάσης$. Σημαντικός είναι ο ρόλος της ινσουλίνης για την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+ και την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, ιδίως μεταγευματικά με την είσοδο του K^+ στο εσωτερικό των ηπατοκυττάρων⁽³⁵⁾. Μεταγευματικά, όπως και μετά από έντονη άσκηση, η έκκριση ενδογενών κατεχολαμινών δρα προστατευτικά στην οξεία αύξηση των επιπέδων K^+ . Ωστόσο η δια των β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων μετακίνηση του K^+ ενδοκυττάρια είναι εξατομικευμένη. Πάντως στην αρχική αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας επιβάλλεται να περιλαμβάνεται πάντοτε η χορήγηση ινσουλίνης με γλυκόζη, ενώ η συνδυασμένη χορήγηση β_2 -αγωνιστών και ινσουλίνης είναι επίσης αποτελεσματική και προλαμβάνει την εκδήλωση υπογλυκαιμίας λόγω της ινσουλίνης⁽³⁶⁾.

Σε φυσιολογικά άτομα η ημερήσια πρόσληψη K^+ είναι 90 mEq, από τα οποία απορροφάται το 90% (81 mEq) και μία ανάλογη ποσότητα αποβάλλεται δια των ούρων. Η νεφρική ικανότητα αποβολής K^+ μειώνεται με την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας. Η αυξημένη έκκριση

αλδοστερόνης και η αύξηση της εντερικής αποβολής K^+ αποτελούν τους κύριους εξωνεφρικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς της ομοιόστασης του K^+ μέχρι την μείωση του GFR στα 10 ml/min. Ο υπεραλδοστερονισμός αυξάνει την απέκκριση K^+ στα κόπρανα περίπου κατά 3 mEq/24ωρο, ενώ με τη χορήγηση ιοντανταλλακτικών ρητινών από το στόμα, η απώλεια με τα κόπρανα φθάνει τα 40 mEq/24ωρο. Η θεωρία της αυξημένης εντερικής αποβολής K^+ στην ουραιμία δεν φαίνεται ιδιαίτερα ικανοποιητική, ενώ δεν υπάρχουν πολλές ανάλογες μελέτες για την εντερική αποβολή του K^+ στους ασθενείς υπό ΠΚ⁽³⁷⁾.

5. Ο ρόλος της διατροφής

Οι Lu και συν., μελέτησαν 84 σταθεροποιημένους περιτοναϊκούς ασθενείς για 6 μήνες, από τους οποίους ζητήθηκε σε κάθε επίσκεψη στην κλινική να προσκομίζουν τα στοιχεία της θεραπείας τους και τα στοιχεία του διαιτολογίου τους. Έγινε έλεγχος της επάρκειας της κάθαρσης, των διατροφικών συνηθειών των ασθενών και της απομάκρυνσης του K^+ και του φωσφόρου στην αρχή και το τέλος της μελέτης. Αρχικά η συχνότητα της υπερκαλιαιμίας και υποκαλιαιμίας ήταν 14,3%. Στο τέλος της παρακολούθησης η συχνότητα της υπερκαλιαιμίας μειώθηκε στο 10,7% και 6% στους 3 και 6 μήνες αντίστοιχα. Η υποκαλιαιμία επίσης μειώθηκε στο 8,3% και 7,1% στους 3 και 6 μήνες αντίστοιχα⁽³⁸⁾.

Ανάλογες μελέτες καταδεικνύουν την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης και συχνής προσαρμογής των διατροφικών συνηθειών των περιτοναϊκών ασθενών ώστε να περιοριστούν οι διαταραχές των επιπέδων K^+ . Η υποκαλιαιμία είναι συχνό πρόβλημα και τα επίπεδα K^+ έχουν σχετιστεί με την κατάσταση θρέψης και τη συνοδό νοσηρότητα των ασθενών. Επιπλέον, επειδή η υποκαλιαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τους ασθενείς υπό ΠΚ, θα ήταν χρήσιμες περαιτέρω μελέτες σχετικά με τα αναμενόμενα οφέλη από την διόρθωσή της⁽³⁹⁾.

6. Βιβλιογραφία

1. Esperanca MJ, Collins DL. Peritoneal dialysis efficiency in relation to body weight. *J Pediatr Surg* 1966; 1: 162.
2. Fox JR, Wayland H. Interstitial diffusion of macromolecules in the rat mesentery. *Microvasc Res* 1979; 18: 255-276.
3. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int* 2004; 24: 10-27.
4. Waniewski J, Debowska M, Lindholm, B. How accurate is the description of transport kinetics in peritoneal dialysis according to different versions of the three-pore model? *Perit Dial Int* 2008; 28: 53-60.
5. Rippe B. A three pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 2000; 13(Suppl 2): S35.
6. Pannekeet, MM, Mulder, JB, Weening, JJ, et al. Demonstration of aquaporin-CHIP in peritoneal tissue of uremic and CAPD patients. *Perit Dial Int* 1996; 16(Suppl 1): S54-S57.
7. Rippe B, Carlsson O. Role of transcellular water channels in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19(Suppl 2): S95.
8. Marples, D. Aquaporins: Roles in renal function and peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 212-218.
9. Rippe B, Stelin G. Simulations of peritoneal solute transport during CAPD. Application of two-pore formalism. *Kidney Int* 1989; 35: 1234-1244.
10. Parikova A, Smit W, Zweers MM. Free water transport, small pore transport and the osmotic pressure gradient. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(7): 2350-2355.
11. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767-776.

12. Paniagua R, Ventura M J, Rodriguez E, et al. Impact of fill volume on peritoneal clearances and cytokine appearance in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004; 24: 156-162.
13. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Andrulli S, Marai P, Bacchini G, et al. Spurious estimations of sodium removal during CAPD when [Na] (+) is measured by Na⁺ electrode methodology. *Kidney Int* 2000; 58: 2194-2199.
14. Comper WD, Laurent TC. Physiological function of connective tissue polysaccharides. *Physiol Rev* 1978; 58: 255-315.
15. Worth HG. A comparison of the measurement of sodium and potassium by flame photometry and ion-selective electrode. *Ann Clin Biochem* 1985; 22(Pt 4): 343-350.
16. Kedem O, Katchalsky A. Permeability of composite membranes. *Trans Faraday Soc* 1963; 59: 1918-1953.
17. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1320-1332.
18. Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. Diffusive mass transport coefficients are not constant during a single exchange in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIOJ* 1996; 42: M518-523.
19. Waniewski J, Werynski A, Heimbürger O, Lindholm B. Simple models for description of small-solute transport in peritoneal dialysis. *Blood Purif* 1991; 9: 129-141.
20. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the tree-pore model. *Perit Dial Int* 2004; 24: 10-27.
21. Coester AM, Struijk DG, Smit W, de Waart DR, Krediet RT. The cellular contribution to effluent potassium and its relation to free water transport during peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3593-3600.

22. Krediet RT, van Westrhenen R, Zweers MM, Struijk DG. Clinical advantages of new peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 3): 16-18.
23. Remillard CV, Yuan JX. Activation of K⁺ channels: an essential pathway in programmed cell death. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L49-L67.
24. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. The trigger for neo-vascularization in the eye. *Lab Invest* 1995; 72: 615-618.
25. El Awad B, Kreft B, Wolber EM, et al. Hypoxia and interleukin-1 β stimulate vascular endothelial growth factor production in human proximal tubular cells. *Kidney Int* 2000; 58: 43-50.
26. Gerbner HP, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 13313-13316.
27. Mushahar L, Lambie M, Tan K, John B, Davies SJ. Long-term changes in solute and water transport. *Contrib Nephrol* 2009; 163: 15-21.
28. Gao H, Lew SQ, Bosch JP. Biochemical parameters, nutritional status and efficiency of dialysis in CAPD and CCPD patients. *Am J Nephrol* 1999; 19(1): 7-12.
29. Musso C, Liakopoulos V, Stefanidis I, De Miguel R, Imperiali N, Algranati L. Correlation between creatinine clearance and transtubular potassium concentration gradient in old people and chronic renal disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2007; 18(4): 551-555.
30. Termotshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: An analysis of the Netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1293-1302.
31. Chandna SM, Farrington K. Residual renal function: considerations on its importance and preservation in dialysis patients. *Semin Dial*

2004; 7(3): 196-201.

32. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 1128-1133.

33. Newman LN, Weiss MF, Berger J, Priester A, Negrea LA, Cacho CP. The law of unintended consequences in action: increase in incidence of hypokalemia with improved adequacy of dialysis. *Adv Perit Dial* 2000; 6: 134-137.

34. Gomes AM, Rodriguez-Carmona A, Fontan MP, et al. Correlates of potassium transport during peritoneal equilibration tests using different dialysate glucose concentrations. *Nefrologia* 2010; 30(1): 95-102.

35. Musso CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD), Part I: patients not on dialysis (stages 3-4). *Int Urol Nephrol* 2004; 36(3): 465-468.

36. Salem MM, Rosa RM, Batlle DC. Extrarenal potassium tolerance in chronic renal failure: implications for the treatment of acute hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 1991; 18(4): 421-440.

37. Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology* 1994; 107(2): 548-571.

38. Lu XH, Su CY, Sun LH, Chen W, Wang T. Implementing continuous quality improvement process in potassium management in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2009; 19: 469-474.

39. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1): 128-135.

Στρογγυλό τραπέζι V: Κάλιο και ειδικές καταστάσεις

Προεδρείο: **Π. Αληβάνης, Κ. Περάκης**

Κάλιο και σωληναριακές βλάβες

N. Κακλαμάνης

Κάλιο και άλλες καταστάσεις

Γ. Τσαγγάλης

Κάλιο και ενδοκρινοπάθειες

Χρ. Μπαντής

Κάλιο και υπέρταση (αίτια, διάγνωση, θεραπεία)

Π. Σαραφίδης

Σχόλια - Παραδείγματα

Γ. Μπαλτόπουλος

Κάλιο και σωληναριακές βλάβες

Νικόλαος Σ. Κακλαμάνης

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Σάμου

Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές του εγγύς σωληναρίου, της αγκύλης του Henle και του άπω σωληναρίου συνοδεύονται από υποκαλιαιμία, ενώ οι διαταραχές του αθροιστικού από υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία

- Η υπερκαλιαιμία συνυπάρχει με μεταβολική οξέωση, ενώ η υποκαλιαιμία με μεταβολική οξέωση ή μεταβολική αλκάλωση

- Στην εγγύς ΝΣΟ η υποκαλιαιμία επιδεινώνεται όταν ξεκινά χορήγηση αλκάλεος

- Η άπω ΝΣΟ προκαλεί βαριά οξέωση και υποκαλιαιμία

- Τα σύνδρομα Bartter και Gitelman προκαλούν υποκαλιαιμία και αλκάλωση, με φυσιολογική αρτηριακή πίεση

- Τα σύνδρομα Liddle και AME προκαλούν υποκαλιαιμία, αλκάλωση και αρτηριακή υπέρταση

- Η ΝΣΟ τύπου IV προκαλεί ήπια μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία

1. Εισαγωγή

Τα νεφρικά σωληνάκια αποτελούν τον ουσιαστικό ρυθμιστή της ομοιόστασης του K^+ στον ανθρώπινο οργανισμό. Πρακτικά η δυσλειτουργία οιαδήποτε τμήματος των νεφρικών σωληναρίων επηρεάζει άμεσα ή έμμεσα τη νεφρική απέκκριση K^+ .

Οι λειτουργικές διαταραχές του εγγύς, της αγκύλης του Henle και του άπω σωληναρίου σχεδόν πάντοτε συνοδεύονται από υποκαλιαιμία, ενώ οι διαταραχές του αθροιστικού από υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία συνυπάρχει με, συνήθως ήπια, μεταβολική οξέωση (ΜΟ), ενώ η υποκαλιαιμία μπορεί να συνυπάρχει με ΜΟ ή μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ). Στη συνέχεια, μετά από μία σύντομη περιγραφή του χειρισμού του K^+ στα νεφρικά σωληνάρια, θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι σωληναριακές βλάβες που προκαλούν υποκαλιαιμία και στο τέλος οι βλάβες που προκαλούν υπερκαλιαιμία. Επισημαίνεται ότι η αρχική διαταραχή συνήθως αφορά στο χειρισμό του Na^+ , των HCO_3^- , του Cl^- και των H^+ , με έμμεση επίδραση στην απέκκριση του K^+ , η διαταραχή της οποίας αποτελεί παράπλευρη απώλεια.

2. Ο χειρισμός του K^+ από τα νεφρικά σωληνάρια

Το 65-70% του διηθούμενου K^+ επαναρροφάται παθητικά με Na^+ και H_2O στα εγγύς σωληνάρια. Το K^+ επαναρροφάται επίσης στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle διαμέσου του συμμεταφορέα $K^+-Na^+-2Cl^-$ (NKCC). Το K^+ που επαναρροφάται από τον NKCC εισέρχεται στο νεφρικό μυελό και υφίσταται ανακύκλωση. Η διαδικασία της ανακύκλωσης συνίσταται στην έκκριση του επαναρροφηθέντος K^+ στο S_3 τμήμα του εγγύς και το λεπτό κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στη συνέχεια σε επαναρρόφηση στο παχύ ανιόν σκέλος. Η ανακύκλωση του K^+ στο νεφρικό μυελό φαίνεται να εξυπηρετεί δύο σκοπούς: α) την εξασφάλιση επαρκούς ποσότητας ενδουλικού K^+ για τη συνεχή λειτουργία του NKCC β) τη δημιουργία σχετικά υψηλών συγκεντρώσεων στο νεφρικό μυελό για να διευκολύνεται η έκκριση σε περιφερειακά τμήματα του σωληναρίου. Το μεγαλύτερο μέρος

του διηθούμενου K^+ επανααρροφάται στο εγγύς σωληνάριο και την αγκύλη του Henle, με αποτέλεσμα στην αρχή του άπω σωληναρίου να εισέρχεται το 5-10%.

Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο δεν παίζει σημαντικό ρόλο στο χειρισμό του K^+ . Βέβαια η λειτουργία του ευαίσθητου στις θειαζίδες συμμεταφορέα Na^+-Cl^- (NCCT), δηλαδή η ποσότητα Na^+ που φτάνει στο αθροιστικό, επηρεάζει καθοριστικά την έκκριση του K^+ . Το αθροιστικό σωληνάριο είναι ο τελικός ρυθμιστής της νεφρικής αποβολής του ιόντος και η έκκριση του K^+ σ' αυτό το σημείο ποικίλλει προκειμένου να ανταποκριθεί στις φυσιολογικές ανάγκες. Επειδή το μεγαλύτερο μέρος επανααρροφάται σε προηγούμενα τμήματα του σωληναρίου, σε φυσιολογικές συνθήκες, η απομάκρυνση της ημερήσιας ποσότητας K^+ που προσλαμβάνεται με την τροφή, απαιτεί έκκριση του ιόντος στο αθροιστικό σωληνάριο. Το K^+ του αίματος εισέρχεται στα θεμέλια κύτταρα, διαμέσου της $K^+-Na^+-ATPάσης$ της βασικοπλάγιας επιφάνειας και εκκρίνεται στο σωληναριακό αυλό, λόγω ευνοϊκής ηλεκτροχημικής διαφοράς. Το δυναμικό στα φλοιώδη και μυελώδη αθροιστικά σωληνάρια είναι αρνητικό σε σχέση με τα περισωληναριακά τριχοειδή κι αυτή η διαφορά δυναμικού είναι κρίσιμη, δεδομένου ότι η σωληναριακή έκκριση K^+ είναι κυρίως παθητική διαδικασία. Ο κρίσιμος παράγοντας που καθορίζει τη διαφορά δυναμικού είναι οι δίαυλοι Na^+ (ENaC). Η επαναρρόφηση Na^+ αρνητικοποιεί τον σωληναριακό αυλό με αποτέλεσμα την παθητική έκκριση K^+ και H^+ στον αυλό, διαμέσου ειδικών για κάθε ιόν δίαυλων και την παθητική επαναρρόφηση Cl^- , διαμέσου της παρακυττάριας οδού. Η αλδοστερόνη έχει κεντρικό ρόλο στην έκκριση K^+ , διότι αυξάνει τη δραστικότητα της $K^+-Na^+-ATPάσης$ της βασικοπλάγιας επιφάνειας και την είσοδο K^+ στο κύτταρο και ταυτόχρονα τον αριθμό των ανοικτών δίαυλων Na^+ στην αυλική επιφάνεια. Εκτός από έκκριση, στο αθροιστικά σωληνάριο γίνεται και επαναρρόφηση K^+ , η οποία

συμμετέχει στον τελικό καθορισμό της νεφρικής απέκκρισης του ιόντος. Η επαναρρόφηση είναι ενεργητική διαδικασία, που μεσολαβείται από την H^+ - K^+ -ΑΤΡάση της αυλικής επιφάνειας των εμβόλιμων κυττάρων τύπου α. Αυτός ο μεταφορέας επαναρροφά K^+ και εκκρίνει H^+ και φαίνεται η δραστηριότητά του να επηρεάζεται από το έλλειμμα ή το φορτίο K^+ . Η ημερήσια απέκκριση K^+ μπορεί να περιοριστεί στα 5-20 mEq.

3. Σωληναριακές βλάβες που συνοδεύονται από υποκαλιαιμία και οξέωση

3.1. Εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση-ΝΣΟ (τύπου II)

Η εγγύς ΝΣΟ προκαλείται από διαταραχή της ικανότητας του εγγύς σωληναρίου να επαναρροφά τα διηθούμενα στο σπείραμα διττανθρακικά (HCO_3^-), με αποτέλεσμα την εγκατάσταση ΜΟ με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (υπερχλωραιμική). Η μέγιστη επαναρροφητική ικανότητα HCO_3^- μειώνεται σε επίπεδα που ποικίλλουν, η οποία φυσιολογικά κυμαίνεται από 22 (βρέφη) έως 26 mEq/L (μεγάλα παιδιά και ενήλικες). Η ικανότητα οξινοποίησης των ούρων στον άπω νεφρώνα παραμένει άθικτη.

Η διαταραχή μπορεί να είναι μεμονωμένη (κληρονομική κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα ή υπολειπόμενο και σποραδική κατά τη βρεφική ηλικία) ή τις περισσότερες φορές, να εκδηλώνεται στο πλαίσιο γενικότερης δυσλειτουργίας του εγγύς σωληναρίου (σύνδρομο Fanconi).

Η ΜΟ είναι αυτοπεριοριζόμενη και όταν τα HCO_3^- μειωθούν σ' ένα επίπεδο (συνήθως πάνω από 12 mEq/L), το pH των ούρων μπορεί να μειωθεί κάτω από 5,5, η απέκκριση NH_4^+ είναι επαρκής και η ημερήσια ποσότητα παραγόμενου οξέος απομακρύνεται.

Η εγγύς ΝΣΟ τείνει να προκαλεί υποκαλιαιμία. Η ελαττωμένη

επαναρρόφηση Na^+ και HCO_3^- οδηγεί σε αυξημένη προσφορά Na^+ στο αθροιστικό σωληνάριο, αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ και αυξημένη έκκριση K^+ . Επιπλέον ή ίδια η οξέωση μειώνει την επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο.

Η υποκαλιαιμία στην εγκατεστημένη εγγύς ΝΣΟ είναι ήπια ή οριακή, διότι η πτώση των HCO_3^- του πλάσματος στα επίπεδα της μέγιστης επαναρροφητικής ικανότητας, ελαχιστοποιεί ή μηδενίζει τις νεφρικές απώλειες Na^+ και HCO_3^- .

Η υποκαλιαιμία μπορεί να γίνει βαριά και επικίνδυνη όταν ξεκινά η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων αλκάλων για τη διόρθωση της οξέωσης. Καθώς τα επίπεδα των HCO_3^- του πλάσματος πλησιάζουν το φυσιολογικό, η διαφορά από την μέγιστη επαναρροφητική ικανότητα HCO_3^- αυξάνεται και εγκαθίσταται εκσεσημασμένη διττανθρακούρια. Η χορήγηση αλάτων που περιέχουν K^+ είναι συνήθως απαραίτητη.

3.2. Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση (τύπου Ι)

Η άπω ΝΣΟ χαρακτηρίζεται από αδυναμία των εμβόλιμων κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων να απεκκρίνουν H^+ με αποτέλεσμα την εγκατάσταση ΜΟ με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων και την αδυναμία οξινοποίησης των ούρων παρά την οξυαιμία. Η οξέωση μπορεί να είναι βαριά με HCO_3^- πλάσματος $<10 \text{ mEq/L}$ και pH ούρων $>5,3$.

Φυσιολογικά η έκκριση H^+ γίνεται διαμέσου της αντλίας H^+ (H^+ -ΑΤΡάση) που βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια των εμβόλιμων κυττάρων τύπου α. Για κάθε H^+ προκύπτει μία HCO_3^- , η οποία εξέρχεται του κυττάρου μέσω $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -ανταλλαγέα (ΑΕ) που βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια.

Οι κληρονομικές μορφές της νόσου οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν τον ΑΕ1, τις β_1 και α_4 υποομάδες της αντλίας H^+ ή την

καρβονική ανυδράση τύπου II, ενώ οι επίκτητες εκδηλώνονται στα πλαίσια νεφρικών ή συστηματικών νοσημάτων που αρέσκονται να προσβάλλουν τον άπω νεφρώνα.

Παρά την αναγνώριση υπερκαλιαιμικής μορφής, ο κανόνας στην ΝΣΟ τύπου I είναι η υποκαλιαιμία, η οποία μπορεί να φτάσει σε επικίνδυνα για τη ζωή επίπεδα (<2 mEq/L).

Η αιτιολογία της υποκαλιαιμίας είναι σκοτεινή. Πιθανολογείται ότι η ελαττωμένη έκκριση H^+ οδηγεί σε αυξημένη έκκριση K^+ για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα. Ένας δεύτερος μηχανισμός που προτείνεται είναι ταυτόχρονη διαταραχή της H^+-K^+-ATP άσης της αυλικής επιφάνειας των εμβόλιμων κυττάρων τύπου α. Αυτός ο μεταφορέας επαναρροφά K^+ και εκκρίνει H^+ .

Η ελκυστική θεωρία της αύξησης της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την επανείσοδο του H^+ στο κύτταρο και την έκκριση K^+ στον αυλό φαίνεται να μην ισχύει, παρά μόνο στην περίπτωση της τοξικότητας της αμφοτερικίνης.

Ανεξαρτήτως μηχανισμού οι ασθενείς έχουν νεφρική απώλεια K^+ και τείνουν να αναπτύσσουν υποκαλιαιμία, η οποία συνήθως διορθώνεται με τη χορήγηση αλκάλειας.

4. Σωληναριακές βλάβες που συνοδεύονται από υποκαλιαιμία και αλκάλωση

4.1. Σύνδρομο Bartter

Το σύνδρομο Bartter αποτελεί μία ετερογενή ομάδα κληρονομικών διαταραχών (οι περισσότερες κληρονομούνται με τον σωματικό υπολειπόμενο), των οποίων η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από νεφρική

απώλεια άλατος, υποκαλιαιμία, MA, υπερρενιναιμικό υπεραλδοστερονισμό με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και υπερπλασία της παρασπειραματικής συσκευής. Μετά την πρώτη περιγραφή του συνδρόμου από τον Bartter το 1962, έχουν ανακοινωθεί αρκετές παραλλαγές, με τυπικότερες την προγεννητική μορφή (πολυ-υδράμνιο, πρόωρη γέννηση, βαριά επεισόδια απώλειας άλατος και H_2O , υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση) και την κλασική, που εμφανίζεται κατά τη βρεφική ή την πρώιμη παιδική ηλικία με πολυουρία, πολυδιψία, μυϊκή αδυναμία, καθυστέρηση της ανάπτυξης και ποικίλου βαθμού υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση.

Κοινό χαρακτηριστικό όλων των παραλλαγών του συνδρόμου είναι η διαταραχή της επαναρρόφησης άλατος στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Η επαναρρόφηση $Na^+-2Cl^- - K^+$ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle είναι μία πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί το συντονισμό και τη συνεργασία διαύλων, μεταφορέων και υποδοχέων. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί 6 μορφές του συνδρόμου Bartter, οι οποίες αντιστοιχούν σε γενετικές βλάβες γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην ανωτέρω διαδικασία. Συγκεκριμένα, Na^+ , K^+ και Cl^- επαναρροφώνται διαμέσου του ευαίσθητου στη φουροσεμίδα συμμεταφορέα $Na^+-2Cl^- - K^+$ (NKCC2), μεταφορά που οδηγείται από την κλίση στη συγκέντρωση Na^+ , λόγω της βασικοπλάγιας K^+-Na^+-ATP άσης. Μεταλλάξεις στο γονίδιο του NKCC2 SLC12A1 προκαλούν την προγεννητική μορφή (σύνδρομο Bartter τύπου I).

Η λειτουργικότητα του NKCC2 προϋποθέτει τη σύνδεση και των 4 ιόντων στις αντίστοιχες θέσεις. Για να μην εξαντλούνται τα K^+ στον αυλό, το K^+ ανακυκλώνεται, επανεκκρινόμενο διαμέσου των νεφρικών διαύλων K^+ του εξωτερικού μυελού (ROMK). Μεταλλάξεις στο γονίδιο του ROMK KCNJ1 προκαλούν επίσης μια προγεννητική μορφή (σύνδρομο Bartter τύπου II).

Τα Cl^- εξέρχονται του κυττάρου διαμέσου των διαύλων Cl^- CLC-Ka και CLC-Kb, κυρίως διαμέσου των Kb. Μεταλλάξεις στο γονίδιο του CLC-Kb CLCNKB οδηγούν στην κλασική παραλλαγή του συνδρόμου (σύνδρομο Bartter τύπου III).

Τα ήπια κλινικά χαρακτηριστικά αυτής της παραλλαγής ερμηνεύονται από τη δυνατότητα των Cl^- να εγκαταλείψουν το κύτταρο διαμέσου άλλων οδών, κυρίως των CLC-Ka διαύλων.

Η κατάλληλη τοποθέτηση και η λειτουργία αμφοτέρων των διαύλων Cl^- CLC-Ka και CLC-Kb, προϋποθέτει μία β-υποομάδα που ονομάζεται μπαρτίνη (barttin). Μεταλλάξεις στο γονίδιο της μπαρτίνης BSND προκαλούν μία βαριά προγεννητική παραλλαγή του συνδρόμου που συνοδεύεται με κώφωση (σύνδρομο Bartter τύπου IV).

Πρόσφατα ανακοινώθηκε ότι η λειτουργία των ROMK ρυθμίζεται από τον υποδοχέα που ανιχνεύει το Ca^{2+} (CaSR). Αυτός ο υποδοχέας εκφράζεται κυρίως στη βασικοπλάγια επιφάνεια των κυττάρων της φλοιώδους μοίρας της αγκύλης του Henle και ενεργοποιείται από υψηλές εξωκυττάρειες συγκεντρώσεις Ca^{2+} ή/και Mg^{2+} , που προκαλεί αναστολή της αδενυλκυκλάσης και της λειτουργίας των ROMK. Μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τον CaSR, οδηγούν σε υπασβεσταιμική υπερασβεστιουρία και νεφρική απώλεια άλατος (σύνδρομο Bartter τύπου V), τη μόνη παραλλαγή που κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα.

Η τελευταία παραλλαγή που έχει ανακοινωθεί φαίνεται να προκύπτει από ταυτόχρονη διαταραχή της λειτουργίας των CLC-Ka και CLC-Kb (σύνδρομο Bartter τύπου VI).

Η δυσλειτουργία των NKCC2 και ROMK διαύλων στο σύνδρομο Bartter τύπου I και II προκαλεί σημαντικού βαθμού υπερασβεστιουρία. Η είσοδος Cl^- στο κύτταρο και η έξοδος K^+ στον αυλό δημιουργούν σχετική περίσσεια θετικών φορτίων στον αυλό, που προάγει την απορρόφηση Ca^{2+} και Mg^{2+}

από την παρακυττάρια οδό. Υπερμαγνησιουρία και υπομαγνησισαιμία δεν είναι εκσεσημασμένες, διότι η επαναρρόφηση του Mg^{2+} αυξάνεται αντιρροπιστικά στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο.

Η μη ανταπόκριση των αγγείων στα αυξημένα επίπεδα ρενίνης, αγγειοτενσίνης, νορεπινεφρίνης και ενδοθηλίνης αποδίδεται στην αυξημένη σύνθεση NO και προσταγλανδινών.

Η θεραπεία του συνδρόμου περιλαμβάνει τη χορήγηση KCl, καλιοσυντηρητικών διουρητικών, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και αναστολέων της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

4.2. Σύνδρομο Gitelman

Το σύνδρομο Gitelman είναι κληρονομική κατά τον σωματικό υπολειπόμενο διαταραχή και χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμική MA, που συνοδεύεται από υπασβεστιουρία και υπερμαγνησιουρία. Εκδηλώνεται συνήθως στην όψιμη παιδική ηλικία ή σε νεαρούς ενήλικες με μυϊκή αδυναμία, τετανία ή σπασμούς.

Το σύνδρομο προκύπτει από την πλημμελή επαναρρόφηση Na^+ και Cl^- στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η επαναρρόφηση Na^+ και Cl^- σ' αυτό το σημείο μεσολαβείται από τον ευαίσθητο στις θειαζίδες συμμεταφορέα Na^+-Cl^- που βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης (NCCT). Οι μηχανισμοί εξόδου Na^+ και Cl^- από το κύτταρο είναι όμοιοι μ' αυτούς της αγκύλης: Τα Cl^- εξέρχονται του κυττάρου δια των διάλυων Cl^- και CLC-Kb, ενώ τα Na^+ διαμέσου της βασικοπλάγιας $K^+-Na^+-ATPάση$. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μεταλλάξεις του γονιδίου του NCCT SLC12A3, που αδρανοποιούν τον μεταφορέα, με αποτέλεσμα ελαττωμένη επαναρρόφηση άλατος και δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό με συνοδό υποκαλιαιμία και MA.

Υπασβεστιουρία και υπερμαγνησιουρία (στοιχεία που το διαφοροποιούν από το σύνδρομο Bartter) αποδίδονται, η μεν υπασβεστιουρία σε αυξημένη επαναρρόφηση Ca^{2+} στο εγγύς, η δε υπερμαγνησιουρία σε επαναρρύθμιση σε χαμηλότερο επίπεδο του διαύλου Mg^{2+} TRPM6 που βρίσκεται μαζί με τον NCCT στην αυλική επιφάνεια των κυττάρων του άπω εσπειραμένου.

Η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση K^+ και Mg^{2+} .

4.3. Σύνδρομο Liddle

Το σύνδρομο Liddle περιγράφηκε το 1963 ως μία οικογενής διαταραχή με αρτηριακή υπέρταση, MA και υποκαλιαιμία, εικόνα συμβατή με υπεραλδοστερονισμό, αλλά τα επίπεδα της αλδοστερόνης ήταν ιδιαίτερα χαμηλά και δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία με σπειρονολακτόνη.

Το σύνδρομο οφείλεται σε υπερλειτουργία των επιθηλιακών διαύλων Na^+ της αυλικής επιφάνειας των θεμέλιων κυττάρων της αθροιστικής μοίρας των σωληναρίων (ENaC), που προάγουν την επαναρρόφηση Na^+ και την απέκκριση K^+ .

Μεταλλάξεις στα γονίδια SCNN1B ή SCNN1G που κωδικοποιούν τη β ή τη γ υποομάδα του ENaC, ελαττώνουν τον καταβολισμό του διαύλου με συνέπεια την ανεξέλεγκτη επαναρρόφηση Na^+ , την καταστολή του άξονα ρενίνης, τη μεγάλη απέκκριση K^+ και την εγκατάσταση υπέρτασης, MA και υποκαλιαιμίας.

Το σύνδρομο ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αμιλοριδ ή τριαμερένη, καλιοσυντηρητικά διουρητικά που αναστέλλουν τους ENaC.

4.4. Φαινομενική περίσσεια αλατοκορτικοειδών (AME)

Το σύνδρομο ανακοινώθηκε για πρώτη φορά το 1977 και χαρακτηρίζεται από βαριά υπέρταση, υποκαλιαιμία, MA και χαμηλά επίπεδα ρενίνης και

αλδοστερόνης. Το γεγονός ότι ανταποκρίνεται στη σπείρονολακτόνη, οδήγησε στην υπόθεση ότι η βλάβη εντοπίζεται στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MRC).

Το σύνδρομο κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο HSD11B2 που κωδικοποιεί το ένζυμο 11β-hydrosteroid dehydrogenase type 2 (11β-HSD), το οποίο προστατεύει τον MRC από την αλατοκορτικοειδική δράση της κορτιζόλης, μετατρέποντας την κορτιζόλη σε κορτιζόνη που έχει πολύ μικρότερη συγγένεια με τον MRC.

5. Σωληναριακές βλάβες που σχετίζονται με υπερκαλιαιμία

5.1. Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV

Η ΝΣΟ τύπου IV οφείλεται σε χαμηλά επίπεδα ή σε αντίσταση των σωληναρίων στη δράση της αλδοστερόνης και χαρακτηρίζεται από ΜΟ με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων, συνήθως ήπια (HCO_3^- πλάσματος $>17 \text{ mEq/L}$) και υπερκαλιαιμία. Η αλδοστερόνη παίζει κεντρικό ρόλο στη σωληναριακή έκκριση K^+ και οξέος, διότι η λειτουργία των ENaC και η επαναρρόφηση Na^+ είναι που δημιουργεί την ηλεκτρική δυναμικότητα του αυλού, απαραίτητη προϋπόθεση για την έκκριση K^+ και H^+ . Επιπλέον η αλδοστερόνη φαίνεται ότι διεγείρει άμεσα την αντλία H^+ (H^+ -ATPάση) που βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια των εμβόλιμων κυττάρων τύπου α.

Τα συχνότερα αίτια υποαλδοστερονισμού περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, διάφορες μορφές διάμεσης νεφρίτιδας, ιδιαίτερα από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τη νόσο του Addison, τους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, την ηπαρίνη και τους β-αναστολείς.

Μία σειρά από φάρμακα ανταγωνίζονται τη δράση της αλδοστερόνης

δημιουργώντας μία κατάσταση λειτουργικού υποαλδοστερονισμού και περιλαμβάνουν τη σπειρονολακτόνη, την επλερενόνη, την αμιλορίδη, την τριαμετερένη, την τριμεθοπρίμη, την πενταμιδίνη και την κυκλοσπορίνη.

5.2. Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου I

Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου I προκαλείται από μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια της λειτουργικότητας του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MCR) ή των ENaC. Τυπικά εκδηλώνεται κατά τη βρεφική ηλικία με εμετούς και αφυδάτωση, υπερκαλιαιμία, ΜΟ και πολύ υψηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου NR3C2 του MCR κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και η κλινική εικόνα δεν είναι ιδιαίτερα βαριά. Αντίθετα, οι μεταλλάξεις των γονιδίων SCNN1A, SCNN1B και SCNN1BG, που κωδικοποιούν τις α, β και γ υποομάδες του ENaC κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οι κλινικές εκδηλώσεις είναι σοβαρές. Η θεραπεία στηρίζεται σε χορήγηση NaCl. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθούν ιοντανταλλακτικές ρητίνες και NaHCO_3 .

5.3. Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου II (σύνδρομο Gordon)

Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου II ή σύνδρομο Gordon κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από υπέρταση, υπερκαλιαιμία και υπερχλωραιμική ΜΟ. Επειδή το σύνδρομο απαντά στις θειαζίδες, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι οφείλεται σε μεταλλάξεις που αυξάνουν τη δραστηριότητα των NCCT στο άπω σωληνάριο. Πρόσφατα, αποσαφηνίστηκε ο καθοριστικός ρόλος μιας νέας οικογένειας κινασών των WNK. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου

προκύπτουν από επίδραση της μεταλλαγμένης WNK4 στον NCCT στο άπω εσπειραμένο και στον ROMK στο αθροιστικό σωληνάριο.

6. Βιβλιογραφία

1. Rose BD, Post TW. Renal potassium excretion. Up-To-Date, 2000
2. Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. Semin Nephrol 2009; 29: 399-411.
3. Proctor GP, Linas S. Type 2 pseudohypoaldosteronism: new insights into renal potassium, sodium and chloride handling. Am J Kidney Dis 2006; 48: 674- 693.
4. Bernado AA, Bernado CM, Espiritu DJ, Arruda JAL. The sodium bicarbonate cotransporter: Structure, function and regulation. Semin Nephrol 2006; 26: 352- 360.
5. Condina J, DuBose TD. Molecular regulation and physiology of the H⁺-K⁺-ATPases in kidney. Semin Nephrol 2006; 26: 345-351.
6. Ariceta G, Rodriguez-Soriano J. Inherited renal tubulopathies associated with metabolic alkalosis: Effects on blood pressure. Semin Nephrol 2006; 26: 422-433.
7. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 252-254.
8. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2171-2177.
9. Rodriguez-Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2160-2170.

Κάλιο και άλλες καταστάσεις

Γεώργιος Κ. Τσαγγάλης

Νεφρολόγος, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό

Κέντρο Αθηνών «Λευκός Σταυρός»

Κύρια σημεία

- Τα οξέα επεισόδια υποκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση KCl και προπρανολόλης
- Τα επεισόδια της υπερκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης εμφανίζονται συνήθως το πρωί
- Η καλύτερη αντιμετώπιση του συνδρόμου λύσης του όγκου είναι η πρόληψη
- Η ύπαρξη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας επί διαβητικής κετοξέωσης έχει τόσο προστατευτικές όσο και επιβαρυντικές συνέπειες
- Οι απώλειες K^+ στα ούρα επί εμέτων είναι αυξημένες τις πρώτες μέρες

1. Υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση

Η υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση αποτελεί μία σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μυική αδυναμία ή παράλυση εξαιτίας της αιφνίδιας εισόδου K^+ στα κύτταρα. Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως κατά την περίοδο ανάπαυσης μετά από έντονη άσκηση, σε έντονο στρες του οργανισμού και μετά από γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες. Κοινό χαρακτηριστικό των προαναφερθέντων καταστάσεων είναι η αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών ή ινσουλίνης.

Η επίκτητη μορφή της υποκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης εμφανίζεται

με την πλέον τυπική μορφή της σε συνδυασμό με θυρεοτοξίκωση⁽¹⁻³⁾. Η θυρεοτοξική περιοδική παράλυση εμφανίζεται πιο συχνά σε Ασιάτες, αλλά έχει περιγραφεί με αυξημένη συχνότητα σε Αμερικανούς ισπανόφωνους και Ινδιανικής καταγωγής. Παρ' ότι η θυρεοτοξίκωση είναι συχνότερη στις γυναίκες, η υποκαλιαιμική μορφή της είναι συχνότερη στους άνδρες με μία αναλογία που κυμαίνεται από 17:1 έως 70:1. Ο τυπικός ασθενής είναι ένας νέος άνδρας ηλικίας από 20-40 ετών με αιφνίδια αδυναμία, που συνήθως εμφανίζεται μεταξύ 9:00 μ.μ. και 9:00 π.μ. κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών. Αρκετά συχνά τα επεισόδια αρχίζουν με μυικές κράμπες και έντονο άλγος, ενώ μερικοί ασθενείς μαθαίνουν να αποφεύγουν τα επεισόδια αυτά ασκώντας τους μύες που πονούν. Η υποφωσφαταιμία και η υπομαγνησισαιμία μπορεί να συνοδεύουν την υποκαλιαιμία αντανάκλωντας την ενδοκυττάρια είσοδο των ιόντων αυτών.

Οι αυξημένες θυρεοειδικές ορμόνες μπορεί να προδιαθέτουν σε παραλυτικά επεισόδια αυξάνοντας τη δραστηριότητα της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$. Η δραστηριότητα της αντλίας αυτής ενδέχεται να αυξηθεί περαιτέρω από τις κατεχολαμίνες που είναι χαρακτηριστικά αυξημένες στη θυρεοτοξίκωση.

Τα οξέα επεισόδια υποκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση χλωριούχου K^+ (KCl) και προπρανολόλης. Το KCl πρέπει να χορηγείται σε διαλύματα που δεν περιέχουν γλυκόζη, διότι η τελευταία θα προκαλέσει έκκριση ινσουλίνης και είσοδο K^+ στα κύτταρα. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπερκαλιαιμίας εξ αναπηδήσεως (rebound hyperkalemia), ο ρυθμός χορήγησης του K^+ δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 10 mEq/ώρα. Η προπρανολόλη αναστέλλει την έκφραση των υποδοχέων των κατεχολαμινών και την περιφερική μετατροπή της T_4 σε T_3 .

Η οικογενής μορφή της υποκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης

κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και έχει παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά όπως και η επίκτητη. Οι δύο πιο σημαντικές διαφορές είναι η εμφάνιση σε νεαρότερη ηλικία (<20 ετών), η ίση κατανομή μεταξύ ανδρών και γυναικών και η μεγαλύτερη επίπτωση σε άτομα της Καυκάσιας φυλής. Η οικογενής διαταραχή οφείλεται πιο συχνά σε μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την υπομονάδα α-1 των καναλιών Ca^{2+} στους μυς (CACNA1S), το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 1q3132. Η α-1 υπομονάδα των καναλιών Ca^{2+} εξυπηρετεί τη διακίνηση Ca^{2+} στον Τ σωληνίσκο και περιέχει τη θέση δέσμευσης των διυδροπυριδινών. Μεταλλάξεις στην υπομονάδα αυτή μειώνουν την είσοδο Ca^{2+} στους Τ σωληνίσκους χωρίς να είναι γνωστός ο τρόπος με τον οποίο αυξάνεται η είσοδος K^+ στα κύτταρα. Μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί και στο κανάλι του Na^+ SCN4A καθώς και στο γονίδιο που κωδικοποιεί μία υπομονάδα του καναλιού του K^+ (μετάλλαξη R83H) και αφορούν αμιγώς ασθενείς με οικογενή μορφή της υποκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης χωρίς να συνυπάρχει θυρεοτοξίκωση⁽⁴⁾.

Ο κλινικός φαινότυπος των ασθενών όσον αφορά στην ανταπόκριση στη θεραπεία διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση της μετάλλαξης. Σε ασθενείς με την οικογενή μορφή της νόσου η ακεταζολαμίδη μειώνει τη συχνότητα των επεισοδίων παράλυσης. Η ακεταζολαμίδη προκαλεί μεταβολική οξέωση, η οποία μειώνει την είσοδο K^+ ενδοκυττάρια. Σύμφωνα όμως με πρόσφατα πειραματικά δεδομένα, τα ευεργετικά αποτελέσματα του φαρμάκου αυτού οφείλονται σε απευθείας διέγερση των ενεργοποιούμενων από Ca^{2+} καναλιών K^+ και όχι από τη μεταβολική οξέωση⁽⁵⁾. Ένας μικρός αριθμός ασθενών που έλαβαν ακεταζολαμίδη εμφάνισαν παρόξυνση των συμπτωμάτων⁽⁶⁾, η οποία αποδόθηκε στο γεγονός ότι η R83H μετάλλαξη στο γονίδιο KCNE3 της υπομονάδας K^+ μειώνει την αγωγιμότητα για το K^+

με περαιτέρω μείωσή της σε συνθήκες χαμηλού pH. Επομένως σε ασθενείς μ' αυτή την μετάλλαξη η μείωση του ενδοκυττάριου pH μετά την άσκηση προδιαθέτει στην εμφάνιση των επεισοδίων⁽⁷⁾.

2. Υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση

Η αυξημένη έξοδος K^+ από τα κύτταρα είναι το αίτιο της υπερκαλιαιμίας στους ασθενείς με υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση^(8,9). Η συχνότερη μορφή της διαταραχής αυτής οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου SCN4A που κωδικοποιεί τα κανάλια Na^+ . Σε αντίθεση με την υποκαλιαιμική μορφή της νόσου, οι ασθενείς με την υπερκαλιαιμική μορφή είναι νεότεροι (<10 ετών) ενώ τα επεισόδια τείνουν να είναι βραχύτερης διάρκειας (<24 ώρες έναντι >24 ωρών). Τα επεισόδια εμφανίζονται συνήθως το πρωί, ενώ στην οικογενή υποκαλιαιμική μορφή της νόσου το βράδυ. Τα επεισόδια μπορεί να προκληθούν μετά από νηστεία ή χορήγηση K^+ .

3. Λευχαιμία

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, όταν το αίμα πήξει πριν τη φυγοκέντρηση, απελευθερώνεται K^+ από τα αιμοπετάλια με επακόλουθο την αύξηση της συγκέντρωσής του στον ορό κατά 0,5 mEq/L. Παρόλο που η διαφορά αυτή δεν έχει συνήθως κλινική σημασία, σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να γίνει επικίνδυνη για τον ασθενή. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αύξησης της συγκέντρωσης του K^+ του ορού στα 9 mEq/L σε ασθενείς με έντονη λευκοκυττάρωση ή θρομβοκυττάρωση (αριθμός λευκοκυττάρων ή αιμοπεταλίων μεγαλύτερος από 100.000/mm³ ή 400.000/mm³, αντίστοιχα), όπως μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με λευχαιμία ή μυελοϋπερπλαστική

νόσο^(10,11). Επί θρομβοκυτταρώσεως η μετρούμενη συγκέντρωση K^+ στον ορό αυξάνει κατά περίπου 0,15 mEq/L για κάθε 100.000/mm³ αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων⁽¹¹⁾.

Σε μία πρόσφατη μελέτη εξετάστηκαν οι μεταβολές στη συγκέντρωση K^+ , στον ορό και στο πλάσμα των ασθενών με ερυθροκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση και έντονη λευκοκυττάρωση. Σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, η μεταβολή της συγκέντρωσης του K^+ στο πλάσμα ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ερυθροκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση, όχι όμως και στους ασθενείς με διαταραχές των λευκοκυττάρων. Η μεταβολή ήταν χαρακτηριστικά μεγαλύτερη στην αληθή πολυκυτταραιμία, όπου συνυπάρχει αύξηση τόσο των ερυθροκυττάρων όσο και των θρομβοκυττάρων^(12,13).

Οι διαταραχές του K^+ στους ασθενείς με λευχαιμία δεν αφορούν μόνο στην αύξησή των συγκεντρώσεών του στον ορό. Σοβαρή και συχνά συμπτωματική υποκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με μονοκυτταρικές λευχαιμίες. Ο υπεύθυνος μηχανισμός φαίνεται να σχετίζεται με την απώλεια K^+ εξαιτίας σωληναριακής βλάβης που προκαλείται από μεγάλες ποσότητες λυσοζύμης⁽¹⁴⁾. Αρχικά, η υποκαλιαιμία μπορεί να επιταθεί λόγω της πρόσληψης του K^+ από τα λευχαιμικά κύτταρα, ενώ αργότερα από τη χρήση της αμφοτερικίνης-B που συχνά χρησιμοποιείται στους ασθενείς αυτούς. Απαιτείται επιθετική αναπλήρωση με K^+ παρεντερικά, ενώ η υποκαλιαιμία συνήθως υποχωρεί μετά τη μείωση του λευχαιμικού φορτίου από τη χημειοθεραπεία.

Το σύνδρομο λύσης όγκου (ΣΛΟ) προκαλείται από εκτεταμένη λύση καρκινικών κυττάρων και την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων K^+ , φωσφόρου και ουρικού οξέος στη συστηματική κυκλοφορία. Το ΣΛΟ παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με υψηλής διαφοροποίησης

λεμφώματα (ιδιαίτερα το λέμφωμα Burkitt) καθώς και σε περιπτώσεις οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας από ώριμα Β-κύτταρα μετά την έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας. Η εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος ή/και φωσφορικού Ca^{2+} στα νεφρικά σωληνάρια μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική βλάβη, που συνοδεύεται συνήθως από ανουρία. Στη συνέχεια θα αναφερθεί εν συντομία ο ορισμός του ΣΛΟ καθώς και τα στοιχεία εκείνα του συνδρόμου που οφείλονται στο K^+ .

Ο εργαστηριακός ορισμός του ΣΛΟ απαιτεί την παρουσία δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα εργαστηριακά ευρήματα:

- Ουρικό οξύ ορού $\geq 8 \text{ mg/dl}$ (476 micromol/L) ή αύξηση $>25\%$ από την τιμή αναφοράς

- K^+ ορού $\geq 6,0 \text{ mEq/L}$ ή αύξηση $>25\%$ από την τιμή αναφοράς

- Φώσφορος ορού $\geq 6,5 \text{ mg/dl}$ ($2,1 \text{ mmol/L}$) στα παιδιά, $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ ($1,45 \text{ micromol/L}$) τους ενήλικες ή αύξηση $>25\%$ από την τιμή αναφοράς ανεξαρτήτως ηλικίας

- Ασβέστιο ορού $\leq 7 \text{ mg/dl}$ ($1,75 \text{ mmol/L}$) ή μείωση $>25\%$ από την τιμή αναφοράς.

Οι διαταραχές αυτές πρέπει να διαπιστώνονται 3 ημέρες πριν ή 7 ημέρες μετά την έναρξη χημειοθεραπείας στα πλαίσια επαρκούς ενυδάτωσης (με ή χωρίς αλκαλοποίηση) και χρήσης υποουρικού παράγοντα. Ο κλινικός ορισμός του ΣΛΟ αφορά στον εργαστηριακό ορισμό συν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα που δεν μπορεί απευθείας ή εμμέσως να αποδοθεί σε κάποιο φάρμακο: αύξηση της συγκέντρωσης της κρεατινίνης του ορού ($\geq 1,5$ φορές από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού), καρδιακή αρρυθμία/αιφνίδιο θάνατο ή σπασμούς.

Η καλύτερη αντιμετώπιση του ΣΛΟ είναι η πρόληψη η οποία σε γενικές γραμμές πρέπει να περιλαμβάνει έντονη ενδοφλέβια (ΕΦ) ενυδάτωση,

χορήγηση υποουρικού παραγόντων όπως ρασβουρικάσης ή αλλοπουρινόλης. Συγκεκριμένα, απαιτούνται υγρά 2-3 L/m²/24ωρο ώστε η παραγωγή των ούρων να είναι 80 έως 100 ml/m²/ώρα. Διουρητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει υπογκαιμία και ο ασθενής είναι καλά ενυδατωμένος. Η αλκαλοποίηση των ούρων δεν ωφελεί, ενώ μπορεί να αποβεί επικίνδυνη ιδίως σε περιπτώσεις όπου ο φωσφόρος του ορού είναι αυξημένος. Η ρασβουρικάση προτιμάται έναντι της αλλοπουρινόλης ως υποουρικός παράγοντας. Απαιτείται έλεγχος (ιδίως των ανδρών Αφρικανικής, Μεσογειακής και Νοτιοανατολικής Ασιατικής καταγωγής) για έλλειψη G-6-PD. Εφόσον ο αρχικός έλεγχος είναι θετικός, απαιτείται μέτρηση του σχηματισμού NADPH στα ερυθρά για να τεθεί η τελική διάγνωση.

Σε περίπτωση που παρόλα τα προληπτικά μέτρα εμφανιστεί κλινικό ΣΛΟ, η υπερκαλιαιμία που συνοδεύεται από ολιγοανουρία αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση.

4. Διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ)

Η ΔΚΟ συνήθως συνοδεύεται από ποικίλου βαθμού καλιοπενία που μπορεί να οφείλεται σε μεγάλη απώλεια K⁺ στα ούρα (εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης και αποβολής κετοξέων), μειωμένη πρόσληψη και συχνούς έμετους^(15,16). Παρ' όλη τη μείωση του συνολικού K⁺ του οργανισμού, το K⁺ στον ορό δεν είναι σχεδόν ποτέ χαμηλό στην αρχή, αλλά αντίθετα είναι είτε φυσιολογικό είτε ακόμα και αυξημένο.

Η σχετική ή/και απόλυτη αύξηση του K⁺ στον ορό αποδόθηκε αρχικά στη συνυπάρχουσα οξυαιμία, η οποία προκαλούσε έξοδο K⁺ από τα κύτταρα σε ανταλλαγή με H⁺. Το γεγονός αυτό δε φαίνεται να είναι

κυρίως υπεύθυνο για τα επίπεδα K^+ στον ορό επί ΔΚΟ. Πειράματα σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε ΕΦ κετοξύ, δεν αύξησαν το K^+ στον ορό εξαιτίας έκκρισης ινσουλίνης^(17,18). Η έλλειψη ινσουλίνης σε συνδυασμό με την αυξημένη τονικότητα του ορού είναι υπεύθυνες για την αύξηση της συγκέντρωσης K^+ στον ορό παρά την ύπαρξη ελλείμματος στο συνολικό K^+ του οργανισμού. Η αυξημένη τονικότητα του ορού προκαλεί μετακίνηση H_2O (και K^+) από τον ενδοκυττάριο χώρο προς τον εξωκυττάριο. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί υπερκαλιαιμία επί ελλείψεως ινσουλίνης, ιδιαίτερα επί συνυπάρχοντος υπεραλδοστερονισμού⁽¹⁹⁾. Σε μη διαβητικούς ασθενείς η υπεργλυκαιμία προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης K^+ στον ορό εξαιτίας έκκρισης ινσουλίνης. Η τελευταία αυξάνει την πρόσληψη K^+ από το ήπαρ, τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό. Επομένως η έλλειψη ή και η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα που ευθύνεται για την αύξηση του K^+ επί ΔΚΟ.

Επί ΔΚΟ η έκκριση του γλουκαγόνου από τα α-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων είναι αυξημένη. Το γλουκαγόνο συμβάλλει στην ηπατική γλυκονεογένεση μειώνοντας το σχηματισμό 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης και ενισχύοντας τη μετατροπή 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης σε γλυκόζη⁽²⁰⁾. Παρόλα αυτά πρέπει να τονιστεί ότι τα αυξημένα επίπεδα γλουκαγόνου δεν μπορούν από μόνα τους (απαιτείται έλλειψη/αντίσταση στην ινσουλίνη) να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία, διότι η αντιρροπιστική έκκριση ινσουλίνης θα οδηγούσε σε είσοδο του K^+ στα κύτταρα.

Η έλλειψη ινσουλίνης και το έντονο στρες που χαρακτηρίζουν τη ΔΚΟ οδηγούν σε αύξηση της έκκρισης κατεχολαμινών και αυξητικής ορμόνης που ενισχύουν τη γλυκονεογένεση περαιτέρω αυξάνοντας τη μεταφορά αλανίνης και γλυκερόλης στο ήπαρ⁽²¹⁾. Οι κατεχολαμίνες αυξάνουν την είσοδο του K^+ στα κύτταρα και φαίνεται να συμβάλλουν στον περιορισμό της υπερκαλιαιμίας επί ΔΚΟ.

Η ύπαρξη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας επί ΔΚΟ έχει τόσο προστατευτικές όσο και επιβαρυντικές συνέπειες. Συγκεκριμένα για το K^+ , στις ευεργετικές συνέπειες καταγράφεται η αυξημένη αποβολή K^+ στα ούρα εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης που αυξάνει την άπω σωληναριακή ροή και υπογκαιμίας με ταυτόχρονη ενεργοποίηση της έκκρισης αλδοστερόνης και οδηγεί αρχικά στη μείωση της βαρύτητας της υπερκαλιαιμίας. Αντίθετα στη συνέχεια, η απώλεια του K^+ στα ούρα με τη μορφή αλάτων του β-υδροξυβουτυρικού συμβάλλει σε απώλεια των οξέων αυτών και σε μειωμένη δυνατότητα αναγέννησης των διττανθρακικών (HCO_3^-). Επίσης η απώλεια K^+ , τελικά οδηγεί στην παράταση της καλιοπενίας του οργανισμού. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 5 (υπό αιμοκάθαρση), δεν υπάρχει νεφρική αποβολή K^+ ούτε ωσμωτική διούρηση με δύο σημαντικά επακόλουθα: α) η συγκέντρωση της γλυκόζης του πλάσματος μπορεί να φθάσει σε πολύ υψηλά επίπεδα (1000-1500 mg/dl) χωρίς όμως να εμφανιστεί υπογκαιμία και αυξημένη τονικότητα με αποτέλεσμα τη απουσία (συχνά) νευρολογικών συμπτωμάτων με την εξαίρεση της ταχείας αύξησης της γλυκόζης του πλάσματος και β) την εμφάνιση απειλητικής για τη ζωή υπερκαλιαιμίας⁽²²⁾.

5. Έμετοι

Προκειμένου να αναλυθούν οι διαταραχές στη συγκέντρωση του K^+ του ορού επί εμέτων, θα πρέπει σε συντομία να αναφερθούν πληροφορίες που αφορούν τόσο στην ηλεκτρολυτική σύσταση του γαστρικού υγρού, όσο και στην ακολουθία των γεγονότων που συμβαίνουν μετά την έκκρισή του.

Τα τοιχωματικά κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου εκκρίνουν καθημερινά 1,5-2,5 L γαστρικού υγρού με την ακόλουθη ηλεκτρολυτική σύσταση:

α) $[H^+] = 160\text{-}170 \text{ mEq/L}$ ($pH=1,0$)

β) $[Na^+] = 2\text{-}4 \text{ mEq/L}$

γ) $[K^+] = 10 \text{ mEq/L}$

δ) $[Cl^-] = 180 \text{ mEq/L}$

Η έκκριση γαστρικού υγρού δεν επηρεάζεται από την κατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας, αλλά διεγείρεται από την ισταμίνη, την ακετυλοχολίνη, τη γαστρίνη και αναστέλλεται από τη σωματοστατίνη, β-αδρενεργικούς αγωνιστές και το εντερογλουκαγόνο⁽²³⁾. Η έκκριση Cl^- δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση $[Cl^-]$ στον ορό. Στο κυτταρόπλασμα των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου το H_2O διίσταται σε H^+ και OH^- . Τα τελευταία διαμέσου της καρβονικής ανυδράσης αντιδρούν με CO_2 και παράγουν HCO_3^- τα οποία εισέρχονται μαζί με Na^+ στη συστηματική κυκλοφορία ενώ τα H^+ και το Cl^- απεκκρίνονται στο σωληναριακό αυλό. Ύστερα από ένα γεύμα, αυξάνεται η έκκριση HCl οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου. Στη συνέχεια το οξύ αυτό εισέρχεται στο 12/ δάκτυλο όπου και διεγείρει την έκκριση HCO_3^- από το πάγκρεας τα οποία εξουδετερώνουν το γαστρικό οξύ και στη συνέχεια απορροφώνται στο λεπτό έντερο. Στη βασικοπλάγια επιφάνεια των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου ο ανιοντικός ανταλλάκτης $AE2$ μεταφέρει Cl^- στο εσωτερικό του κυττάρου με ταυτόχρονη στοιχειομετρική ανταλλαγή HCO_3^- σε αναλογία 1:1.

Επί εμέτων, το πλούσιο σε $[Cl^-]$ και φτωχό σε K^+ γαστρικό υγρό δεν προωθείται σε περιφερικότερα τμήματα του εντέρου και τα HCO_3^- που παράγονται κατά τη φάση παραγωγής του γαστρικού οξέος οδηγούν στην εμφάνιση αλκάλωσης, αφού στον εντερικό αυλό δεν υπάρχει Cl^- το οποίο απορροφούμενο θα τα εξισορροπούσε. Η αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του πλάσματος οδηγεί σε αύξηση του διηθούμενου φορτίου

τους που υπερβαίνει την επαναρροφητική ικανότητα των εγγύς νεφρικών σωληναρίων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αυξημένη άπω σωληναριακή μεταφορά NaHCO_3 και H_2O , που οδηγεί σε απώλειά τους στα ούρα και επίταση της υπογκαιμίας. Η τελευταία οδηγεί σε αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης, η οποία σε συνδυασμό με την αλκαλιουρία οδηγούν σε αυξημένη έκκριση K^+ στο αθροιστικό σωληνάριο και αυξημένες απώλειες στα ούρα. Σ' αυτή την αρχική φάση υπάρχει και αυξημένη απώλεια Na^+ στα ούρα, σε αντίθεση με τη συγκέντρωση του Cl^- που είναι χαμηλή. Οι απώλειες K^+ στα ούρα επί εμέτων είναι αυξημένες τις πρώτες ημέρες. Στη συνέχεια, η αύξηση της επαναρρόφησης των HCO_3^- , του Na^+ και του K^+ εξαιτίας της ενεργοποίησης των ορμονικών αντιρροπιστικών μηχανισμών που στοχεύουν στην έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου οδηγεί σε μείωση της διττανθρακουρίας και σε οξινοποίηση του pH των ούρων (παράδοξη οξυουρία).

6. K^+ και χρόνια σωληναροδιάμεση νεφρίτιδα

Ο όρος χρόνια σωληναροδιάμεση νεφρίτιδα (ΧΣΝ) περιλαμβάνει μία μεγάλη ποικιλία διαταραχών διαφορετικής αιτιολογίας που έχουν ως κοινό παρονομαστή την παρουσία κοινών ιστολογικών ευρημάτων στη νεφρική βιοψία. Ο διάμεσος νεφρικός ιστός παρουσιάζει εκτεταμένη ίνωση ενίοτε συνοδευόμενη από λεμφοκυτταρική διήθηση, τα σωληνάκια είναι διατεταμένα και ατροφικά, ενώ τα νεφρικά σπειράματα είναι φυσιολογικά (σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να μην είναι ορατά ως αποτέλεσμα της καταστροφής του νεφρώνα). Αιτιολογικά η ΧΣΝ διακρίνεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) την πρωτοπαθή και β) την δευτεροπαθή.

Η πρωτοπαθής ΧΣΝ περιλαμβάνει τη νεφροπάθεια από αναλγητικά,

τη νεφροπάθεια εξαιτίας παλινδρόμησης των ούρων, τη χρόνια αποφρακτική νεφροπάθεια, τη δρεπανοκυτταρική νόσο, την χρόνια υποκαλιαιμία και υπερασβεστιαίμία, τη νεφροπάθεια από ουρικό οξύ και βαρέα μέταλλα, καθώς και άλλες που προκαλούν νεφρική βλάβη με ανοσολογικό μηχανισμό (λύκος, βαλκανική νεφροπάθεια, νεφροπάθεια από Κινεζικά χόρτα, ακτινοβολία, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος). Η δευτεροπαθής ΧΣΝ περιλαμβάνει τις σπειραματονεφρίτιδες, τον σακχαρώδη διαβήτη, την πολυκυστική νόσο των νεφρών, την παχυσαρκία, την υπέρταση και τελικά κάθε αιτιολογίας χρόνια νεφρική νόσο.

Η χρόνια υποκαλιαιμία αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνιση ΧΣΝ. Η χρόνια υποκαλιαιμία ($K^+ < 3$ mEq/L για διάστημα μερικών εβδομάδων) προκαλεί μειωμένη έκφραση της υδατοπορίνης-2, του καναλιού H_2O που ενώνεται με την αυλική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης υπό την επίδραση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αδυναμία δράσης της ADH και η εμφάνιση μειωμένης συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών, πολυουρίας, πολυδιψίας και νυχτουρίας. Η υποκαλιαιμία αυξάνει την παραγωγή αμμωνίας (NH_3) και την απορρόφηση των HCO_3^- , ενώ όσον αφορά το Na^+ μπορεί είτε να μειώσει την ικανότητα αποβολής του Na^+ είτε να μειώσει την επαναρρόφησή του (ιδίως σε συγκεντρώσεις $K^+ < 2$ mEq/L). Στην ιστολογική εξέταση, στο κυτταρόπλασμα των εγγύς και ενίοτε των άπω σωληναρίων ανευρίσκεται έντονη κενотоπίωση. Παράταση της υποκαλιαιμίας για περισσότερο από ένα μήνα οδηγεί στην επέκταση των αλλοιώσεων και στο μυελό του νεφρού. Η ενδονεφρική αγγειοσύσπαση που προκαλεί η παρατεταμένη υποκαλιαιμία, η παραγωγή NH_3 και η ενδοκυττάρια οξέωση θεωρούνται ως υπεύθυνοι για την εμφάνιση σωληναριακής ατροφίας, ίνωσης και κυτταρικής

υπερπλασίας που εξηγεί την παρουσία κύστεων στους ασθενείς αυτούς. Η διόρθωση της υποκαλιαιμίας μπορεί να οδηγήσει στην υποστροφή των βλαβών με την προϋπόθεση ότι δεν έχουν εγκατασταθεί μη αναστρέψιμες βλάβες (λ.χ. ίνωση).

7. Βιβλιογραφία

1. Kung AW. Thyrotoxic periodic paralysis-a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2490-2495.
2. Diedrich DA, Wedel DJ. Thyrotoxic periodic paralysis and anesthesia report of a case and literature review. *J Clin Anesth* 2006; 18: 286-292.
3. Pichon B, Lidove O, Delbot T, Aslangul E, Hausfater P, Papo T. Thyrotoxic periodic paralysis in Caucasian patients: a diagnostic challenge. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 372-374.
4. Wang W, Jiang L, Ye L, et al. Mutation screening in Chinese hypokalemic periodic paralysis patients. *Mol Genet Metab* 2006; 87: 359-363.
5. Tricarico D, Mele A, Camerino DC. Carbonic anhydrase inhibitors ameliorate the symptoms of hypokalemic periodic paralysis in rats by opening the muscular Ca^{2+} -activated K^{+} channels. *Neuromuscular Disord* 2006; 16: 39-45.
6. Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M, et al. Acetazolamide-induced muscle weakness in hypokalemic periodic paralysis. *Intern Med* 2002; 41:743-745.
7. Abbot GW, Butler MH, Goldstein SA. Phosphorylation and protonation of neighboring MiRP2 sites: function and pathophysiology of MiRP2-Kv3.4 potassium channels in periodic paralysis. *FASEB J* 2006;

20: 293-301.

8. Lengele J, Belge H, Devuyst O. Periodic paralysis: when channels go wrong. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1098-1101.

9. Grgic I, Si H, Depboylu C, et al. Hyperkalemia in a tetraplegic adolescent due to de novo sodium channel mutation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 23: 1449-1451.

10. Chumbley LC. Pseudohyperkalemia in acute myelocytic leukemia. *JAMA* 1970; 211:1007-1011.

11. Graber M, Subramani K, Corish D, Schwab A. Thrombocytosis elevates serum potassium. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 116-120.

12. Sevastos N, Theodossiades G, Savvas SP, Tsilidis K, Efstathiou S, Archimandritis AJ. Pseudohyperkalemia in patients with increased cellular components of blood. *Am J Med Sci* 2006; 331: 17-21.

13. Sevastos N, Theodossiades G, Efstathiou S, Papatheodoridis GV, Manesis E, Archimandritis AJ. Pseudohyperkalemia in serum: the phenomenon and its clinical magnitude. *J Lab Clin Med* 2006; 147: 139-144.

14. Wiernik PH, Serpick AA. Clinical significance of serum and urinary muramidase activity in leukemia and other hematologic malignancies. *Am J Med* 1969; 46:330-335.

15. Felig P. Diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1974; 290: 1360-1363.

16. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1978; 88: 681-695.

17. Adroque HJ, Chap Z, Ishida T, Field JB. Role of the endocrine pancreas in the kalemic response to acute metabolic acidosis in conscious dogs. *J Clin Invest* 1985; 75: 798-808.

18. Goldfarb S, Cox M, Singer I, Goldberg M. Acute Hyperkalemia

induced by hyperglycemia: hormonal mechanisms. *Ann Intern Med* 1976; 84: 426-432.

19. Makoff DL, DaSilva JA, Rosenbaum BJ, Levy SE, Maxwell MH. Hypertonic expansion: acid-base and electrolyte changes. *Am J Physiol* 1970; 218: 1201-1207.

20. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 159-165.

21. Eigler N, Sacca L, Sherwin RS. Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine and cortisol on the dog: A model of stressed induced hyperglycemia. *J Clin Invest* 1979; 63: 114-120.

22. Montoliu J, Revert L. Lethal hyperkalemia associated with severe hyperglycemia in diabetic patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 47-51.

23. DelValle J, Lucey MR, Yamada T. Gastric secretion In: *Textbook of Gastroenterology*. Yamada T (Eds). JB Lippincot Co, Philadelphia, 2nd ed, 1995. p.p. 295-326.

Κάλιο και ενδοκρινοπάθειες

Χρήστος Μπαντής

Νεφρολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Νεφρολογικού Τμήματος
Βιοκλινικής Θεσσαλονίκης

Κύρια σημεία

- Νοσήματα που προκαλούν περίσσεια αλατο- ή/και γλυκοκορτικοειδών οδηγούν σε υποκαλιαιμία. Συνυπάρχει αρτηριακή υπέρταση και μεταβολική αλκάλωση και η θεραπεία είναι χειρουργική όπου αυτό είναι εφικτό. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις χορηγούνται παράγοντες που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στο κρίσιμο επίπεδο ή αναστέλλουν την παραγωγή των γλυκοκορτικοειδών αντίστοιχα

- Νοσήματα που προκαλούν έλλειψη αλατο- ή/και γλυκοκορτικοειδών οδηγούν σε υπερκαλιαιμία. Συνυπάρχουν υπόταση, υπονατριαιμία και μεταβολική οξέωση

1. Εισαγωγή

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) αποτελεί τον κύριο μηχανισμό ρύθμισης του ισοζυγίου K^+ στο οργανισμό. Δεν αποτελεί έκπληξη συνεπώς, ότι τα νοσήματα των επινεφριδίων, της υπόφυσης ή και άλλων οργάνων (λ.χ. όγκοι με παρανεοπλασματική παραγωγή ορμονικά ενεργών πεπτιδίων) που επηρεάζουν τα επίπεδα των αλατο- αλλά και των γλυκοκορτικοειδών προκαλούν κλινικά εμφανείς διαταραχές στα επίπεδα του K^+ του ορού. Για καλύτερη κατανόηση στην ανάπτυξη που ακολουθεί τα νοσήματα αυτά έχουν διαχωριστεί σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν οδηγούν σε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα K^+ .

2. Ενδοκρινοπάθειες σχετιζόμενες με υποκαλιαιμία

2.1. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Αιτιολογία: Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός αποτελεί τη συχνότερη μορφή δευτεροπαθούς αρτηριακής υπέρτασης (συχνότητα 1-2% του γενικού πληθυσμού και 20%-40% των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση). Μπορεί να οφείλεται σε υπερπλασία ή σε αδένωμα των επινεφριδίων. Τυπικά η υπερπλασία των επινεφριδίων είναι αμφοτερόπλευρη, αλλά μπορεί να εμφανιστεί ασύγχρονα στα δύο επινεφρίδια ή να είναι μονόπλευρη. Αντίστοιχα, δεν είναι σπάνια τα αμφοτερόπλευρα επινεφριδιακά αδενώματα.

Η αλδοστερόνη προάγει τη νεφρική αποβολή K^+ αυξάνοντας την έκφραση και δράση του επιθηλιακού καναλιού Na^+ (epithelial sodium channel, ENaC) στην ελεύθερη επιφάνεια και την έκφραση και δράση της $Na^+-K^+-ATPάσης$ στο βασικοπλάγιο τοίχωμα των κύριων-θεμελίων κυττάρων (principal cells) του αθροιστικού σωληναρίου. Παρόλο που η ενέργεια που απαιτείται για την επαναρρόφηση του Na^+ παρέχεται από την $Na^+-K^+-ATPάση$ στο βασικοπλάγιο τοίχωμα, το ENaC είναι αυτό που ελέγχει τον ρυθμό επαναρρόφησης του Na^+ . Το K^+ μεταφέρεται ενεργητικά μέσα στο κύτταρο από την $Na^+-K^+-ATPάση$ στο βασικοπλάγιο τοίχωμα και διαχέεται παθητικά μέσα από κανάλια προς τον σωληναριακό αυλό. Αντίστοιχη δράση έχει η αλδοστερόνη και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο όπου διεγείρει την έκφραση του συμμεταφορέα Cl^-Na^+ (συμμεταφορέας τον οποίο αναστέλλουν τα θειαζιδικά διουρητικά). Βέβαια μέρος απ' αυτό το φορτίο K^+ επαναρροφάται στο αθροιστικό σωληνάριο στα α-εμβόλιμα κύτταρα (α-intercalated cells) διαμέσου του αντιμεταφορέα K^+-H^+ , η έκφραση

του οποίου επίσης διεγείρεται από την αλδοστερόνη. Πέρα από τις δράσεις της στο νεφρό, η αλδοστερόνη ενεργοποιεί τα αντίστοιχα μόρια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου αυξάνοντας την απορρόφηση Na^+ και την αποβολή K^+ από εντερικό περιεχόμενο.

Κλινική εικόνα: Η διάγνωση του πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμού πρέπει να αναζητείται σε κάθε υπερτασικό ασθενή με ανθεκτική υπέρταση και αυτόματη ή εύκολα εκλυόμενη υποκαλιαιμία. Ωστόσο, αν και η υποκαλιαιμία περιλαμβάνεται στην κλασική κλινική εικόνα του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού, απουσιάζει σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών (έως και 70% σε κάποιες μελέτες) και η απουσία της σαφώς και δεν αποκλείει τη διάγνωσή του. Περιστασιακά η υποκαλιαιμία είναι σημαντική και προκαλεί συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία ή ακόμα και παράλυση, πολουρία λόγω μείωσης της συμπυκνωτικής ικανότητας των σωληναρίων (νεφρογενής άποιος διαβήτης) ή τετανία λόγω ελάττωσης του Ca^{2+} στα πλαίσια της μεταβολικής αλκάλωσης (ΜΑ). Όχι σπάνια η υποκαλιαιμία καθίσταται έκδηλη ή επιτείνεται μετά από χορήγηση λ.χ. ενός θειαζιδικού διουρητικού ως αντιυπερτασικού. Αντίθετα, δίαιτα χαμηλή σε Na^+ μειώνει την ποσότητα Na^+ που είναι διαθέσιμη για ανταλλαγή με K^+ στο άπω σωληνάριο και αυξάνει τα επίπεδα K^+ στον ορό.

Διάγνωση: Η διάγνωση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού στηρίζεται στην υψηλή σχέση αλδοστερόνης/ρενίνης (υψηλή αλδοστερόνη, κατεσταλμένη ρενίνη). Καθώς η διαπίστωση ενός μη λειτουργικού επινεφριδιακού αδενώματος σε αξονική τομογραφία είναι πολύ συχνή (5% του γενικού πληθυσμού), ο απεικονιστικός έλεγχος δεν επαρκεί από μόνος του για να τεθεί η διάγνωση. Στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ λειτουργικού αδενώματος και επινεφριδιακής υπερπλασίας συμβάλλει η δοκιμασία καταστολής με έγχυση φυσιολογικού ορού, η διενέργεια της οποίας

όμως προϋποθέτει τη διακοπή όλων των φαρμάκων που επιδρούν στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (διουρητικά, β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II) γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διενέργειά της. Διαφοροδιαγνωστική βοήθεια μπορεί επίσης να προσφέρει το γεγονός ότι κάποια από τα λειτουργικά αδενώματα παράγουν επίσης ανώμαλα στεροειδή που μπορεί να ανιχνευτούν.

Θεραπεία: Μονόπλευρα λειτουργικά αδενώματα μπορούν να εξαιρεθούν χειρουργικά (και με λαπαροσκοπικές τεχνικές). Μετά την εκτομή του αδενώματος η υπέρταση ιάται πλήρως στο 30-60% των περιπτώσεων, ενώ στη συντριπτική πλειοψηφία των υπόλοιπων ασθενών ελέγχεται ευκολότερα. Τα ποσοστά ίασης είναι υψηλότερα σε νέα άτομα (<50 ετών) με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή υπέρταση. Η έλλειψη ανταπόκρισης αποδίδεται στην ήδη εγκατεστημένη χρόνια ενδονεφρική αγγειακή βλάβη από την προϋπάρχουσα μακρόχρονη υπέρταση που διαιωνίζει τον φαύλο κύκλο.

Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη υπερπαραγωγή αλδοστερόνης (υπερπλασία ή αμφοτερόπλευρα αδενώματα) ή ασθενείς με μονόπλευρα αδενώματα που δεν υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή τίθενται σε φαρμακευτική αγωγή με ανταγωνιστές της αλδοστερόνης. Η μη εκλεκτική σπειρονολακτόνη διεγείρει εν μέρει και τους υποδοχείς των ανδρογόνων και της προγεστερόνης προκαλώντας μία πληθώρα από δοσοεξαρτώμενες παρενέργειες (γυναικομαστία, μαστοδυνία, ανικανότητα, μείωση της λίμπιντο, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως). Η επλερενόνη αντίθετα έχει αντίστοιχη ως προς την σπειρονολακτόνη συγγένεια με του υποδοχείς της αλδοστερόνης, αλλά 100 φορές μικρότερη προς τους υποδοχείς των ανδρογόνων και της προγεστερόνης, με αποτέλεσμα να εμφανίζει πολύ

καλύτερο προφίλ παρενεργειών. Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης είναι πολύ αποτελεσματικοί στην θεραπεία του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Σήμερα ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ρυθμίζονται συχνά μόνο με τον συνδυασμό ανταγωνιστή της αλδοστερόνης με α-MEA ή ARB. Η υποκαλ αιμία και η MA επίσης βελτιώνονται ή αποκαθίσταται πλήρως. Αυτός είναι και ο λόγος που ακόμα και σε κέντρα αναφοράς με μακροχρόνια εμπειρία (ακόμη και σε λαπαροσκοπικές τεχνικές) το ποσοστό των ασθενών που τελικά υποβάλλεται σε επινεφριδιοεκτομή δε ξεπερνά το 30%.

2.2. Όγκοι που παράγουν ρενίνη

Αιτιολογία: Οι όγκοι που παράγουν ρενίνη αποτελούν μία σπάνια νοσολογική οντότητα (μέχρι το 2000 είχαν περιγραφεί διεθνώς περί τα 50 περιστατικά). Χαρακτηρίζονται από τη συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, υποκαλ αιμίας και υψηλών επιπέδων ρενίνης, προρρενίνης ή αμφοτέρων. Τα περισσότερα περιστατικά οφείλονται σε καλοήθεις όγκους προερχόμενους από κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής διαμέτρου από 5 mm έως 6 cm. Έχουν περιγραφεί όμως και νεφροβλαστώματα, νεφροκυτταρικά νεοπλάσματα και εξωνεφρικά νεοπλάσματα που εκκρίνουν ρενίνη (βρογχογενή ή προστατικά καρκινώματα, ωθηθικοί όγκοι, όγκοι του παχέος εντέρου και σαρκώματα).

Κλινική εικόνα: Οι ασθενείς είναι συχνότερα γυναίκες και στο 75% των περιπτώσεων κάτω των 30 ετών. Η υπερέκκριση ρενίνης από τους όγκους και η συνακόλουθη υψηλές συγκεντρώσεις αγγιοτενσίνης-II και αλδοστερόνης προκαλούν σοβαρή αρτηριακή υπέρταση, μερικές φορές με παροξυσμικούς χαρακτήρες (μέση τιμές 205/130 mmHg). Σημαντική

υποκαλιαιμία ($<3,0 \text{ mEq/L}$) παρατηρείται στο 70% των ασθενών. Σ' ένα μικρό ποσοστό ασθενών συνυπάρχει υπονατριαιμία λόγω διέγερσης του αισθήματος της δίψας και της αντιδιουρητικής ορμόνης. Περίπου οι μισοί ασθενείς εμφανίζουν ήδη κατά τη διάγνωση βλάβη των οργάνων-στόχου που εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία ($>400 \text{ mg/24ωρο}$). Δεν προκαλεί βέβαια έκπληξη το γεγονός ότι η αρτηριακή υπέρταση ανταποκρίνεται θεαματικά ήδη με την πρώτη δόση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II.

Διάγνωση: Η διαφοροδιάγνωση πρέπει να γίνει κατά κύριο λόγο από τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας (η οποία επίσης προκαλεί υπερρενιναιμία και δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό). Πολλές φορές κατά τη διενέργεια αξονικής ή μαγνητικής αγγειογραφίας για τη διερεύνηση πιθανολογούμενης στένωσης νεφρικής αρτηρίας διαπιστώνεται η ύπαρξη ενός υπόπυκνου, σχετικά ανάγγειου και συνήθως περιφερικά εντοπισμένου νεφρικού όγκου. Ο εκλεκτικός καθετηριασμός των νεφρικών φλεβών και η μέτρηση ρενίνης μπορεί να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση.

Θεραπεία: Η θεραπεία συνίσταται φυσικά στην τοπική εκτομή του όγκου, αφού πρώτα έχουν ελεγχθεί προεγχειρητικά η υπέρταση και η υποκαλιαιμία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II. Η αρτηριακή πίεση μειώνεται ραγδαία μετά την εξαίρεση του όγκου, μερικές φορές όμως δεν επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα λόγω συνύπαρξης ιδιοπαθούς υπέρτασης ή λόγω ήδη εγκατεστημένων αγγειακών βλαβών.

2.3. Σύνδρομο Cushing

Αιτιολογία: Ως σύνδρομο Cushing ορίζονται τα συμπτώματα και σημεία

που παρατηρούνται μετά από παρατεταμένη έκθεση του οργανισμού σε υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών. Μπορεί να οφείλεται σε υπέρμετρη ενδογενή παραγωγή τους (ενδογενές Cushing) ή σε εξωγενή χορήγησή τους (ιατρογενές Cushing).

Τα κυριότερα αίτια του ενδογενούς συνδρόμου Cushing είναι:

α) υπερπαραγωγή φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από αδένωμα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (που οδηγεί σε υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων, νόσος Cushing, 65-70% των περιπτώσεων),

β) υπερπαραγωγή κορτιζόλης από αδένωμα ή καρκίνωμα των επινεφριδίων (που οδηγεί σε καταστολή της παραγωγής της ACTH από την υπόφυση, 15-20% των περιπτώσεων)

γ) έκτοπη παραγωγή ACTH ή σπανιότερα κορτικοτροπίνης (CRH ή CRF) από νεοπλασμάτα άλλων οργάνων, με συχνότερο τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (παρaneoπλασματικό σύνδρομο, 10-15% των περιπτώσεων)

Κλινική εικόνα: Η νόσος του Cushing εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες με αναλογία 4:1. Χαρακτηριστικά καταργείται η ημερήσια διακύμανση και παρατηρούνται ελαφρώς αυξημένες τιμές κορτιζόλης ορού όλο το 24ωρο. Παρόλα αυτά διατηρείται ο μηχανισμός αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης (negative feedback) και κατά κάποιο τρόπο το σημείο ρύθμισης του «θερμοστάτη» στον υποθάλαμο τοποθετείται σε υψηλότερο επίπεδο, αλλά εξακολουθεί να λειτουργεί. Παρατηρείται επίσης έλλειψη απάντησης της ACTH και της κορτιζόλης στο στρες λ.χ. της υπογλυκαιμίας ή μιας εγχειρήσεως. Η περίσσεια της κορτιζόλης ασκεί σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών. Επιτείνει τη γλυκονεογέννεση και ανταγωνίζεται την ινσουλίνη στην περιφέρεια (ελαττωμένη ανοχή υδατανθράκων, υπεργλυκαιμία). Το

ολικό λίπος του οργανισμού αυξάνει και δημιουργείται τάση κεντρικής κατανομής του (κεντρική παχυσαρκία, εικόνα «τραχήλου βουβάλου», πανσεληνοειδές προσώπείο). Η κορτιζόλη διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών στο ήπαρ, αλλά επιτείνει τον καταβολισμό τους στους περιφερικούς ιστούς όπως στους μύες, δέρμα και οστά. Αποτέλεσμα αυτών των επιδράσεων είναι η λέπτυνση του δέρματος, η μυϊκή ατροφία (κεντρική μυοπάθεια) και η οστεοπόρωση. Παρατηρούνται επίσης ψυχολογικές διαταραχές (κατάθλιψη, ψυχώσεις) καθώς και διαταραχές στη λειτουργία των γονάδων (αμηνόρροια στις γυναίκες, ανικανότητα στους άνδρες). Η υπέρταση είναι συχνό εύρημα στη νόσο του Cushing και απαντά στο 80% των περιπτώσεων. Παλαιότερα αποδιδόταν σε περίσσεια αλατοκορτικοειδών, όμως τα επίπεδα αλδοστερόνης είναι συνήθως φυσιολογικά. Θεωρείται πλέον ότι τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν την αρτηριακή πίεση αναστέλλοντας τη σύνθεση αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και καλλικρεΐνης διαταράσσοντας το ισοζύγιο αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων.

Η τιμή του K^+ ορού είναι συνήθως φυσιολογική στη νόσο του Cushing και μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών (10%) εμφανίζει υποκαλιαιμία.

Διάγνωση: Η υποψία του συνδρόμου Cushing τίθεται με βάση την κλινική εικόνα αλλά φυσικά η διάγνωση δε μπορεί να τεθεί μόνο με κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς αυτά είναι ιδιαίτερα συχνά στις Δυτικές κοινωνίες (παχυσαρκία, υπέρταση, κατάθλιψη κ.ά). Για το σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές βιοχημικές παραμέτρους και δοκιμασίες χωρίς όμως καμία απ' αυτές να προσφέρει την επιθυμητή ακρίβεια η μικρή δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη, η κορτιζόλη ούρων 24ώρου, η κορτιζόλη του σιέλου και ο νυχθημερινός ρυθμός κορτιζόλης ορού. Για τη διαφοροδιάγνωση των διαφόρων μορφών του συνδρόμου χρησιμοποιούνται η μέτρηση της

ACTH, η μεγάλη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη και η δοκιμασία χορήγησης CRF. Η μαγνητική τομογραφία τουρικού επιππίου μπορεί επίσης να καταδείξει ένα αδένωμα υποφύσεως, ενώ τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας των επινεφριδίων θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, με βάση τη συχνή ύπαρξη μη λειτουργικών αδενωμάτων των επινεφριδίων στο γενικό πληθυσμό όπως προαναφέρθηκε.

Θεραπεία: Η θεραπεία της νόσου του Cushing είναι χειρουργική και συνίσταται στην αφαίρεση του υποφυσιακού αδενώματος. Στην περίπτωση που το σύνδρομο Cushing οφείλεται σε αδένωμα των επινεφριδίων και πάλι η θεραπεία συνίσταται στην εκτομή του. Και στις δύο περιπτώσεις οι ασθενείς θα χρειαστούν μετεγχειρητικά θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα μέχρι να επανέλθει η φυσιολογική παραγωγή ACTH από την υπόφυση μετά τη μακροχρόνια καταστολή.

2.4. Σύνδρομο Cushing οφειλόμενο σε έκτοπη παραγωγή ACTH

Αιτιολογία: Έκτοπη παραγωγή ACTH ή σπανιότερα κορτικοτροπίνης (CRH ή CRF) έχει περιγραφεί εκτός από το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και σε άλλα νεοπλασμάτα με νευροενδοκρινείς χαρακτήρες, όπως καρκίνωμα του θύμου, καρκίνωμα του παγκρέατος (καρκινοειδές και όγκοι νησιδίων), φαιοχρωμοκύττωμα, νευροβλάστωμα, γαγγλίωμα, παραγαγγλίωμα, μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, βρογχικό αδένωμα, καρκινοειδές κ.ά. Παρόλο που οι μισοί ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ACTH ορού, μόνο 3% παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά είναι

ακόμα χαμηλότερα για τα άλλα νεοπλάσματα που προαναφέρθηκαν.

Στους ασθενείς με κλινικά έκδηλο παρανεοπλασματικό σύνδρομο Cushing τα επίπεδα της ACTH του αίματος είναι συνήθως πολύ αυξημένα (2-4 φορές πάνω από τις φυσιολογικές πρωινές τιμές). Οι τιμές αυτές είναι σαφώς υψηλότερες από τις αντίστοιχες ασθενών με νόσο Cushing (που οφείλεται σε αδένωμα της πρόσθιας υπόφυσης), όπου τα επίπεδα της ACTH βρίσκονται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή είναι ελαφρώς μόνο αυξημένα. Ομοίως οι τιμές κορτιζόλης είναι υψηλότερες από τις αντίστοιχες από το σύνδρομο Cushing που οφείλεται σε αδένωμα της υπόφυσης ή των επινεφριδίων και μπορούν να φθάσουν έως και το 5πλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τιμών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα του όγκου στερούνται κατά κανόνα υποδοχέων κορτιζόλης, με αποτέλεσμα να μην υφίσταται ομοιοστατικός μηχανισμός παλινδρόμης αλληλορύθμισης.

Κλινική εικόνα: Η κλινική εικόνα του παρανεοπλασματικού συνδρόμου Cushing διαφέρει ανάλογα αν οφείλεται σε βραδέως ή ταχέως αναπτυσσόμενη μορφή νεοπλάσματος. Στην πρώτη ομάδα περιλαμβάνονται το θύμωμα, το βρογχικό καρκινοειδές, το φαιοχρωμοκύτωμα και το μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς. Η εισβολή των παρανεοπλασματικών εκδηλώσεων είναι βραδεία και η κλινική εικόνα εγκαθίσταται σε χρονικό διάστημα πολλών μηνών. Στις περιπτώσεις αυτές η κλινική εικόνα του συνδρόμου Cushing προηγείται κατά πολύ της εμφάνισης του όγκου, η εντόπιση του οποίου είναι δύσκολη αν όχι αδύνατη λόγω του μικρού μεγέθους του. Στη δεύτερη ομάδα, των ταχέως αναπτυσσόμενων νεοπλασμάτων, όπως ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα ή το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, η εισβολή της νόσου είναι οξεία, συνήθως εντός ολίγων εβδομάδων και χαρακτηρίζεται από σημαντική απώλεια βάρους.

Και στις δύο περιπτώσεις όμως η κλινική εικόνα διαφέρει αισθητά από

τη νόσο Cushing (που οφείλεται σε αδένωμα της πρόσθιας υπόφυσης). Ένα σημαντικό κλινικό σημείο είναι η έκδηλη μελάγχρωση του δέρματος, που οφείλεται σε υπερέκκριση μελανινοτρόπου ορμόνης. Τελικά οι ασθενείς εμφανίζουν κλινική εικόνα συνδρόμου Cushing, ενώ η χροιά του δέρματος θυμίζει τη νόσο του Addison. Επίσης οι ασθενείς με παρανεοπλασματικό σύνδρομο Cushing εμφανίζουν συχνότερα οίδημα, μυϊκή αδυναμία, υπέρταση και υπεργλυκαιμία. Εξάλλου δεν εμφανίζουν αύξηση του σωματικού βάρους και τον τυπικό σωματότυπο της νόσου Cushing. Τέλος δεν υπερτερούν οι γυναίκες όπως στη νόσο Cushing, αλλά οι άνδρες και μάλιστα σε αναλογία 10:1.

Μία ακόμη βασική διαφορά του παρανεοπλασματικού από τις άλλες μορφές συνδρόμου Cushing είναι η μεγάλη συχνότητα υποκαλσιαιμικής αλκάλωσης (70-90% στο παρανεοπλασματικό Cushing, 10% στο σύνδρομο άλλης αιτιολογίας). Ο βαθμός της υποκαλσιαιμίας σχετίζεται με τα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό, αλλά όχι με τα επίπεδα της ACTH. Η υποκαλσιαιμία αποδίδεται στην υπερέκκριση της κορτιζόλης αλλά και των αλατοκορτικοειδών κορτικοστερόνης και 11-δεοξυκορτικοστερόνης (ενώ η αλδοστερόνη είναι κατεσταλμένη). Η κορτιζόλη ορού υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν έχει δράση αλατοκορτικοειδούς καθώς το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδοδεϋδρογενάση προστατεύει τους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών στα νεφρικά σωληνάρια μετατρέποντας τοπικά την κορτιζόλη στον ανενεργό μεταβολίτη κορτιζόνη. Παλαιότερα θεωρούσαν ότι η δραστηριότητα του ενζύμου παραβλάπτεται από τις αυξημένες τιμές ACTH του παρανεοπλασματικού συνδρόμου ACTH, με αποτέλεσμα η κορτιζόλη να δρα ως αλατοκορτικοειδής. Τα τελευταία δεδομένα ενισχύουν όμως την άποψη ότι η 11β-υδροξυστεροειδοδεϋδρογενάση μπορεί να κορεστεί όταν βρίσκεται η κορτιζόλη σε τόσο αφθονία.

Θεραπεία: Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση του όγκου που οδηγεί σε ποσοστό 80% στην πλήρη υποστροφή του συνδρόμου Cushing. Εκτομή του όγκου είναι εφικτή όμως μόνο στο 40% των περιπτώσεων. Στα υπόλοιπα περιστατικά εφαρμόζεται χημειοθεραπεία. Η υπερκορτιζολαιμία μπορεί να αντιμετωπιστεί με φάρμακα τα οποία δρουν στο φλοιό των επινεφριδίων ελατώνοντας τη σύνθεση της κορτιζόλης όπως η κετοконаζόλη ή η μετυραπόνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις η θεραπεία αυτή δεν είναι τόσο αποτελεσματική που απαιτείται θεραπεία αναπλήρωσης με φυσιολογικές δόσεις γλυκοκορτικοειδών προκειμένου να μη γίνουν αδίσσωνικοί οι ασθενείς. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί επικουρικά η σωματοστατίνη και ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, που αναστέλλουν τη σύνθεση και έκκριση της ACTH σε κάποιους από τους όγκους αυτούς (ανάλογα αν φέρουν τους υποδοχείς τους ή όχι). Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται ως προετοιμασία για την εγχείρηση ή για ανακουφιστική θεραπεία σε ανεγχείρητους όγκους συμπληρωματικά προς την χημειοθεραπεία. Τέλος, σε όγκους με βραδεία πορεία που δεν είναι δυνατό να εντοπιστούν ή να εξαιρεθούν έχει χρησιμοποιηθεί και η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή.

3. Ενδοκρινοπάθειες σχετιζόμενες με υπερκαλιαιμία

3.1. Νόσος Addison

Αιτιολογία: Νόσος Addison ονομάζεται η καθολική ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων που παρατηρείται όταν μειώνεται η έκκριση των αλατοκορτικοειδών αλλά και των γλυκοκορτικοειδών σε επίπεδα χαμηλότερα απ' αυτά που απαιτούν οι φυσιολογικές ανάγκες του

οργανισμού. Πρόκειται για μία σπάνια νοσολογική οντότητα (8 περιστατικά ανά 1.000.000 πληθυσμού).

Συχνότερα η μικτή αυτή ανεπάρκεια οφείλεται σε αυτοάνοση βλάβη που προκαλεί εκλεκτική καταστροφή του φλοιού αφήνοντας συνήθως άθικτη τη μυελώδη μοίρα (συχνά στα πλαίσια πολυοργανικής αυτοάνοσης προσβολής και άλλων ενδοκρινών αδένων). Η νόσος Addison μπορεί να οφείλεται επίσης σε φυματίωση, μυκητιάσεις (όπως η ιστοπλάσμωση) ή ιούς (όπως ο κυτταρομεγαλοϊός), όχι σπάνια σε ασθενείς με επίκτητη ανοσοανεπάρκεια (AIDS). Ο επινεφριδιακός ιστός μπορεί να καταληφθεί από μεταστατικά νεοπλάσματα, λεμφώματα, αμυλοείδωση ή αιμοχρωμάτωση. Η αμφοτερόπλευρη επινεφριδιακή αιμορραγία (λ.χ. στα πλαίσια αντιπηκτικής αγωγής) ή τέλος η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή αποτελούν άλλα σπανιότερα αίτια.

Κλινική εικόνα: Η κλινική εικόνα της νόσου νόσος Addison οφείλεται στην ταυτόχρονη απουσία αλατο- και γλυκοκορτικοειδών και στην αύξηση της ACTH. Η έλλειψη της κορτιζόλης προκαλεί ανορεξία, ναυτία, έμετους, υπογλυκαιμία, απώλεια βάρους, απάθεια και πλήρη αδυναμία αντιμετώπισης κάθε μορφής στρες (λ.χ. λοίμωξης, χειρουργικής επέμβασης). Καθώς απουσιάζει η φυσιολογική παλίνδρομη αλληλορύθμιση από την κορτιζόλη, παρατηρείται σημαντική αύξηση της ACTH και συγγενών πεπτιδίων που προέρχονται από την προπιομελανοκορτίνη, με αποτέλεσμα τη μελάγχρωση του δέρματος. Η έλλειψη αλατοκορτικοειδών συνεπάγεται μείωση της επαναρρόφησης Na^+ και ελάττωση της απέκκρισης K^+ και H^+ από τον άπω νεφρώνα. Κάτω απ' αυτές τις συνθήκες, αν η πρόσληψη Na^+ είναι αρκετά μεγάλη, ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού και οι συγκεντρώσεις του K^+ και των HCO_3^- μπορεί να διατηρηθούν στα φυσιολογικά ή κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα. Αν όμως η πρόσληψη Na^+ είναι περιορισμένη ή υπάρχουν εξωνεφρικές απώλειες Na^+ , η αδυναμία κατακράτησης Na^+

στον άπω νεφρώνα οδηγεί σε σημαντική υπονατριαιμία, υπογκαιμία, υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση (ΜΟ). Η ταυτόχρονη απουσία γλυκοκορτικοειδών επιτείνει την παραπάνω διαταραχή. Χαρακτηριστική είναι η υπόταση, μερικές φορές συνοδευόμενη από ορθοστατικά φαινόμενα και την επονομαζόμενη «πείνα χλωριούχου νατρίου». Η νόσος μπορεί να εισβάλλει χρονίως και τα συμπτώματα να διαλάθουν μέχρι να γίνει εμφανής η μελάγχρωση του δέρματος ή και οξέως. Η αιφνίδια εισβολή ως αδισωνική κρίση (βαρεία υπόταση, υπονατριαιμία και υπερκαλιαιμία συνοδευόμενα ή όχι από υπογλυκαιμία, εμπύρετο χωρίς εστία, έμετοι ή διάρροια) είναι επείγουσα παθολογική κατάσταση και χωρίς θεραπεία η μικτή αυτή ανεπάρκεια είναι συνήθως θανατηφόρος.

Διάγνωση: Η νόσος του Addison χαρακτηρίζεται όπως προαναφέρθηκε από υπερκαλιαιμία, ΜΟ, υπονατριαιμία, υπερασβεστιαίμια και χαμηλές τιμές γλυκόζης ορού. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με δοκιμασία διέγερσης με ACTH. Στη νόσο του Addison η κορτιζόλη ορού δεν εμφανίζει την αναμενόμενη αύξηση μετά τη χορήγηση συνθετικής ACTH (τετρακοσακτρίνη, Cotrosyn).

Θεραπεία: Η θεραπεία της νόσου του Addison συνίσταται στη θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή (υδροκορτιζόνη) και αλατοκορτικοειδή (φθοριούδροκορτιζόνη).

3.2. Επινεφριδιογεννητικό σύνδρομο

Αιτιολογία: Σπανιότερο αίτιο φλοιεπινεφριδιακής ανεπάρκειας είναι και η συγγενής έλλειψη ενζύμων απαραίτητων για τη βιοσύνθεση των στεροειδών των επινεφριδίων. Συχνότερη είναι συγγενής έλλειψη της 21-υδροξυλάσης (>95%).

Κλινική εικόνα: Στο 1/3 των περιπτώσεων μειώνεται η παραγωγή

όλων των αλατο- και γλυκοκορτικοειδών (21-υδροξυλιωμένα στεροειδή), με αποτέλεσμα τη σοβαρή νεφρική απώλεια Na^+ , κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο μέσα στις πρώτες εβδομάδες της ζωής αν δεν αντιμετωπιστεί. Στα άλλα 2/3 των περιπτώσεων παραβλάπτεται μόνο η βιοσύνθεση των γλυκοκορτικοειδών. Πάντως αν και η εκδήλωση σημείων και συμπτωμάτων της νόσου του Addison είναι συχνή, δεν είναι καθολική. Η ελάττωση της παραγωγής γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια καταργεί την παλίνδρομη αλληλορύθμιση στην υπόφυση και προκαλεί μεγάλη αύξηση της ACTH που οδηγεί σε υπερπλασία και διόγκωση των επινεφριδίων (εξ ου και ο όρος «συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων»). Η υπέρμετρα αυξημένη ACTH διεγείρει την παραγωγή της προγεστερόνης και της 17-υδροξυπρογεστερόνης, που αποτελούν τα φυσιολογικά υποστρώματα της 21-υδροξυλάσης. Η 17-υδροξυπρογεστερόνη μετατρέπεται από τα επινεφριδιακά κύτταρα σε ανδροστενδιόνη και κατόπιν σε τεστοστερόνη με αποτέλεσμα την άλλοτε άλλο βαθμού αρρενοποίηση (ψεύδεραφροδισμό στα κορίτσια και πρώιμη ήβη στα αγόρια) και την πρόωρη ανάπτυξη και πρόωρη σύγκλειση των οστικών επιφύσεων. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της προγεστερόνης και της 17-υδροξυπρογεστερόνης στην περιφερική κυκλοφορία συμβάλλουν στις κλινικές εκδηλώσεις της έλλειψης αλατοκορτικοειδών, καθώς τα στεροειδή αυτά ανταγωνίζονται την αλδοστερόνη καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς της στην περιφέρεια.

Θεραπεία: Κυρίαρχος στόχος της αντιμετώπισης είναι η καταστολή της ACTH που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση υδροκορτιζόνης. Χαρακτηριστική είναι η κατ' εξαίρεση χορήγηση της μεγαλύτερης δόσης κορτικοειδών πριν την κατάκλιση για να προληφθεί η αύξηση της ACTH τις πρώτες πρωινές ώρες και μιας μικρότερης δόσης το πρωί.

3.3. Υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός

Αιτιολογία: Έλλειψη αλατοκορτικοειδών παρατηρείται σε πολλές νεφρικές και εξωνεφρικές διαταραχές που προκαλούν ελαττωμένη νεφρική παραγωγή ρενίνης. Η συνακόλουθη ελάττωση της αγγιοτενσίνης-II οδηγεί στη σοβαρή κλινικά κατάσταση έλλειψης αλατοκορτικοειδών που αναφέρεται ως υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός. Συχνά αίτια είναι η διαβητική νεφροπάθεια, παθήσεις των σωληναρίων και του διάμεσου ιστού. Μπορεί επίσης να οφείλεται σε χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, αποκλειστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ελάττωση παραγωγής ενδονεφρικών προσταγλανδινών).

Κλινική εικόνα: Η έλλειψη των αλατοκορτικοειδών εκδηλώνεται συνήθως ως υπερκαλιαιμία (συνήθως της τάξεως των 5,2-6,0 mEq/L) και συχνά ως υπερχλωραιμική ΜΟ. Ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός εγκαθίσταται σε έδαφος αρχόμενης ή μέτριας χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, τόσο η υπερκαλιαιμία όσο και η ΜΟ είναι δυσανάλογες προς το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Μάλιστα δεν συνοδεύονται πάντοτε από ένδεια Na^+ ή νεφρική απώλειά του. Μερικές φορές αντίθετα οι τιμές του ολικού Na^+ του οργανισμού και του όγκου του εξωκυττάριου υγρού είναι μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές, γεγονός που υποδηλώνει ότι η καταστολή της ρενίνης αποτελεί λειτουργική συνέπεια της ελαττωμένης νεφρικής κάθαρσης Na^+ . Ενοχοποιείται επίσης ελαττωματική μετατροπή της προρενίνης σε ρενίνη.

Διάγνωση: Η διάγνωση τίθεται από τη συνύπαρξη χαμηλών επιπέδων ρενίνης και αλδοστερόνης και απουσία ανταπόκρισής τους σε στέρηση Na^+

ή στην όρθια θέση.

Θεραπεία: Η χορήγηση αλατοκορτικοειδών (φθοριοϋδροκορτιζόνης) αναστρέφει τη διαταραχή, αλλά συχνά αντενδείκνυται λόγω συνύπαρξης αρτηριακής υπέρτασης ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ο διαιτητικός περιορισμός του K^+ και η χορήγηση ιοντανταλακτικής ρητίνης ή διουρητικών (της αγκύλης ή θειαζιδικών).

4. Προτεινόμενη βιβλιογραφία για περαιτέρω εμβάθυνση

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144: 2208-2213

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Primary aldosteronism-part I: Pprevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling. *J Nephrol* 2008; 21: 447-454.

Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, et al. The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 305-311.

Boscaro M, Ronconi V, Turchi F, Giacchetti G. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 332-338.

Όγκοι που παράγουν ρενίνη

Corvol P, Pinet F, Plouin PF, Bruneval P, Menard J. Renin-secreting tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 255-270.

Σύνδρομο Cushing

Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138: 980-991.

Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5602.

Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3746-3753.

Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970: 134-144.

Νόσος Addison

Husebye E, Løvås K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 147-157.

Marzotti S, Falorni A. Addison's disease. *Autoimmunity* 2004; 37: 333-336.

Løvås K, Husebye ES. Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 497-509.

Επινεφριδιογεννητικό σύνδρομο

Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 699-718.

Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev* 2009; 30: e49-57.

Κάλιο και υπέρταση (αίτια, διάγνωση, θεραπεία)

Παντελής Α. Σαραφίδης

Επιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Νεφρολογίας - Υπέρτασης,

Α΄ Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ.,

Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές του K^+ ορού και κυρίως η υποκαλιαιμία, αποτελούν συχνά το σημείο του βασικού εργαστηριακού ελέγχου που οδηγεί σε έλεγχο του υπερτασικού ασθενούς για δευτεροπαθή υπέρταση

- Η ανάπτυξη διαταραχών του K^+ ορού (υπο- ή υπερκαλιαιμίας) ανήκουν στις συχνές επιπλοκές της αντιυπερτασικής θεραπείας και χρήζουν έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης

- Κεντρικό σημείο της διερεύνησης της υπο- και υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με υπέρταση είναι η εκτίμηση της κατάστασης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

- Η νεφροπαρεγχυματική νόσος αποτελεί μάλλον τη συχνότερη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης· οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τον προσδιορισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) και της αποβολής λευκωματίνης στα ούρα σ' όλους τους υπερτασικούς ασθενείς για την αναγνώριση της συνύπαρξης νεφρικής νόσου

- Η νεφραγγειακή υπέρταση συνοδεύεται από αύξηση της δραστηριότητας του ΣΡΑΑ· υποκαλιαιμία εμφανίζεται σε 15-20% των ασθενών και είναι ενδεικτική ισχυρής ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ και αυξημένης πιθανότητας

ίαςης με την αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου

- Η μεθοδική διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με υποψία νεφραγγειακής υπέρτασης είναι απαραίτητη προκειμένου να διαπιστωθεί η λειτουργική σημασία της στένωσης και να επιλεγούν οι ασθενείς με υψηλή πιθανότητα ανταπόκρισης σε παρεμβάσεις επαναιμάτωσης

- Η θεραπεία των υπερτασικών ασθενών με διουρητικά (ιδιαίτερα θειαζδικά σε υψηλές δόσεις) αποτελεί συχνή αιτία υποκαλιαιμίας, λόγω αφενός αυξημένης προσφοράς Na^+ στον άπω νεφρώνα και αφετέρου δευτεροπαθούς διέγερσης του ΣΡΑΑ

- Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός από ετερόπλευρο αδένωμα ή αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων χαρακτηρίζεται από υψηλή αλδοστερόνη και δευτεροπαθώς κατεσταλμένη ρενίνη και συνοδεύεται από αυτόματη υποκαλιαιμία στο 50% των περιπτώσεων· η τεκμηρίωση του υπεραλδοστερονισμού με λειτουργικές διαγνωστικές δοκιμασίες πρέπει πάντοτε να προηγείται των απεικονιστικών εξετάσεων για την ορθή επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης

- Ο υπεραλδοστερονισμός που θεραπεύεται με γλυκοκορτικοειδή είναι σπάνια υποκατηγορία πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού, που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου της συνθετάσης της αλδοστερόνης

- Σε ορισμένους ασθενείς με σύνδρομο Cushing η περίσσεια των γλυκοκορτικοειδών οδηγεί σε υπερενεργοποίηση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών με εμφάνιση υπέρτασης, υποκαλιαιμίας και δευτεροπαθώς χαμηλής ρενίνης και αλδοστερόνης

- Η αντίσταση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών στη δράση της κορτιζόλης είναι μία σπάνια διαταραχή που οδηγεί σε αντιρροπιστική

αύξηση της κορτιζόλης ορού και εμφάνιση υπέρτασης, υποκαλιαιμίας και μεταβολικής αλκάλωσης χωρίς ευρήματα συνδρόμου Cushing

- Το σύνδρομο της φαινομενικής περίσσειας αλατοκορτικοειδών προκαλείται είτε από συγγενή έλλειψη των ενζύμων που απενεργοποιούν την κορτιζόλη στο νεφρό, είτε από καταστολή τους λόγω λήψης γλυκίρριζας· σε αμφότερες τις περιπτώσεις ή ενεργοποίηση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών οδηγεί σε υπέρταση, υποκαλιαιμία και δευτεροπαθώς κατεσταλμένο ΣΡΑΑ

- Η ενεργοποιητική μετάλλαξη του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών είναι αυτοσωματική με τον επικρατούντα χαρακτήρα διαταραχή εκδηλούμενη με σοβαρή υπέρταση, υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση και δευτεροπαθώς κατεσταλμένο ΣΡΑΑ σε παιδιά και νέους ενήλικες

- Το σύνδρομο Liddle οφείλεται σε ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του επιθηλιακού διαύλου Na^+ των αθροιστικών σωληναρίων που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο· εκδηλώνεται με υπέρταση και υποκαλιαιμία σε παιδιά και νέους και αντιμετωπίζεται με μείωση της πρόσληψης Na^+ και χορήγηση αμιλοριδης ή τριαμετένης

- Το σύνδρομο Gordon χαρακτηρίζεται από υπέρταση, υπερκαλιαιμία και δευτεροπαθώς ελαττωμένη έκκριση ρενίνης· κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε αύξηση της δραστηριότητας του ευαίσθητου στη θειαζίδη συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ της αυλικής μεμβράνης του άπω εσπειραμένου σωληναρίου

- Ο υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης και υπερκαλιαιμία· εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με διαβήτη, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και ηλικιωμένους, μπορεί να συνυπάρχει με υπέρταση και οφείλεται πιθανώς σε έκπτωση του

εξωκυτταρίου χώρου

- Αρκετά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπέρτασης (αΜΕΑ, AT-1 αποκλειστές, β-αποκλειστές, καλιοσυντηρητικά διουρητικά) μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία

1. Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι ένας από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου. Είναι εξαιρετικά συχνή στο γενικό πληθυσμό και προδιαθέτει για στεφανιαία νόσο και έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αγγειακή νόσο και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Στη μεγάλη τους πλειονότητα, οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν τη λεγόμενη ιδιοπαθή ΑΥ, της οποίας η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική. Σ' ένα 5-10% των υπερτασικών ασθενών ανευρίσκεται κάποιο συγκεκριμένο υποκείμενο αίτιο για την ανάπτυξη της ΑΥ, κατάσταση που περιγράφεται γενικά με τον όρο «δευτεροπαθής υπέρταση». Η διαγνωστική διερεύνηση για την ανεύρεση κάποιας μορφής δευτεροπαθούς υπέρτασης αποτελεί σε πολλές περιπτώσεις μία πραγματική πρόκληση, είναι όμως και σταθερή υποχρέωση των ιατρών που αντιμετωπίζουν υπερτασικούς ασθενείς στην καθημερινή κλινική ιατρική πράξη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πολλές από τις μορφές δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι πλήρως ιάσιμες, ενώ σ' άλλες η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας μπορεί να επιτρέψει σημαντική βελτίωση ή και ρύθμιση των τιμών της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ).

Σύμφωνα μ' όλες τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την

αντιμετώπιση της ΑΥ, διαγνωστικός έλεγχος για δευτεροπαθή υπέρταση απαιτείται, είτε στις περιπτώσεις ασθενών όπου υπάρχει ισχυρή υποψία ύπαρξης της με βάση στοιχεία από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον βασικό εργαστηριακό έλεγχο, είτε στις περιπτώσεις εκείνες που εμπίπτουν στον ορισμό της ανθεκτικής στη θεραπεία υπέρτασης (μη-ελεγχόμενη ΑΥ υπό αγωγή με μέγιστες δόσεις τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, μέσα στην οποία περιλαμβάνεται και διουρητικό). Οι διαταραχές του K^+ ορού και κυρίως η υποκαλιαιμία, αποτελούν συχνά το σημείο κλειδί του βασικού εργαστηριακού ελέγχου που οδηγεί σε ισχυρή κλινική υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ΑΥ ή σε ασθενείς με βαριά/ανθεκτική στη θεραπεία ΑΥ. Τα κυριότερα αίτια υποκαλιαιμίας και υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς που εμφανίζουν ΑΥ απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Από τις καταστάσεις αυτές, στο παρόν πόνημα θα αναπτυχθούν οι κυριότερες μορφές δευτεροπαθούς υπέρτασης που αποτελούν αίτια διαταραχών του K^+ , με έμφαση στη διαγνωστική διερεύνηση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση τους. Κεντρικό σημείο της διερεύνησης της υπο- και υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με υπέρταση είναι η εκτίμηση της κατάστασης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Συνοπτικά θα περιγραφούν επίσης οι καταστάσεις κατά τις οποίες μπορεί να εμφανιστεί υπερ- ή υποκαλιαιμία σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ. Στο παρακάτω κείμενο ακολουθεί η κατάταξη του Πίνακα 1, δηλαδή περιγράφονται οι διάφορες περιπτώσεις ανάλογα με την ύπαρξη υπερ- ή υποκαλιαιμίας και την αντίστοιχη κατάσταση του ΣΡΑΑ.

I. Υπέρταση και υποκαλιαιμία

A) Με υψηλή ρενίνη

A1) Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός με έκπτυξη εξωκυττάριου χώρου και υπέρταση

1. Νεφροπαρεγχυματική υπέρταση
2. Νεφραγγειακή υπέρταση
3. Επιταχυνόμενη-Κακοήθης υπέρταση
4. Όγκος που εκκρίνει ρενίνη

A2) Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός με μείωση δραστικού ενδοαγγειακού όγκου σε ασθενή με γνωστή ιδιοπαθή υπέρταση

1. Θεραπεία με διουρητικά
2. Μείζονες οίδηματικές καταστάσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση με ασκίτη, νεφρωσικό σύνδρομο)

B) Με χαμηλή ρενίνη

1. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός (αδένωμα, υπερπλασία, καρκίνωμα επινεφριδίων)
2. Glucocorticoid-remediable aldosteronism
3. Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων (ανεπάρκεια 11-β-υδροξυλάσης)
4. Σύνδρομο Cushing
5. Αντίσταση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών
6. Ανεπάρκεια 11-β-δεϋδρογενάσης (apparent mineralocorticoid excess, λήψη γλυκίρριζας)
7. Ενεργοποιητική μετάλλαξη του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών
8. Σύνδρομο Liddle

9. Εξωγενής χορήγηση γλυκο- ή άλατοκορτικοειδών

II. Υπέρταση και υπερκαλιαιμία

A) Με χαμηλή ρενίνη

1. Σύνδρομο Gordon

2. Ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και υπορρενιναιμικό

αλδοστερονισμό (διαβητικοί, ηλικιωμένοι)

B) Με υψηλή ρενίνη

1. Ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που λαμβάνουν αΜΕΑ, ARB,

αναστολέα ρενίνης ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά

Γ) Ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν το K^+

Πίνακας 1: Αίτια υποκαλιαιμίας και υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με υπέρταση

2. Υπέρταση και υποκαλιαιμία

2.1. Με υψηλή ρενίνη

2.1.1. Νεφροπαρεγχυματική νόσος

Η νεφροπαρεγχυματική νόσος είναι γνωστή ως η συχνότερη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης εδώ και αρκετά χρόνια. Σύμφωνα με διάφορες πληθυσμιακές μελέτες το ποσοστό της νεφρικής νόσου ως αίτιο υπέρτασης ανερχόταν στο 3-6% του γενικού υπερτασικού πληθυσμού, δηλαδή περίπου 50% των περιπτώσεων δευτεροπαθούς υπέρτασης θα μπορούσε να αποδοθεί σ' αυτή. Όμως, η επιδημιολογική σχέση της ΑΥ με τη χρόνια

νεφρική νόσο (XNN) περιπλέκεται από μία σειρά παράγοντες. Αφενός, έχει από μακρού διαπιστωθεί ότι η συχνότητα της ΑΥ ποικίλλει ευρέως (από 0-100%) ανάλογα με την υποκείμενη πρωτοπαθή νεφρική νόσο. Αφετέρου, στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που εμφανίζονται ως ψυχρά περιστατικά με XNN και ΑΥ είναι αδύνατον να διακριθεί αν η ΑΥ αποτελεί το αίτιο ή το αποτέλεσμα της XNN. Επομένως, το ακριβές ποσοστό της συμμετοχής της XNN ως αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, η παρουσία υποκείμενης XNN ως παράγοντας που ευθύνεται για ή επιδεινώνει την ΑΥ υποεκτιμάται στην καθημερινή κλινική πράξη και ο διαγνωστικός έλεγχος για XNN είναι απαραίτητος για όλους τους υπερτασικούς ασθενείς.

Η περιγραφή της πολυδιάστατης σχέσης ΑΥ και XNN ξεφεύγει από τα όρια του παρόντος. Πολύ συνοπτικά, οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης ΑΥ σε νεφρική νόσο, είναι η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΡΑΑ, η ανικανότητα αποβολής H_2O και Na^+ και η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ). Υποκαλιαιμία και υπέρταση μπορεί να εμφανιστεί σε ορισμένους από τους ασθενείς αυτούς διαμέσου έντονης ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ και βαρέος δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως συνυπάρχει ή/και προέχει η κατακράτηση H_2O και Na^+ με το ΣΡΑΑ να είναι φυσιολογικό ή/και κατεσταλμένο. Έτσι μπορεί είτε να μην υπάρχει μεταβολή του K^+ ορού, είτε να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία διαμέσου υπορρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού (βλ. παρακάτω). Αντίθετα, υποκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί σε νεφροπάθειες με απώλεια άλατος, οι οποίες όμως δεν συνοδεύονται από υπέρταση. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, εκτός

από τους απλούς βιοχημικούς δείκτες και τη γενική ούρων, προτείνουν τον προσδιορισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) με τις υπάρχουσες εξισώσεις και της αποβολής λευκωματίνης στα ούρα σε όλους τους ασθενείς με ΑΥ· με βάση τα στοιχεία αυτά ο κλινικός γιατρός μπορεί εύκολα να προσανατολιστεί προς την πιθανότητα ΧΝΝ. Σε ό,τι αφορά στη θεραπεία της ΑΥ στη ΧΝΝ, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι αποκλειστές των AT_1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης αποτελούν σήμερα τον ακρογωνιαίο λίθο, ιδίως σε περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας. Πολύ σημαντικά μέτρα είναι επίσης ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης Na^+ και η αύξηση της νεφρικής αποβολής Na^+ με τη χορήγηση καταλήλων διουρητικών. Για την επίτευξη επιπέδων $ΑΠ < 130/80$ mmHg, που αποτελούν το στόχο σ' αυτούς τους ασθενείς, συχνά είναι αναγκαία η προσθήκη β-αποκλειστών και ανταγωνιστών των διαύλων Ca^{2+} . Από την τελευταία κατηγορία, οι μη-διυδροπυριδινικοί αποκλειστές έχουν ευνοϊκότερη επίδραση στην πρωτεϊνουρία, αλλά δεν μπορούν να χορηγηθούν μαζί με β-αποκλειστές. Οι διυδροπυριδίνες επιδεινώνουν την πρωτεϊνουρία, αλλά είναι απαραίτητες σε αρκετές περιπτώσεις για να επιτευχθεί ο έλεγχος της ΑΠ.

2.1.2. Νεφραγγειακή νόσος

Ως νεφραγγειακή υπέρταση ορίζεται η υψηλή ΑΠ που προκαλείται από αποφρακτική νόσο μίας ή και των δύο νεφρικών αρτηριών ή των κλάδων τους (και συνοδό νεφρική ισχαιμία) που είναι δυνητικά ιάσιμη μετά από αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου. Η συχνότητα της νεφρικής αγγειακής νόσου ως αίτιο υπέρτασης κυμαίνεται μεταξύ 1 και

4% σε διάφορες σειρές υπερτασικών ασθενών. Το ποσοστό όμως αυτό μεταβάλλεται σημαντικά ανάλογα με τον πληθυσμό αναφοράς. Έτσι, η νεφραγγειακή υπέρταση είναι σπάνια σε ασθενείς με ήπια ΑΥ, αλλά αρκετά συχνή μεταξύ των ασθενών με βαριά και ανθεκτική στη θεραπεία ΑΥ. Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας παρατηρείται στο 6,8% περίπου του γενικού πληθυσμού, αλλά ανέρχεται μέχρι το 50% σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση αορτής και λαγονίων. Χαρακτηριστικά, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας δεν συνεπάγεται πάντοτε κλινική νόσο: σ' ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών είναι ασυμπτωματική, ενώ οι συχνότερες σχετιζόμενες κλινικές συνδρομές είναι η νεφραγγειακή υπέρταση, η ισχαιμική νεφροπάθεια και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με υποτροπιάζοντα επεισόδια οξέος πνευμονικού οιδήματος.

Τα δύο συχνότερα αίτια στένωσης των νεφρικών αρτηριών και κατ' επέκταση νεφραγγειακής υπέρτασης είναι η αθηροσκλήρωση και η ινομυική δυσπλασία. Σπανιότερα, η στένωση των νεφρικής αρτηρίας μπορεί να οφείλεται σε μία σειρά από άλλα αίτια τα οποία μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: ενδοαυλικά και εξωαυλικά (Πίνακας 2). Η αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας στένωση των νεφρικών αρτηριών ανευρίσκεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας >50 ετών, οι οποίοι είναι συνήθως καπνιστές και συχνά έχουν συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ευθύνεται για 80-90% των περιπτώσεων νεφρικής αγγειακής νόσου. Οι αθηροσκληρωτικές στενωτικές βλάβες προσβάλλουν κυρίως το στόμιο της έκφυσης και το πρώτο τριτημόριο της κύριας νεφρικής αρτηρίας, ενώ οι αλλοιώσεις είναι εξελικτικές με την πάροδο του χρόνου και συχνά συνυπάρχει κάποιου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η ινώδης και ινομυωματώδης δυσπλασία είναι μία μη αθηροσκληρωτική, μη φλεγμονώδης αγγειακή νόσος, η οποία προκαλεί στενώσεις μεσαίου μεγέθους αρτηριών, πιο

συχνά των νεφρικών αρτηριών. Απαντάται κυρίως σε γυναίκες ηλικίας 30-50 ετών και η νεφραγγειακή υπέρταση είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση της. Προσβάλλει κυρίως το μέσο και απώτερο τμήμα της κύριας νεφρικής αρτηρίας, ενώ η εξέλιξη της στένωσης προοδευτικά στο χρόνο είναι αργή και η νεφρική λειτουργία συνήθως διατηρείται φυσιολογική. Η ινομυική δυσπλασία έχει μία εκτιμώμενη συχνότητα στο συνολικό υπερτασικό πληθυσμό <1%, αλλά το ποσοστό αυτό μπορεί να αποτελεί υποεκτίμηση της πραγματικής συχνότητας της, καθώς σε μεγάλο βαθμό παραμένει αδιάγνωστη.

ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΑ	ΕΞΩΑΥΛΙΚΑ
Αθηροσκλήρωση	Αθηροσκληρωτικό ή διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής
Ινώδης και ινομυωματώδης στένωση	Φαιοχρωμοκύτωμα
Ανεύρυσμα νεφρικής αρτηρίας	Όγκοι, διογκωμένοι λεμφαδένες πύλης νεφρού
Θρόμβωση ή εμβολή νεφρικής αρτηρίας ή κλάδων της (συχνά έμβολα χοληστερίνης)	Υποκάψιο ή περινεφρικό αιμάτωμα
Απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος	Κάμψη ή στροφή νεφρικής αρτηρίας
Μετά νεφρική μεταμόσχευση	Νεφρόπτωση >7,5 cm
Αρτηρίτιδες (οζώδης πολυαρτηρίτιδα, νόσος Takayasu)	Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
Τραυματική απόφραξη	Όγκοι κοιλίας
Μετακινική στένωση	Κύστη νεφρού

Πίνακας 2: Αίτια στένωσης νεφρικής αρτηρίας

Παθοφυσιολογία: Η διέγερση του ΣΡΑΑ κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νεφραγγειακής υπέρτασης εδώ και αρκετά χρόνια, από την εποχή των πειραμάτων του Goldblatt και συν. Παρότι η αναλυτική περιγραφή των εμπλεκόμενων μηχανισμών ξεφεύγει από τα όρια του παρόντος, φαίνεται ότι σε αμφοτερόπλευρη στένωση η έντονη διέγερση του ΣΡΑΑ οδηγεί σε αγγειοσύσπαση με αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων και κατακράτηση Na^+ και H_2O , με αποτέλεσμα αύξηση της ΑΠ και προοδευτική πτώση του GFR. Σε ετερόπλευρη στένωση η ακολουθία των γεγονότων είναι πολυπλοκότερη. Βραχυπρόθεσμα, η έντονη διέγερση του ΣΡΑΑ οδηγεί σε αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και κατακράτηση Na^+ και H_2O . Μεσοπρόθεσμα επέρχεται μία ισορροπία με αυξημένο το ΣΡΑΑ, αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και αυξημένο ολικό Na^+ . Η επιπλέον ποσότητα Na^+ αποβάλλεται από τον υγιή νεφρό με τίμημα την υπέρταση (μετακίνηση καμπύλης πίεσης-νατριούρησης προς τα δεξιά). Σ' αυτό το στάδιο, χορήγηση αναστολέα του ΣΡΑΑ βελτιώνει την ΑΠ με τίμημα πτώση του GFR του ίσχειμου νεφρού, ενώ άρση της στένωσης αναστρέφει όλα τα γεγονότα. Μακροπρόθεσμα η άρση της στένωσης δε βελτιώνει την ΑΠ και το GFR λόγω ανάπτυξης χρόνιων αλλοιώσεων των περιφερικών αγγείων και μόνιμης αύξησης των περιφερικών αντιστάσεων, νεφροσκλήρυνσης του υγιούς νεφρού και ατροφίας του στενωτικού νεφρού. Μπορεί όμως να σταθεροποιήσει την ΑΠ και ο GFR.

Διάγνωση: Ο πίνακας 3, παρουσιάζει ευρήματα από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και το βασικό εργαστηριακό έλεγχο, που θέτουν την υπόνοια νεφραγγειακής υπέρτασης σε υπερτασικό ασθενή. Η ακριβής ευαισθησία και ειδικότητα των ευρημάτων από το ιστορικό και την κλινική εξέταση δεν έχει εξεταστεί με ειδικές μελέτες, γι' αυτό η διερεύνηση του ασθενούς

ορθό είναι να ακολουθεί ορισμένα βασικά βήματα, για να αποφεύγονται διαγνωστικές εξετάσεις με πιθανότητα επιπλοκών και αυξημένο κόστος. Πριν την έναρξη των διαγνωστικών δοκιμασιών ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει το πιθανό κόστος-όφελος της επαναγγείωσης. Έτσι ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία και σταθερή ΑΠ, που ελέγχεται εύκολα με καλά ανεκτά φάρμακα, μάλλον δε θα ωφεληθούν από την επαναγγείωση και δεν πρέπει να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο. Αντίθετα ασθενείς με ενδείξεις νεφραγγειακής υπέρτασης πρέπει να ελέγχονται για να διαπιστωθεί: α) η ανατομική έκταση και β) η λειτουργική σημασία της RAS. Οι Mann και Pickering πρότειναν παλαιότερα ένα δείκτη κλινικής υποψίας (index of clinical suspicion) νεφραγγειακής υπέρτασης, που μπορεί να κατευθύνει τα διαγνωστικά βήματα.

A) Ιστορικό

- 1) Υπέρταση σε παιδιά, νέες γυναίκες ή σοβαρή διαστολική υπέρταση σε ασθενείς >50 ετών
- 2) Αιφνίδια εμφάνιση υπέρτασης ή επιδείνωση της υπέρτασης σε κάθε ηλικία
- 3) Υπέρταση και αιφνίδια ανεξήγητη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας
- 4) Ανθεκτική υπέρταση (μη ελεγχόμενη με μέγιστες δόσεις τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού)
- 5) Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από χορήγηση αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης
- 6) Ιστορικό στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή διαλείπουσας χωλότητας

7) Κάπνισμα

8) Ανεξήγητη καρδιακή ανεπάρκεια και επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος πνευμονικού οιδήματος (“flash” pulmonary edema)

B) Κλινικά ευρήματα

1) Φύσημα στο επιγάστριο

2) Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια 3^{ου}-4^{ου} σταδίου

Γ) Εργαστηριακά ευρήματα

1) Αυξημένη δραστικότητα ρενίνης πλάσματος

2) Υποκαλιαιμία (15-20% των ασθενών)

3) Μέτρια πρωτεϊνουρία

4) >1,5 cm διαφορά στο μέγεθος των νεφρών με υπερηχογράφημα

5) Φλοιϊκή ατροφία με CT-αγγειογραφία

Πίνακας 3: Ευρήματα που εγείρουν υποψία νεφραγγειακής υπέρτασης

Από το βασικό εργαστηριακό έλεγχο, η εμφάνιση υποκαλιαιμίας, κυρίως αυτόματης, αλλά ακόμη και μετά από θεραπεία με διουρητικά, πρέπει πάντοτε να εγείρει την υπόνοια δευτεροπαθούς υπέρτασης. Υποκαλιαιμία εμφανίζεται σε 15-20% των ασθενών με νεφραγγειακή υπέρταση. Σ' ένα τέτοιο εύρημα είναι αναγκαία η επιβεβαίωση της αυξημένης αποβολής K⁺ στα ούρα (επί δίαιτας με επαρκή ποσότητα Na⁺). Σε γενικές γραμμές, όσο βαρύτερη είναι η υποκαλιαιμία, τόσο πιο έντονη η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ και τόσο πιο ισχυρή η πιθανότητα λειτουργικής στένωσης. Ενδεικτικό επίσης στοιχείο για νεφραγγειακή νόσο σε υπερτασικό ασθενή είναι η ανεύρεση διαφοράς στο μέγεθος των νεφρών (>1,5 cm) σε υπερηχογραφικό έλεγχο. Οι περαιτέρω ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες διακρίνονται σε λειτουργικές και απεικονιστικές.

Από τις λειτουργικές δοκιμασίες, η πρώτη χρονικά πρέπει να είναι η μέτρηση των επιπέδων δραστικότητας ρενίνης πλάσματος (Plasma renin activity, PRA) και αλδοστερόνης ορού. Σε αντίθεση με τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό (βλ. παρακάτω), σε ασθενείς με σημαντική στένωση νεφρικής αρτηρίας ανευρίσκεται συχνά αυξημένη PRA, ακολουθούμενη από δευτεροπαθώς αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τεχνικές απαιτήσεις της μέτρησης είναι αρκετές (διακοπή αναστολών του ΣΡΑΑ και β-αποκλειστών επί 7-15 ημέρες, ερμηνεία των αποτελεσμάτων ανάλογα με τη θέση των ασθενών κ.ά) η αυξημένη PRA δεν αποτελεί σταθερό εύρημα στο σύνολο των ασθενών με νεφραγγειακή υπέρταση και αυξήσεις της μπορεί να παρατηρηθούν σε 15-20% ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση. Έτσι η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης είναι περιορισμένες. Παρόλα αυτά, η διαπίστωση αυξημένης PRA ενισχύει σημαντικά την υπόνοια νεφραγγειακής υπέρτασης, ειδικά σε ασθενείς με υποκαλιαιμία ή άλλα από τα προαναφερθέντα ευρήματα. Παράλληλα, η μέτρηση PRA μπορεί να συνδυαστεί με δοκιμασία καπτοπρίλης, η οποία συνδυάζει απλότητα, χαμηλό κόστος και αρκετά υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Η μέθοδος συνίσταται στον προσδιορισμό της PRA στο περιφερικό αίμα πριν και 60 λεπτά μετά από χορήγηση 50 mg του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) καπτοπρίλη από του στόματος. Πιθανότατα, η πιο χρήσιμη λειτουργική εξέταση για την αξιολόγηση ασθενών ύποπτων για νεφραγγειακή υπέρταση είναι το ραδιοϊσοτοπικό νεφρόγραμμα, ειδικά μετά από χορήγηση του καπτοπρίλης. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου είναι πολύ υψηλές (>90%) σε ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία στένωσης της νεφρικής αρτηρίας ή με μεγάλου βαθμού στενωτικές αλλοιώσεις, αλλά υπολείπεται σε ασθενείς με λιγότερα

ενδεικτικά ευρήματα ή με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών όμοιας βαρύτητας. Οι σύγχρονες οδηγίες συνιστούν τη διενέργεια αρχικά νεφρογράμματος με καπτοπρίλη και επί αποτελέσματος θετικού για νεφραγγειακή στένωση τη διενέργεια της εξέτασης χωρίς καπτοπρίλη. Με τον τρόπο αυτό επί αρχικού αρνητικού αποτελέσματος μειώνεται σημαντικά το κόστος της διερεύνησης. Άλλες λειτουργικές δοκιμασίες είναι ο προσδιορισμός του λόγου δραστικότητας ρενίνης νεφρικών φλεβών και η αυξητική μέθοδος (incremental method). Αυτές οι εξετάσεις γίνονται με καθετηριασμό και λήψη αίματος από τις νεφρικές και την κάτω κοίλη φλέβα, επομένως απαιτούν εξειδικευμένα κέντρα, με αντίστοιχη εμπειρία. Επίσης, καθώς δεν πλεονεκτούν του νεφρογράμματος με καπτοπρίλη σε ευαισθησία και ειδικότητα δε συνίστανται ως μέρος του αρχικού ελέγχου, μπορούν όμως να αποβούν ιδιαίτερα χρήσιμες σε περίπλοκες διαγνωστικά περιπτώσεις.

Από τις απεικονιστικές μεθόδους για τη διερεύνηση ασθενών ύποπτων για στένωση των νεφρικών αρτηριών, το χρυσό πρότυπο (golden standard) είναι η ψηφιακή νεφραγγειογραφία, καθώς μ' αυτή απεικονίζεται ολόκληρο το νεφρικό αγγειακό δέντρο και δίνεται η δυνατότητα αγγειοπλαστικής σ' ένα χρόνο. Τα περισσότερα εξειδικευμένα κέντρα, ωστόσο, δεν κατευθύνουν άμεσα τους ασθενείς τους στη νεφραγγειογραφία, καθώς η μέθοδος είναι επεμβατική και ενέχει τους κινδύνους της νεφροτοξικότητας από τα σκιαστικά, της εμβολής από χοληστερόλη και της βλάβης της μηριαίας ή της νεφρικής αρτηρίας κατά τον καθετηριασμό. Σ' αυτό το πλαίσιο, τα τελευταία χρόνια σημαντικό έδαφος στη διαγνωστική διερεύνηση της νεφραγγειακής υπέρτασης έχουν κερδίσει η αξονική και η μαγνητική νεφραγγειογραφία. Η αξονική νεφραγγειογραφία είναι μέθοδος υψηλής ειδικότητας και ευαισθησίας

σε σύγκριση με την κλασική επεμβατική νεφραγγειογραφία. Ωστόσο, η ακρίβεια της μεθόδου μειώνεται σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης ορού >2 mg/dl, πιθανώς λόγω της μειωμένης νεφρικής ροής πλάσματος, ενώ η ανάγκη σκιαστικού μέσου αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Η μαγνητική νεφραγγειογραφία πλεονεκτεί στο ότι δεν ενέχει έκθεση σε ιονίζουσα ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και κίνδυνο νεφροτοξικότητας από σκιαστικά μέσα. Επίσης δίνει καλύτερη απεικόνιση επικουρικών νεφρικών αρτηριών σε σύγκριση με τις δύο παραπάνω απεικονιστικές τεχνικές. Μετα-αναλύσεις που συνέκριναν τη μαγνητική νεφραγγειογραφία, με ή χωρίς χορήγηση γαδολινίου, με την κλασική επεμβατική νεφραγγειογραφία έδειξαν ότι η μέθοδος έχει πολύ υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία (97% και 93% αντίστοιχα). Παρόλα αυτά, η μέθοδος μειονεκτεί σε σχέση με την κλασική νεφραγγειογραφία στην απεικόνιση των κλάδων της νεφρικής αρτηρίας. Η ενδοφλέβια πυελογραφία δεν έχει θέση στη σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση της νεφραγγειακής υπέρτασης. Τέλος, ο έλεγχος των νεφρικών αρτηριών με υπερηχογράφημα Duplex, αποτελεί μία πολύ χρήσιμη μέθοδο, καθώς μπορεί να δώσει πληροφορίες για την ανατομική, κυρίως όμως για τη λειτουργική βαρύτητα της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και την πιθανότητα ανταπόκρισης στην επαναγγείωση, με μέτρηση των ταχυτήτων ροής αίματος πριν και μετά τη στένωση και υπολογισμό του δείκτη νεφρικής αντίστασης (renal resistance index). Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του εξεταστή.

Θεραπεία: Η αντιμετώπιση της νεφραγγειακής υπέρτασης διακρίνεται αδρά σε φαρμακευτική και παρεμβατική (αγγειοπλαστική ή χειρουργική επαναγγείωση). Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ευρεία συζήτηση στη

διεθνή βιβλιογραφία πάνω σ' αυτό το πεδίο, ειδικά σε ότι αφορά στους ασθενείς με αθηροσκληρωτική νεφρική νόσο, που αποτελούν και την πλειοψηφία. Το θέμα περιπλέκεται αφενός από τις ταυτόχρονες απαιτήσεις για μείωση της ΑΠ και προστασία της νεφρικής λειτουργίας και αφετέρου από την αναγκαιότητα επιλογής μεταξύ φαρμακευτικής και παρεμβατικής αντιμετώπισης με βάση τη λειτουργική σημασία της στένωσης. Η εξακρίβωση της λειτουργικής σημασίας της στένωσης βοηθά στην (πολλές φορές δύσκολη, ιδίως στα προχωρημένα στάδια), διάκριση μεταξύ: α) ασθενών με αληθή νεφραγγειακή υπέρταση και ασθενών με υπέρταση άλλης αιτιολογίας και στένωση νεφρικής αρτηρίας άνευ κλινικής σημασίας και β) ασθενών με ισχαιμική νεφροπάθεια (νεφρική ατροφία από υποαιμάτωση σε αμφοτερόπλευρη στένωση ή ετερόπλευρη στένωση σε μονήρη νεφρό) και ασθενών με υπερτασική νεφροσκλήρυνση ή άλλη πρωτοπαθή νεφρική νόσο και συνυπάρχουσα στένωση νεφρικής αρτηρίας. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις οι ασθενείς της δεύτερης κατηγορίας δε θα βοηθηθούν από τη διόρθωση της στένωσης και θα υποβληθούν άδικα σε μία παρεμβατική μέθοδο αντιμετώπισης.

Όπως είναι ευνόητο, η αντιμετώπιση της νεφραγγειακής υπέρτασης πρέπει να αποφασίζεται κατά περίπτωση και δεν είναι δυνατόν να δοθούν σαφείς κατευθυντήριες γραμμές. Πολύ αδρά, η φαρμακευτική αγωγή (αποτελούμενη αρχικά από αΜΕΑ, αποκλειστή των AT_1 υποδοχέων της αγγιοτενσίνης ή αναστολέα ρενίνης και συμπληρούμενη από άλλα αντιυπερτασικά στη συνέχεια) ίσως είναι καλύτερη επιλογή σε ασθενείς που δεν έχουν ιδιαίτερα αυξημένες τιμές ΑΠ και επιτυγχάνουν εύκολη ρύθμιση της ΑΠ με τη φαρμακευτική αγωγή, διατηρώντας φυσιολογική και σταθερή νεφρική λειτουργία. Επίσης, η αγωγή αυτή ίσως είναι πιο

δόκιμη σε ασθενείς ηλικιωμένους, με άλλα σοβαρά νοσήματα ή τοπικούς ανατομικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην εμφάνιση επιπλοκών μετά από επαναγγείωση. Σε κάθε περίπτωση η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με τα παραπάνω φάρμακα πέρα από την αναμενόμενη λόγω μεταβολής της νεφρικής αυτορρύθμισης είναι ένδειξη λειτουργικής σημασίας της στένωσης και αναθεώρησης της αντιμετώπισης. Ευνόητο είναι ότι η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να συμπληρώνεται από την κατάλληλη υπολιπιδαιμική και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία επί των αντίστοιχων ενδείξεων.

Οι υπερτασικοί ασθενείς με ινομυική δυσπλασία και σοβαρή υπέρταση ή διαπίστωση λειτουργικής σημασίας της στένωσης πρέπει να υποβάλλονται σε επαναιμάτωση με διαδερμική αγγειοπλαστική. Στους ασθενείς αυτούς η διαδερμική αγγειοπλαστική είναι σχεδόν πάντοτε τεχνικά επιτυχής, χαμηλού κινδύνου και συνοδεύεται από χαμηλό ποσοστό επαναστένωσης και σημαντική βελτίωση έως πλήρη ρύθμιση της συνοδού υπέρτασης. Ελάχιστα είναι τα δεδομένα στη βιβλιογραφία που να συστήνουν την τοποθέτηση stent αρχικά σ' αυτούς τους ασθενείς, καθώς η αγγειοπλαστική μόνη της έχει πολλά καλά αποτελέσματα. Η τοποθέτηση stent αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή σε περίπτωση επαναστένωσης. Με βάση όμως τη μικρή ηλικία των περισσότερων ασθενών η χειρουργική επαναιμάτωση καθίσταται μέθοδος εκλογής επί επαναστένωσης, καθώς έχει χαμηλή διεγχειρητική νοσηρότητα και καλά μακροχρόνια αποτελέσματα.

Σε αντίθεση με την ινομυική δυσπλασία, η αντιμετώπιση της αθηροσκληρωτικής στένωσης της νεφρικής αρτηρίας δεν είναι τόσο ξεκάθαρη. Η πλήρης ανάλυση του θέματος ξεφεύγει από τα όρια του παρόντος, αλλά, σε γενικές γραμμές, διάφορες πρόσφατες μελέτες και

μετα-αναλύσεις που συνέκριναν τη φαρμακευτική αντιμετώπιση και την επαναιμάτωση με αγγειοπλαστική σε ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας και υπέρταση έδειξαν είτε μη σημαντικές διαφορές, είτε κλινικά και στατιστικά μικρή υπεροχή της επαναιμάτωσης, σε ότι αφορά τόσο στην ΑΠ, όσο και στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Η προφανής εξήγηση των ευρημάτων αυτών είναι ότι δεν είναι όλες οι στενώσεις λειτουργικά σημαντικές, έτσι ώστε να επέρχεται βελτίωση με την παρεμβατική διόρθωσή τους. Έτσι, πριν την επιλογή μίας παρεμβατικής μεθόδου απαραίτητη είναι η λειτουργική αξιολόγηση της στένωσης και η σύγχρονη έρευνα στρέφεται στην αναζήτηση παραμέτρων που θα βοηθούν σ' αυτό.

Σε κάθε ασθενή, παράλληλα με τις δοκιμασίες που αναφέρθηκαν παραπάνω (ιδιαίτερα το τεστ καπτοπρίλης και τα ραδιενεργά νεφρόγραμματα), η επιλογή της μιας ή της άλλης μεθόδου μπορεί να βοηθηθεί από μία σειρά κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Σε ότι αφορά στην ΑΠ, η μακροχρόνια σταθερή ΑΥ είναι μάλλον απίθανο να οφείλεται σε προοδευτικά επιδεινούμενη στένωση της νεφρικής αρτηρίας και συνεπώς, είναι λιγότερο πιθανό να ανταποκριθεί σε κάποια παρεμβατική μέθοδο. Ομοίως, ασθενείς που έχουν χάσει προοδευτικά ποσοστό >60% της νεφρικής λειτουργίας έχουν μικρότερες πιθανότητες να ανταποκριθούν θετικά στην επαναιμάτωση. Ίσως το πιο αξιόπιστο κριτήριο επιλογής, όπως δείχνουν ορισμένες μελέτες, είναι ο δείκτης αντίστασης της νεφρικής αρτηρίας με υπερηχογραφία των νεφρικών αγγείων: τιμές αυτού του δείκτη >80 είναι ενδεικτικές αυξημένης αγγειακής αντίστασης μετά τη στένωση λόγω νεφροσκλήρυνσης και κατά συνέπεια, χαμηλών πιθανοτήτων ανταπόκρισης του ασθενούς σε επαναγγείωση. Σε ό,τι αφορά στη νεφρική λειτουργία, για να είναι αποτελεσματική μία προσπάθεια επαναγγείωσης

πρέπει να υπάρχουν σημεία βιωσιμότητας του νεφρού ή των νεφρών που θα επαναιματωθούν. Σημεία φτωχής βιωσιμότητας του νεφρού είναι: μέγεθος νεφρού <9 cm, renal resistance index >80, μειωμένος ο GFR, επίπεδα κρεατινίνης ορού >2,5 mg/dl, σημαντική πρωτεϊνουρία ή ευρήματα χρόνιων αλλοιώσεων στη νεφρική βιοψία. Μία πρακτική που εφαρμόζεται σε αρκετά κέντρα είναι η παρακολούθηση ασθενών με >60% στένωση της νεφρικής αρτηρίας με τη φαρμακευτική αγωγή, όπου οι ασθενείς που θα εμφανίσουν οξεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας είναι η ομάδα που, με τα έως τώρα δεδομένα, φαίνεται να ωφελείται από την επαναγγείωση.

Από τη στιγμή που έχει επιλεγεί η επαναγγείωση, η αγγειοπλαστική φαίνεται να πλεονεκτεί αρχικά έναντι της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο, λόγω της χαμηλότερης διεγχειρητικής νοσηρότητας. Η αγγειοπλαστική με ταυτόχρονη τοποθέτηση stent φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα σε αθηροσκληρωτικές στενωτικές βλάβες στο εγγύς τριτημόριο μετά την έκφυση της νεφρικής αρτηρίας. Η χειρουργική θεραπεία παραμένει λύση για δύσκολες τεχνικά περιπτώσεις, καθώς και σε επαναστένωση μετά από τοποθέτηση stent. Οι σύγχρονες δυνατότητες αντιμετώπισης έχουν καταστήσει τη νεφρεκτομή απομακρυσμένη επιλογή για πολύ ιδιαίτερες περιπτώσεις, λ.χ. ασθενείς με πολύ βαριά, μη ελεγχόμενη ΑΥ και νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση.

2.1.3. Όγκοι που εκκρίνουν ρενίνη

Οι όγκοι που εκκρίνουν ρενίνη είναι πολύ σπάνιοι (έως το 1995 είχαν περιγραφεί 50 περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία). Οι περισσότεροι είναι μικροί σε μέγεθος και ιστολογικά προέρχονται από τα ρениνο-

εκκριτικά κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο χαρακτηρίζεται από διέγερση του ΣΡΑΑ και ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει την εμφάνιση βαριάς ΑΥ και υποκαλιαιμίας σε σχετικά νεαρά άτομα (μέση ηλικία 27 έτη). Τα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με όγκους που εκκρίνουν ρενίνη είναι αυτά του δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού (πολύ υψηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης στο περιφερικό αίμα, υποκαλιαιμία, υπερκαλιουρία), ενώ η διάγνωση τεκμηριώνεται με την απεικονιστική εντόπιση του όγκου στην αξονική τομογραφία, ο οποίος εμφανίζει μορφολογικά χαρακτηριστικά αιμαγγειοπερικυτώματος που εξορμάται από την παρασπειραματική συσκευή.

2.1.4. Θεραπεία με διουρητικά με μείωση δραστικού ενδαγγειακού όγκου σε ασθενή με γνωστή ιδιοπαθή υπέρταση

Με εξαίρεση τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όλες οι υπόλοιπες κατηγορίες των διουρητικών παραγόντων μπορούν να προκαλέσουν υποκαλιαιμία. Ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ λαμβάνουν πολύ συχνά θειαζιδικά διουρητικά και η υποκαλιαιμία είναι μία από τις συχνότερες επιπλοκές της θεραπείας. Για την εμφάνισή της υπεύθυνοι είναι διάφοροι παράγοντες. Πρώτον, η εξαρτώμενη από τη ροή αυξημένη προσφορά Na^+ στη φλοιώδη μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων και σε μικρότερο βαθμό στο τελικό τμήμα του άπω εσπειραμένου και του συνδετικού σωληναρίου, όπου γίνεται η ανταλλαγή Na^+ με K^+ : οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, τα ωσμωτικώς δρώντα διουρητικά, τα διουρητικά της αγκύλης και οι θειαζίδες, αναστέλλουν την επαναρρόφηση Na^+ στα σημεία δράσης τους

και αυξάνουν την προσφορά Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια. Δεύτερον, η προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια όγκου υγρών, διεγείρει το ΣΡΑΑ και οδηγεί σε δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό. Η παραγόμενη αλδοστερόνη διεγείρει την επαναρρόφηση Na^+ και συνεπώς την απέκκριση K^+ στα αθροιστικά σωληνάρια. Ακόμη, η απώλεια Cl^- και η απώλεια Mg^{2+} που προκαλούνται από ορισμένες κατηγορίες διουρητικών και η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη NaCl συμβάλλουν ανεξάρτητα στην απώλεια K^+ .

Η συχνότητα και τη βαρύτητα της υποκαλιαιμίας εξαρτώνται τόσο από την κατηγορία του λαμβανόμενου διουρητικού όσο και από τη δοσολογία του. Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι αυτά που συνοδεύονται συχνότερα από υποκαλιαιμία. Μεταξύ αυτών, φαρμακευτικοί παράγοντες με μεγάλη διάρκεια δράσης, όπως η χλωροθαλιδόνη, προκαλούν μεγαλύτερες απώλειες K^+ , ενώ οι θειαζίδες με ενδιάμεση διάρκεια δράσης έχουν ενδιάμεση επίδραση. Επίσης, ο βαθμός της υποκαλιαιμίας είναι αυστηρά δόσο-εξαρτώμενος και αυτό αποτέλεσε έναν από τους παράγοντες που οδήγησε στη χρήση μικρότερων δόσεων αυτών των φαρμάκων τα τελευταία χρόνια. Με τις υψηλότερες δόσεις που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα στη θεραπεία της ΑΥ (λ.χ. υδροχλωροθειαζίδη 50-100 mg) η μείωση στο K^+ του ορού κυμαίνονταν από 0,1 έως 1,4 mEq/L (μέσος όρος 0,7 mEq/L), με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg η πτώση κυμαίνονταν από 0,2 έως 0,7 mEq/L, ενώ με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg αναφέρονται μειώσεις μικρότερες από 0,3 mEq/L. Οι παραπάνω μειώσεις αντιστοιχούν αδρά σε συχνότητα υποκαλιαιμίας (επίπεδα K^+ ορού κάτω από 3,5 mEq/L) της τάξης του 20% ή και μεγαλύτερη με υψηλές δόσεις και περίπου 5-10% με υδροχλωροθειαζίδη 12,5-25 mg. Τα διουρητικά της αγκύλης είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν υποκαλιαιμία, όταν χρησιμοποιούνται

στη θεραπεία της υπέρτασης, απ' ότι οι θειαζίδες. Κατά τις πρώτες ημέρες θεραπείας με θειαζιδικά διουρητικά, τα επίπεδα του K^+ στο πλάσμα μειώνονται κατά μέσο όρο κατά 0,6 mEq/L (με δοσοεξαρτώμενο τρόπο) σε σύγκριση με μείωση της τάξης των 0,3 mEq/L σε ασθενείς που παίρνουν φουροσεμίδα. Το τελευταίο θα μπορούσε να οφείλεται στη μικρή διάρκεια δράσης και στην υπολειπόμενη κατακράτηση NaCl με τα διουρητικά της αγκύλης ή απλά να σχετίζεται με τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν.

Η προκαλούμενη από τα διουρητικά υποκαλιαιμία έχει πολλές ανεπιθύμητες συνέπειες. Αρκετές μελέτες που χρησιμοποίησαν μεγάλες δόσεις θειαζιδικών διουρητικών έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ υποκαλιαιμίας και κοιλιακών αρρυθμιών, ειδικότερα έκτακτων κοιλιακών συστολών και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις στην διεθνή βιβλιογραφία γύρω από το θέμα αυτό, είναι σχετικά σαφές ότι οι συνέπειες της σχετιζόμενης με τα διουρητικά υποκαλιαιμίας είναι εντονότερες σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιακή ισχαιμία ή θεραπεία με δακτυλίτιδα. Παράλληλα, η προκαλούμενη από τις θειαζίδες υποκαλιαιμία μπορεί να συμμετέχει στη διαταραχή ανοχής γλυκόζης που χαρακτηρίζει αυτή την κατηγορία διουρητικών, καθώς μειώνει τόσο την έκκριση ινσουλίνης, όσο και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά και να παρεμποδίζει την πτώση της ΑΠ διαμέσου ποικίλων μηχανισμών.

Η πρόληψη της υποκαλιαιμίας πρέπει να είναι κύριος στόχος για όλους τους ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με τα παραπάνω διουρητικά. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων Na^+ και K^+ είναι η βάση της πρόληψης. Η χρήση των χαμηλότερων αποτελεσματικών δόσεων, η

πρόσληψη διαίτας χαμηλής σε Na^+ και πλούσιας σε K^+ και ο συνδυασμός με καλιοσυντηρητικά φάρμακα (όπως α-MEA, AT-1 αποκλειστές, β-αποκλειστές) και η αποφυγή της αφυδάτωσης αποτελούν μέτρα που είναι συχνά αποτελεσματικά στην πρόληψη ή τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας. Εάν τα παραπάνω μέτρα δεν μπορούν να διορθώσουν τα επίπεδα του K^+ σε ασθενείς με βαριά υποκαλιαιμία ($<3 \text{ mEq/L}$) ή σε ασθενείς με ήπια υποκαλιαιμία ($3\text{-}3,5 \text{ mEq/L}$) και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, τότε μπορεί να απαιτηθεί προσθήκη ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού ή χορήγηση συμπληρωμάτων K^+ από το στόμα. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή, καθώς τα τελικά αποτελέσματα του συνδυασμού δεν είναι εύκολα προβλέψιμα και υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαιμίας. Όταν τίθεται η ένδειξη των συμπληρωμάτων K^+ , προτιμάται το KCl , καθώς διορθώνει αποτελεσματικότερα τη μεταβολική αλκάλωση και το ενδοκυττάριο έλλειμμα K^+ απ' ό,τι τα άλλα άλατα K^+ (λ.χ. αυτά που περιλαμβάνονται στα φρούτα).

3. Με χαμηλή ρενίνη

Υπέρταση με υποκαλιαιμία και χαμηλή ρενίνη παρατηρείται σε καταστάσεις περίσσειας ουσιών με αλατοκορτικοειδή δράση. Οι καταστάσεις αυτές παρουσιάζονται στον πίνακα 4 και περιγράφονται στη συνέχεια. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των νόσων αυτών είναι σε γενικές γραμμές κοινό. Πρωτοπαθώς παρατηρείται αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ και ανταλλαγή με K^+ και H^+ στο φλοιώδες τμήμα του αθροιστικού και το συνδετικό σωληνάριο. Αυτό οδηγεί σε αύξηση του ολικού και του ανταλλάξιμου Na^+ , του εξωκυττάριου και του δραστικού ενδαγγειακού

όγκου, της καρδιακής παροχής και τελικά των περιφερικών αντιστάσεων. Δευτεροπαθώς, η έκκριση της ρενίνης καταστέλλεται λόγω της υπέρτασης και της έκπτωσης του εξωκυττάριου όγκου. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά από ένα σημείο έκπτωσης του ενδαγγειακού χώρου η περαιτέρω κατακράτηση Na^+ αναστέλλεται. Το γεγονός αυτό ονομάζεται «φαινόμενο διαφυγής» και αποδίδεται σε μηχανισμούς που εμπλέκουν τη σπειραματοσωληναριακή ανατροφοδότηση, νατριουρητικούς παράγοντες κ.ά.

A) Επινεφριδιακή προέλευση

1) Περίσσεια αλδοστερόνης (πρωτοπαθής)

Αδένωμα, υπερπλασία, καρκίνωμα επινεφριδίων, glucocorticoid-remediable aldosteronism

2) Περίσσεια δεοξυκορτικοστερόνης

Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων (ανεπάρκεια 11-β ή 17α-υδροξυλάσης), καρκίνωμα που εκκρίνει DOC

3) Περίσσεια κορτιζόλης

Σύνδρομο Cushing, glucocorticoid-receptor resistance

B) Νεφρική προέλευση

1) Ανεπάρκεια 11-β-δεϋδρογενάσης

Apparent mineralocorticoid excess, λήψη γλυκίρριζας

2) Ενεργοποιητική μετάλλαξη του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών

3) Σύνδρομο Gordon

Γ) Εξωγενής χορήγηση γλυκο- ή αλατοκορτικοειδών

Πίνακας 4: Σύνδρομο περίσσειας αλατοκορτικοειδών εμφανιζόμενα με υπέρταση, υποκαλιαιμία και δευτεροπαθώς κατεσταλμένη έκκριση ρενίνης

3.1. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός είναι η συχνότερη μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης ενδοκρινικής αιτιολογίας. Η συχνότητα του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού είναι ένα ζήτημα γύρω από το οποίο υπάρχει σημαντική διαμάχη στη διεθνή βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια. Επί πολλά χρόνια, τα περισσότερα κέντρα ανέφεραν ότι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός ανευρίσκεται σε ένα ποσοστό της τάξεως του 1-2% του υπέρτασικού πληθυσμού. Τα τελευταία χρόνια όμως αυξάνονται οι αναφορές που ανεβάζουν τη συχνότητα του συνδρόμου στο 15% των υπέρτασικών. Είναι προφανές ότι το βασικό πρόβλημα είναι ο πληθυσμός στον οποίο αναφέρεται η μέτρηση και οριστική απάντηση στο θέμα αυτό δεν αναμένεται να δοθεί σύντομα. Είναι γεγονός πάντως ότι η συχνότητα του συνδρόμου μπορεί να αυξάνεται λόγω της αύξησης του μέσου όρου ηλικίας των υπέρτασικών και της συχνότερης ανάπτυξης υπερπλασίας των επινεφριδίων σε ηλικιωμένα άτομα. Παράλληλα, η συχνότητα του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού είναι σίγουρα υψηλή (έως και 30%) μεταξύ ασθενών με ανθεκτική υπέρταση.

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός μπορεί να οφείλεται σε επινεφριδικό αδένωμα που εκκρίνει αλδοστερόνη (στο 70-80% των περιπτώσεων), σε αμφοτερόπλευρη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων ή σπάνια, σε εκκριτικά επινεφριδικά καρκινώματα ή κληρονομικές ενδοκρινοπάθειες (Πίνακας 5). Οι ασθενείς με επινεφριδικά αδενώματα τείνουν να είναι μικρότερης ηλικίας και συνήθως έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα από τους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων. Επίσης, τα αδενώματα είναι πιο συχνά στις γυναίκες.

1. ΑΔΕΝΩΜΑ επινεφριδίων

- Αυτόνομο
- Ρενινοεξαρτώμενο
- Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου II

2. ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ επινεφριδίων

- Ιδιοπαθής υπεραλδοστερονισμός (IHA) - αμφοτερόπλευρη
- Πρωτοπαθής υπερπλασία επινεφριδίου (PAH) - ετερόπλευρη
- Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου I (που καταστέλλεται από γλυκοκορτικοειδή)

3. ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

- Επινεφριδίων
- Εξωεπινεφριδιακό

Πίνακας 5: Αίτια πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφανίζουν υπέρταση στο σύνολό τους και πολύ συχνά συμπτωματολογία από την υποκαλιαιμία (μυική αδυναμία, πολυουρία κ.ά). Ειδικότερα, η παρουσία αυτόματης υποκαλιαιμίας (περίπου 40% των ασθενών), μέτριας έως βαριάς υποκαλιαιμίας που προκαλείται από διουρητικά, και εμμένουσας υποκαλιαιμίας ανθεκτικής στη θεραπεία υποκατάστασης του ελλείμματος K^+ θα πρέπει να εγείρουν έντονη υποψία για πιθανή παρουσία πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού σ' έναν υπερτασικό ασθενή. Η παρουσία μεταβολικής αλκάλωσης είναι επίσης χαρακτηριστικό εύρημα του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού

και πρέπει πάντοτε να αναζητείται σε ύποπτους ασθενείς. Η βαρύτητα της είναι συνήθως ανάλογη της βαρύτητας της υποκαλιαιμίας.

Διάγνωση: Διερεύνηση για πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δε συστήνεται στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών, ενώ σημαντική διαμάχη υπάρχει και σχετικά με την πιο ακριβή μέθοδο ελέγχου (screening). Αυτοί που φαίνεται να ωφελούνται είναι οι νεότεροι ασθενείς, ασθενείς με αρρυθμιστή ή ανθεκτική στη θεραπεία υπέρταση και ασθενείς με αυτόματη υποκαλιαιμία ή υποκαλιαιμία που προκαλείται από διουρητικά. Οι βασικές μέθοδοι για τη διαγνωστική προσπέλαση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού περιλαμβάνουν τη μέτρηση των επιπέδων K^+ στον ορό, το λόγο αλδοστερόνης προς δραστικότητα ρενίνης πλάσματος (Aldosterone-to-Renin-Ratio, ARR), τον προσδιορισμό της αποβολής K^+ στα ούρα 24ώρου και απεικονιστικό έλεγχο της κοιλίας είτε με αξονική είτε με μαγνητική τομογραφία.

α) K^+ ορού: Πρέπει να τονιστεί ότι σ' ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με βεβαιωμένο πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό τα επίπεδα του K^+ στον ορό είναι φυσιολογικά. Σε αρκετούς ασθενείς μπορεί να υπάρχει σοβαρή μείωση του K^+ από τα προγενέστερα επίπεδα, αλλά όχι τόσο μεγάλη που να φτάνει σε επίπεδα υποκαλιαιμίας. Επίσης, η υποκαλιαιμία δε θα είναι τόσο έντονη σε περιπτώσεις δίαιτας φτωχής σε Na^+ , που ακολουθούν πολύ υπερτασικοί. Κατά συνέπεια, το φυσιολογικό K^+ ορού δεν μπορεί να αποκλείσει την παρουσία πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού, αλλά η υποκαλιαιμία αποτελεί σημαντικό εύρημα που συνηγορεί υπέρ του συνδρόμου. Προσοχή απαιτείται κατά την αιμοληψία σε ύποπτους ασθενείς για να αποφευχθούν ψευδώς αυξημένες τιμές K^+ λόγω παρατεταμένης περίδεσης, αιμόλυσης κ.ά.

β) Αποβολή K^+ στα ούρα 24ώρου: Μία συλλογή ούρων με έκκριση $K^+ > 30$ mEq/24ωρο σ' έναν ασθενή με υποκαλιαιμία υποστηρίζει σημαντικά την παρουσία υπεραλδοστερονισμού. Για να είναι ακριβής η αξιολόγηση της υπερκαλιουρίας πρέπει οι ασθενείς να είναι καλά ενυδατωμένοι, να μη λαμβάνουν διουρητικά για τουλάχιστον 4-5 24ωρα, να προσλαμβάνουν δίαιτα τέτοια ώστε να αποβάλουν στα ούρα τουλάχιστον 100 mEq Na^+ /24ωρο και να έχουν φυσιολογικά επίπεδα HCO_3^- .

γ) Λόγος αλδοστερόνης προς δραστικότητα ρενίνης πλάσματος: Η μέτρηση του ARR πρέπει να γίνεται μόνο στους ασθενείς για τους οποίους υπάρχει κλινική υποψία πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού και όχι στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών. Σήμερα ο ARR είναι ευρέως αποδεκτός ως η καλύτερη εξέταση screening για τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό. Οι συγκεντρώσεις της αλδοστερόνης θα πρέπει να είναι σημαντικά αυξημένες επί πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού (φυσιολογικές τιμές > 15 ng/dl σε ύπτια και > 30 ng/dl σε όρθια θέση), αν και οι τιμές εμφανίζουν συχνά μεγάλες διακυμάνσεις ακόμη και στο ίδιο άτομο. Την ίδια στιγμή, η δραστικότητα ρενίνης πλάσματος πρέπει να είναι κατεσταλμένη (σε επίπεδα < 1 ng/ml/ώρα), σε αντιδιαστολή με τον δευτεροπαθή αλδοστερονισμό, τους όγκους που εκκρίνουν ρενίνη και τη νεφραγγειακή υπέρταση. Για να είναι αξιόπιστη η μέτρηση θα πρέπει να διακόπτεται για διάστημα 2-3 εβδομάδων η χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν τον άξονα PAA (σπειρονολακτόνη, αμιλορίδη, τριαμερένη, α-MEA, AT1-αποκλειστές, αναστολείς ρενίνης) και οι β-αποκλειστές που μειώνουν τα επίπεδα ρενίνης πλάσματος. Οι α-αποκλειστές, τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα και οι ανταγωνιστές Ca^{2+} όταν χρησιμοποιούνται μακροχρόνια δεν επηρεάζουν τη δοκιμασία. Ο ARR κυμαίνεται από 4-10

σε φυσιολογικά άτομα. Στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό ο λόγος είναι μεταξύ 30-50. Παρά τη διχογνωμία που υπάρχει στη διεθνή βιβλιογραφία, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι ένα $ARR > 20$, με ταυτόχρονα επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος > 15 ng/ml σε πρωινό περιπατητικό δείγμα αίματος καθιστούν τη δοκιμασία θετική για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό.

δ) Δυναμικές επιβεβαιωτικές δοκιμασίες: Ο σκοπός αυτών των δοκιμασιών είναι να επιβεβαιώσουν την αυτόνομη παραγωγή αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Τέτοιες είναι οι δοκιμασίες καταστολής της έκκρισης αλδοστερόνης με από του στόματος φόρτιση με NaCl για 3 24ωρα ή με ΕΦ φόρτιση με 2 L φυσιολογικού ορού σε 4 ώρες. Η μη καταστολή της αλδοστερόνης αποτελεί ισχυρή ένδειξη υπέρ της αυτόνομης έκκρισής της από τα επινεφρίδια. Μία άλλη αντίστοιχη δοκιμασία είναι η δοκιμασία καταστολής με φθοριοκορτιζόνη, στην οποία η μη καταστολή της αλδοστερόνης αποτελεί ισχυρή ένδειξη υπέρ της αυτόνομης παραγωγής της από τα επινεφρίδια. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι δοκιμασίες συνήθως απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο και ότι δεν είναι άμοιρες επιπλοκών. Σ' αυτό το πλαίσιο, αρκετά κέντρα μετά από ένα θετικό ARR προχωρούν απευθείας σε απεικονιστικό έλεγχο για τον εντοπισμό της υποκείμενης παθολογίας στα επινεφρίδια.

ε) Διαφορική διάγνωση αδενώματος/υπερπλασίας: Η διαφορική διάγνωση μεταξύ αδενώματος και υπερπλασίας επινεφριδίων γίνεται με ορμονολογικές και απεικονιστικές εξετάσεις (Πίνακας 6). Οι πρώτες περιλαμβάνουν τη μέτρηση 18-ύδροξυκορτικοστεροειδών (αυξημένων σε αδένωμα και την εξέταση ρενίνης και αλδοστερόνης ορού σε ύπτια θέση νωρίς το πρωί και μετά 4 ώρες ορθοστασίας (υψηλότερη αλδοστερόνη το

πρωί συνηγορεί υπέρ αδενώματος και μετά ορθοστασία υπέρ υπερπλασίας, λόγω μερικής ευαισθησίας της υπερπλασίας στη δράση της ρενίνης).

ΜΕΘΟΔΟΣ	Αδένωμα	Υπερπλασία	Διαγ. ακρίβεια
• 18-ύδροξυκορτιζόλη 18-οξο- & 18-ύδροξυκορτιζόλη	↑	↑	82%
• Όρθια θέση (αύξηση άλδο)	<30%	>30%	60-90%
• Φόρτωση με Na ⁺ (άλδο)	μη μεταβολή	πτώση	70%
• Αξονική τομογραφία	αδένωμα	άμφω υπερπλ.	70%
• Σπινθηρογράφημα με ιωδοχοληστερόλη	ετερ. σήμα	- - -	80-90%
• Δειγματοληψία επιν. φλεβών	ετερ. ↑↑	άμφω ↑	95%

Πίνακας 6: Μέθοδοι διαφορικής διάγνωσης μεταξύ αδενώματος και υπερπλασίας επινεφριδίων

Η απεικόνιση των επινεφριδίων για τη διάγνωση της αιτιολογίας ενός βεβαιωμένου πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού (ετερόπλευρο αδένωμα ή αμφοτερόπλευρη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων) γίνεται με τη βοήθεια της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας με τη λήψη λεπτών τομών στο ύψος των επινεφριδίων. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των μεθόδων αυτών αυξάνεται σημαντικά με την πρόοδο της τεχνολογίας, αλλά προβλήματα παραμένουν σε αδενώματα <0,5 cm και 15% περίπου των εξετάσεων έχουν φυσιολογικά ευρήματα. Ευνόητο είναι ότι ο έλεγχος για πιθανό πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν ξεκινάει ποτέ με τις απεικονιστικές εξετάσεις, καθώς η ανεύρεση «τυχαίου» επινεφριδικού όγκου (αυξημένη συχνότητα σε ηλικιωμένα άτομα) μπορεί να οδηγήσει

σε άσκοπη χειρουργική επέμβαση. Το ραδιοϊσοτοπικό σπινθηρογράφημα με ^{131}I -ιωδοχοληστερόλη, έχει 80-90% ευαισθησία στην απεικόνιση των αδενωμάτων στα επινεφρίδια, αλλά δεν είναι ευρέως διαθέσιμο.

Ο εκλεκτικός καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών αποτελεί το επόμενο βήμα της διαφοροδιαγνωστικής προσέγγισης σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό. Η επιβεβαίωση του επιτυχούς καθετηριασμού της επινεφριδικής φλέβας γίνεται με τον ταυτόχρονο προσδιορισμό και των επιπέδων της κορτιζόλης. Διαφορά στο λόγο αλδοστερόνης/κορτιζόλης της μίας πλευράς έναντι της άλλης δείχνει με ασφάλεια την ετερόπλευρη παραγωγή αλδοστερόνης από το ένα επινεφρίδιο. Το πρόβλημα είναι ότι λόγω των σημαντικών τεχνικών δυσκολιών της μεθόδου, ακόμη και σε εξειδικευμένα κέντρα που διαθέτουν αντίστοιχη εμπειρία σε περίπου 20% των ασθενών με βεβαιωμένο πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δε γίνεται σωστή διάκριση μεταξύ ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης επινεφριδικής νόσου.

Θεραπεία: Η συντηρητική θεραπεία προτιμάται σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης υπερπλασίας του φλοιού των επινεφριδίων. Τα φάρμακα εκλογής είναι οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, με κύριο εκπρόσωπο τη σπειρονολακτόνη που χρησιμοποιείται με επιτυχία εδώ και αρκετά χρόνια για το σκοπό αυτό. Ο νεότερος και πιο εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αλδοστερόνης, η επλερενόνη, προκαλεί γυναικομαστία σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με την σπειρονολακτόνη, αλλά έχει αυξημένο κόστος. Άλλα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όπως η αμιλορίδη και η τριαμερένη θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν επί μη ανοχής στους ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Σε ηλικιωμένα άτομα θα απαιτηθεί πολλές φορές επιπρόσθετη αντιυπερτασική αγωγή, με πρώτο βήμα τη χρήση ενός

ανταγωνιστή Ca^{2+} .

Η θεραπεία εκλογής για τα ετερόπλευρα επινεφριδικά αδενώματα είναι η χειρουργική τους εξαίρεση με λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή. Για την προεγχειρητική περίοδο ή σε παραμονή ΑΥ μετά την επέμβαση, χορηγείται ανταγωνιστής της αλδοστερόνης και λοιπά αντιυπερτασικά.

3.2. Υπεραλδοστερονισμός θεραπεύσιμος με γλυκοκορτικοειδή

Πρόκειται για μία σπάνια υποκατηγορία πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, στην οποία αυτός υποστρέφεται μετά από χορήγηση στεροειδών. Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας. Στο φλοιό των επινεφριδίων η αλδοστερόνη παράγεται φυσιολογικά στη σπειροειδή ζώνη, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή συντίθενται κυρίως στη στηλιδωτή ζώνη. Δύο ισοένζυμα της 11β-υδροξυλάσης, που κωδικοποιούνται στο χρωμόσωμα 8 είναι υπεύθυνα για τη βιοσύνθεση της αλδοστερόνης και της κορτιζόλης. Το ισοένζυμο CYP11B2 (συνθετάση της αλδοστερόνης) στη σπειροειδή ζώνη είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της αλδοστερόνης υπό την επίδραση του K^+ και της αγγιοτενσίνης-II και το ισοένζυμο CYP11B1 στη στηλιδωτή ζώνη για την παραγωγή της κορτιζόλης υπό την επίδραση της ACTH. Στον αλδοστερονισμό θεραπεύσιμο με γλυκοκορτικοειδή έχουμε μετάθεση κωδικοποιούμενων αλληλουχιών του γονιδίου του ισοενζύμου CYP11B2 στην περιοχή του προαγωγέα του γονιδίου που εκφράζει το ισοένζυμο CYP11B1 και δημιουργία ενός χιμαιρικού γονιδίου, η έκφραση του οποίου διεγείρεται από την ACTH. Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα την εξαρτώμενη από την ACTH σύνθεση αλδοστερόνης στη στηλιδωτή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων.

Υποψία για αλδοστερονισμό θεραπεύσιμο με γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να τίθεται σε ασθενείς με έναρξη της υπέρτασης σε μικρή ηλικία (<20 ετών) και θετικό οικογενειακό ιστορικό ΑΥ πρώιμης έναρξης ή εγκεφαλικής αιμορραγίας. Τα επίπεδα του K^+ στον ορό είναι χαμηλά στο 50% των ασθενών. Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση βαριάς υποκαλιαιμίας μετά από χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού. Υπολογίζεται ότι 18% των ασθενών εμφανίζουν εγκεφαλικές επιπλοκές, κυρίως εγκεφαλική αιμορραγία από ρήξη ανευρυσμάτων. Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικών ανευρυσμάτων είναι όμοια μ' αυτήν που παρατηρείται στην πολυκυστική νόσο των νεφρών, χωρίς να έχει διευκρινιστεί η ακριβής αιτιολογία.

Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στην ανίχνευση υπερκαλιουρίας, χαμηλής ρενίνης, αυξημένων 18-υδροξυκορτικοειδών και απεικονιστικών εξετάσεων αρνητικών για αδένωμα ή υπερπλασία. Χαρακτηριστικά, με μεγάλη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη, υποχωρεί η ΑΠ και επανέρχεται η φυσιολογική εικόνα του ΣΡΑΑ, ενώ επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με γενετικό έλεγχο που καταδεικνύει την παρουσία του χιμαιρικού γονιδίου. Η θεραπεία του συνδρόμου είναι η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (δεξαμεθαζόνης) που καταστέλλουν την ACTH και οδηγούν σε μείωση της ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι δόσεις-στόχου είναι αυτές που επιτυγχάνουν ικανοποιητική μείωση των επιπέδων της αλδοστερόνης, χωρίς να προκαλούν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

3.3. Συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων

Πρόκειται για μία κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας διαταραχή της βιοσυνθετικής οδού της κορτιζόλης.

Έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις όλων των ενζύμων της στεροειδογένεσης των επινεφριδίων. Σ' όλες τις μορφές υπάρχει ανεπάρκεια του τελικού προϊόντος (κορτιζόλη), με συνοδό υπερέκκριση ACTH και συγγενή υπερπλασία του αδένα. Η κλινική εικόνα ποικίλλει, ανάλογα με το μειονεκτικό ένζυμο και το είδος των πρόδρομων στεροειδών (ανδρογόνα, αλατοκορτικοειδή) που υπερπαράγονται. Η ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης, η οποία ευθύνεται για το 90% των περιπτώσεων του συνδρόμου, δεν συνοδεύεται από ανάπτυξη ΑΥ, σε αντίθεση με την ανεπάρκεια της 11-β υδροξυλάσης και της 17-α υδροξυλάσης.

Ανεπάρκεια της 11-β υδροξυλάσης: Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Λόγω της ανεπάρκειας της 11-β υδροξυλάσης υπάρχει ανεπαρκής μετατροπή της 11-δεοξυκορτικοστερόνης σε κορτικοστερόνη και αλδοστερόνη, με αποτέλεσμα την άθροιση της 11-δεοξυκορτικοστερόνης, η οποία δρα πάνω στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο του συνδρόμου χαρακτηρίζεται, επομένως, από αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια σε συνδυασμό με αυξημένη ανταλλαγή με K^+ και H^+ . Δευτεροπαθώς, παρατηρείται καταστολή του ΣΡΑΑ. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από αρρενοποίηση των θήλεων νεογνών, ΑΥ και υποκαλιαιμία. Η διάγνωση στηρίζεται στα χαμηλά επίπεδα της PRA και της αλδοστερόνης πλάσματος και στην ανεύρεση αυξημένων επιπέδων της αθροιζόμενης 11-δεοξυκορτικοστερόνης και 11-δεοξυκορτιζόλης. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών.

Ανεπάρκεια 17-α υδροξυλάσης: Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Λόγω της ανεπάρκειας της 17-α υδροξυλάσης υπάρχει ανεπαρκής 17-α υδροξυλίωση της

πρεγνενολόνης και της προγεστερόνης, με αποτέλεσμα την άθροιση της 11-δεοξυκορτικοστερόνης, η οποία δρα πάνω στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Η παθογένεια της υπέρτασης είναι όμοια με την προηγούμενη περίπτωση. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή αρρενοποίηση στα άρρενα βρέφη, πρωτοπαθή αμυγνέορροια στα θήλεα βρέφη, ΑΥ και υποκαλσιαιμία. Η διάγνωση στηρίζεται στα χαμηλά επίπεδα της PRA και της αλδοστερόνης πλάσματος και στην ανεύρεση αυξημένων επιπέδων της αθροισμένης 11-δεοξυκορτικοστερόνης. Η θεραπεία είναι ανάλογη με τα ευρήματα που προέχουν στην κλινική εικόνα.

3.4. Σύνδρομο Cushing

Πρόκειται για κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από τις επιδράσεις της περίσσειας, είτε ενδογενούς, είτε εξωγενούς προέλευσης γλυκοκορτικοειδών. Τα αίτια του συνδρόμου Cushing απεικονίζονται στον πίνακα 7. Η συχνότερη αιτία ενδογενούς περίσσειας κορτιζόλης είναι το αδένωμα της υπόφυσης που εκκρίνει ACTH, κατάσταση που ονομάζεται νόσος Cushing. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από εμφάνιση πανσεληνοειδούς προσώπιδου, τραχήλου «βουβάλου», κεντρική κατανομή του λίπους, ραβδώσεις της κοιλίας, κεντρική μυοπάθεια, υπερτρίχωση, διαταραχή ανοχής γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία, διαταραχές από την ψυχική σφαίρα και άλλα. Η ΑΥ είναι ιδιαίτερα συχνή από σύνδρομο Cushing, καθώς εμφανίζεται σε >80% των ασθενών και είναι συνήθως βαριά, χαρακτηρίζεται από non-dipping της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας και συνοδεύεται από βλάβη οργάνων-στόχου. Παθοφυσιολογικά ενέχεται η αλατοκορτικοειδική δράση της κορτιζόλης (όταν η ποσότητά της υπερβαίνει τη δυνατότητα μεταβολισμού

της στο νεφρό) και άλλων κορτικοειδών, όπως της δεοξυκορτικοστερόνης και της αλδοστερόνης, που μπορεί επίσης να παράγονται. Ακολουθείται ο ίδιος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της αυξημένης επαναρρόφησης Na^+ και ανταλλαγής με K^+ και H^+ , της αύξησης του εξωκυττάριου όγκου και της καταστολής της έκκρισης ρενίνης. Υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση αναπτύσσονται συνήθως σε καταστάσεις μεγάλης περίσσειας γλυκοκορτικοειδών, όπως σε έκτοπη παραγωγή ACTH και στο καρκίνωμα επινεφριδίων.

A) Εξαρτώμενο από την ACTH

1. Αδένωμα πρόσθιας υπόφυσης (N. Cushing)	65-70%
2. Έκτοπη παραγωγή ACTH	7-12%
3. Έκτοπη παραγωγή CRH	<1%
4. Μεγαλοοζώδης υπερπλασία επινεφριδίων	2%

B) Ανεξάρτητο από την ACTH

1. Αδένωμα επινεφριδίων	8-18%
2. Καρκίνωμα επινεφριδίων	6-8%
3. Μικροοζώδης υπερπλασία επινεφριδίων	1-2%
4. Υπερπλασία επινεφριδίων από GIP	<1%

Γ) Εξωγενής λήψη γλυκοκορτικοειδών

Πίνακας 7: Αίτια συνδρόμου Cushing

Διάγνωση: Η διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί πρώτα απ' όλα την επιβεβαίωση της υπερκορτιζολαιμίας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη μικρή δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη και τον προσδιορισμό των

επιπέδων της ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα 24ώρου ή με τη μέτρηση του κιρκάδιου ρυθμού έκκρισης της κορτιζόλης. Στη μικρή δοκιμασία καταστολής χορηγείται μια δόση 2 mg δεξαμεθαζόνης στις 11 μ.μ. το προηγούμενο βράδυ και αξιολογούνται τα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος σε δείγμα που λαμβάνεται στις 9 π.μ. το επόμενο πρωί. Θεωρείται ότι επέρχεται καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια όταν τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι <5 mg/dl. Στον έλεγχο του κιρκάδιου νυχθημερινού ρυθμού έκκρισης της κορτιζόλης, τα επίπεδα της ορμόνης αξιολογούνται σε δείγματα που λαμβάνονται σε δύο στιγμιότυπα, στις 9 π.μ. και στις 11 μ.μ. Όταν υπάρχει σύνδρομο Cushing τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι αυξημένα και στα δύο δείγματα, ενώ σε αντίθετη περίπτωση τα επίπεδα της κορτιζόλης στο βραδινό είναι συνήθως χαμηλότερα από ότι στο πρωινό δείγμα.

Από τη στιγμή που επιβεβαιωθεί η υπερκορτιζολαιμία, το επόμενο βήμα είναι ο προσδιορισμός της αιτιολογίας του συνδρόμου. Εξαιρετικά υψηλές τιμές κορτιζόλης πλάσματος ή ούρων είναι ενδεικτικές επινεφριδικού καρκινώματος ή έκτοπης έκκρισης ACTH. Τα επινεφριδικά καρκινώματα μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο αρρενοποίησης σε γυναίκες, ενώ συχνά συνοδεύονται από υποκαλσιμική μεταβολική αλκάλωση. Σ' αυτή τη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση σημαντικό ρόλο παίζει η αξιολόγηση των επιπέδων της ACTH. Όταν η πηγή της υπερκορτιζολαιμίας είναι επινεφριδική, τότε τα επίπεδα της ACTH είναι χαμηλά, κάτω από το φυσιολογικό εύρος. Φυσιολογικά ή ελαφρώς ανεβασμένα επίπεδα ACTH είναι ενδεικτικά ενός αδενώματος στην υπόφυση, ενώ πολύ υψηλά επίπεδα ACTH ανευρίσκονται συνήθως σε καταστάσεις έκτοπης έκκρισης ACTH. Διάκριση μεταξύ υποφυσιακού και επινεφριδικού αδενώματος

γίνεται, επίσης, με τη μεγάλη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη. Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται σε δόση 2 mg ανά 6 ώρες για 2 ημέρες και τα επίπεδα της κορτιζόλης πλάσματος αξιολογούνται με δείγματα που λαμβάνονται στις 9 π.μ. της 1^{ης} και της 3^{ης} ημέρας. Μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης την 3^η ημέρα κατά 50% ορίζεται ως καταστολή και αυτή η ανταπόκριση παρατηρείται επί παρουσίας υποφυσιακού αδενώματος. Τέλος, γίνεται απεικονιστικός έλεγχος με αξονική και μαγνητική τομογραφία υπόφυσης ή επινεφριδίων ανάλογα με την κλινική υποψία εντόπισης του όγκου. Σε περίπτωση διάγνωσης έκτοπης έκκρισης ACTH πρέπει οπωσδήποτε να αποκλειστεί το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, που αποτελεί και το συχνότερο αίτιο έκτοπης έκκρισης ACTH.

Θεραπεία: Η θεραπεία του συνδρόμου Cushing είναι η χειρουργική εξαίρεση του αδενώματος που είναι υπεύθυνο για την υπερπαραγωγή κορτιζόλης (στην υπόφυση ή στα επινεφρίδια) ή χειρουργική εξαίρεση και χημειοθεραπεία του καρκινώματος. Αν δεν μπορεί να γίνει ακριβής προσδιορισμός της αιτίας ο οποίος έκτοπα εκκρίνει ACTH, ύφεση των συμπτωμάτων του συνδρόμου επιτυγχάνεται με φαρμακευτική καταστολή της δραστηριότητας των επινεφριδίων. Αντιμετώπιση της ΑΥ μπορεί να γίνει με ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και άλλα αντιυπερτασικά, μέχρι την αιτιολογική θεραπεία.

3.5. Αντίσταση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (Glucocorticoid-receptor resistance)

Έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις ασθενών με μη-λειτουργικές (loss-of-function) μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα των

γλυκοκορτικοειδών, που οδηγούν σε αντίστασή του στη δράση της κορτιζόλης. Οι καταστάσεις αυτές συνοδεύονται από αντιρροπιστική αύξηση της κορτιζόλης ορού για να εξασφαλιστεί επαρκής γλυκοκορτικοειδική δράση. Τα αυξημένα ποσά της κορτιζόλης όμως, δρουν στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, με αποτέλεσμα εμφάνιση ΑΥ, υποκαλσιμίας και αλκάλωσης, διαμέσου των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εκτέθηκαν προηγούμενα, χωρίς ευρήματα συνδρόμου Cushing. Η μορφή κληρονομικότητας των περιπτώσεων αυτών δεν έχει καθοριστεί με ακρίβεια. Η μορφή της διαγνωστικής προσέγγισης και η θεραπεία δεν έχει επίσης καθοριστεί, λογικά όμως θα πρέπει να εμφανίζεται χαμηλή δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και αλδοστερόνη ορού και να είναι χρήσιμος ο αποκλεισμός του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών με αλδοστερόνη.

3.6. Σύνδρομο της φαινομενικής περίσσειας αλατοκορτικοειδών (*Apparent Mineralocorticoid Excess-AME*)

Στο φυσιολογικό νεφρό, η ισχυρή δράση της κορτιζόλης στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών αποφεύγεται διαμέσου του ενζύμου 11β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση, η οποία μετατρέπει την κορτιζόλη σε στεροειδή με μικρή ή καθόλου συγγένεια με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Στο σύνδρομο της φαινομενικής περίσσειας αλατοκορτικοειδών το ένζυμο αυτό είναι ανενεργό με αποτέλεσμα η κορτιζόλη να συνδέεται με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, προκαλώντας ένα κλινικό σύνδρομο φαινομενικού υπεραλδοστερονισμού, με ελαττωμένα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης. Το σύνδρομο κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Σε μικρό αριθμό ασθενών με

το σύνδρομο της φαινομενικής περίσσειας αλατοκορτικοειδών υπάρχει ανεπάρκεια της 5β-ρεδουκτάσης που φυσιολογικά μετατρέπει την κορτιζόλη σε αδρανείς μεταβολίτες διαμέσου άλλης οδού. Το αποτέλεσμα είναι και πάλι δράση της κορτιζόλης στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Αναστολή της 11β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης προκαλείται επίσης εξωγενώς, από το γλυκορριζινικό οξύ, το ενεργό συστατικό της γλυκίρριζας (ακόμη και από το μάσημα καπνού ή τσίχλας που περιέχει γλυκίρριζα) και από την καρβеноξολόνη (παλαιό αντιελκωτικό φάρμακο).

Κλινικά, το σύνδρομο εμφανίζεται σε νεαρές ηλικίες, συνήθως κάτω των 12 ετών, με εικόνα υπέρτασης και υποκαλιαιμικής μεταβολικής αλκάλωσης. Η ΑΥ πολλές φορές είναι βαριά και προκαλεί βλάβες στα όργανα-στόχου. Στα παιδιά με το σύνδρομο παρατηρείται, επίσης, καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η διάγνωση στηρίζεται στα χαμηλά επίπεδα της PRA και της αλδοστερόνης, στην αυξημένη απέκκριση K^+ στα ούρα 24ώρου και στο θετικό οικογενειακό ιστορικό. Θεραπεία του συνδρόμου είναι η καταστολή της ενδογενώς παραγόμενης κορτιζόλης με χορήγηση δεξαμεθαζόνης. Η θεραπεία αυτή είναι συνήθως αποτελεσματική στη μείωση της ΑΠ και στη διόρθωση της υποκαλιαιμίας. Συμπληρωματικά μπορεί να χορηγηθεί σπειρονολακτόνη και άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Σε δευτεροπαθή αναστολή της 11β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης από λήψη γλυκίρριζας η καρβеноξολόνης αρκεί συνήθως η διακοπή του υπεύθυνου παράγοντα.

3.7. Ενεργοποιητική μετάλλαξη του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών

Πρόκειται για κληρονομική διαταραχή που μεταβιβάζεται με τον

αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας. Η αιτία της νόσου είναι μία ενεργοποιητική (gain-of-function) μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Αποτέλεσμα είναι η παραμονή του υποδοχέα συνεχώς στη διεγερμένη μορφή και η αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ με αυξημένη ανταλλαγή με K^+ και H^+ στα αθροιστικά σωληνάρια του νεφρού. Δευτεροπαθώς, το ΣΡΑΑ είναι κατεσταλμένο. Κλινικά το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από σοβαρή ογκοεξαρτώμενη ΑΥ, υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση και εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά και νέους ενήλικες. Σημεία κλειδιά στη διαφορική διάγνωση είναι τα χαμηλά επίπεδα της PRA και της αλδοστερόνης, η υπερκαλιουρία και το θετικό οικογενειακό ιστορικό. Η θεραπεία του συνδρόμου περιλαμβάνει τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης άλατος και τη χορήγηση των καλιοσυντηρητικών διουρητικών αμιλορίδη και τριαμερένη. Είναι χαρακτηριστικό ότι η ΑΥ επιδεινώνεται με τη χορήγηση σπειρονολακτόνης, η οποία δε μπορεί να επιτύχει αποκλεισμό του υποδοχέα στις περιπτώσεις αυτές, καθώς και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

3.8. Σύνδρομο Liddle

Το σύνδρομο Liddle οφείλεται σε ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του επιθηλιακού διαύλου Na^+ (Epithelial Na^+ Channel, ENaC) της αυλικής μεμβράνης των θεμέλιων κυττάρων της φλοιϊκής μοίρας των αθροιστικών σωληναρίων. Το υπεύθυνο γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 16. Το σύνδρομο κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας. Οι δομικές αλλαγές αφορούν τη β- ή τη γ-υποομάδα του διαύλου, με συνέπεια και σ' αυτή την περίπτωση αυξημένη επαναρρόφηση

Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια σε ανταλλαγή με K^+ και H^+ . Χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι τα χαμηλά επίπεδα της PRA και της αλδοστερόνης ορού και η χαμηλή απέκκριση αλδοστερόνης στα ούρα 24ώρου, εξαιτίας της καταστολής του ΣΡΑΑ από τον αυξημένο ενδαγγειακό όγκο. Κλινικά το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ογκοεξαρτώμενη ΑΥ, η οποία συνήθως συνοδεύεται από υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση και εμφανίζεται κυρίως σε νεαρές ηλικίες (παιδιά, νέοι ενήλικες). Η θεραπεία του συνδρόμου περιλαμβάνει τη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη Na^+ και τη χορήγηση φαρμάκων που εκλεκτικά αποκλείουν τον επιθηλιακό συμμεταφορέα Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια, δηλαδή της αμιλορίδης ή της τριαμετένης. Η σπειρονολακτόνη δεν έχει θέση στη θεραπεία του συνδρόμου Liddle, καθώς η επαναρρόφηση Na^+ και H_2O σ' αυτό το σύνδρομο είναι ανεξάρτητη από την αλδοστερόνη.

3.9. Εξωγενής χορήγηση γλύκο- ή αλατοκορτικοειδών

Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία αναφορικά με την επίδραση της εξωγενούς χορήγησης γλυκο- ή αλατοκορτικοειδών στην ΑΠ. Γενικά θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η ανάπτυξη ΑΥ δεν είναι συχνή με τις συνήθως χορηγούμενες δόσεις. Αναφέρεται, όμως, ότι σε χορήγηση υψηλών δόσεων κορτιζόνης ή δεξαμεθαζόνης σημειώνεται σημαντική άνοδος της ΑΠ περίπου 5 24ωρα μετά την έναρξη της θεραπείας. Επίσης, έχει αναφερθεί ανάπτυξη ΑΥ ακόμη και από τη δερματική χρήση προϊόντων με αλατοκορτικοειδική δράση. Ο κυριότερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την άνοδο της ΑΠ είναι η αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ . Παρότι δεν υπάρχουν σαφείς αναφορές η ΑΥ αναμένεται να συνοδεύεται από υποκαλιαιμία και μεταβολική

αλκάλωση. Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό λήψης φαρμάκων αυτής της κατηγορίας και στην αυξημένη αποβολή K^+ στα ούρα. Θεραπευτικά συστήνεται σταδιακή μείωση ή και αλλαγή του χορηγούμενου φαρμάκου, εάν το επιτρέπει η θεραπευτική προσέγγιση της υποκείμενης βασικής νόσου. Σε αντίθετη περίπτωση, χορηγείται σπειρονολακτόνη και λοιπά αντιυπερτασικά.

2.2. Υπέρταση με υπερκαλιαιμία

2.2.1. Με χαμηλή ρενίνη

2.2.1.1. Σύνδρομο Gordon (ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2)

Οι Gordon και συν. περιέγραψαν για πρώτη φορά ένα σύνδρομο υπέρτασης και υπερκαλιαιμίας το 1970. Πρόκειται σύνδρομο που κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων δύο μελών της οικογένειας των κινασών σερίνης-θρεονίνης (WNK1 και WNK4). Τα ένζυμα αυτά εμπλέκονται στη ρύθμιση της δραστηριότητας του ευαίσθητου στη θειαζίδη συμμεταφορέα Na^+-Cl^- της αυλικής μεμβράνης του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Η κινάση WNK4 φυσιολογικά αναστέλλει την έκφραση του συμμεταφορέα Na^+-Cl^- . Έτσι, αδρανοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου της WNK4 στο χρωμόσωμα 17 προκαλεί αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα του συμμεταφορέα. Η κινάση WNK1 είναι μία κατά βάση κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, η οποία αναστέλλει τη δράση της WNK4 κινάσης. Συνεπώς, ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου της στο χρωμόσωμα 12 οδηγούν σε κατάργηση

της ανασταλτικής της δράσης στη WNK4 και άρα, σε αυξημένη έκφραση του συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$.

Συνέπεια των παραπάνω μεταβολών είναι η αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, που προκαλεί βαριά ογκο-εξαρτώμενη ΑΥ και καταστολή του ΣΡΑΑ. Η αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο οδηγεί σε μειωμένη προσφορά Na^+ στο αθροιστικό σωληνάριο και άρα σε μειωμένη ανταλλαγή με Na^+ και K^+ . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας και μεταβολικής οξέωσης. Το σύνδρομο Gordon θεωρείται καθρέπτης (mirror) του συνδρόμου Gitelman, που χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη λειτουργία του συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, απώλεια Na^+ και δευτεροπαθώς ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στο σύνδρομο Gordon παρά την καταστολή του ΣΡΑΑ, τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι συνήθως φυσιολογικά ή και αυξημένα (ψευδοϋποαλδοστερονισμός), λόγω της διεγερτικής δράσης της υπερκαλιαιμίας στην παραγωγή της αλδοστερόνης (πάντως τα επίπεδα της αλδοστερόνης είναι χαμηλά για το παρατηρούμενο επίπεδο Na^+ ορού). Εξαιτίας της καταπιεσμένης PRA από τη μία πλευρά και των ήπια αυξημένων επιπέδων αλδοστερόνης από την άλλη, ο λόγος αλδοστερόνη προς PRA μπορεί να είναι >30 , δηλαδή ενδεικτικός πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Εντούτοις, τα αυξημένα επίπεδα K^+ στον ορό και η μειωμένη αποβολή του στα ούρα 24ώρου στην περίπτωση του συνδρόμου Gordon βοηθούν στη διαφορική διάγνωση.

Η θεραπεία του συνδρόμου περιλαμβάνει τον περιορισμό της διαιτητικής λήψης άλατος και τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών που συνήθως είναι αποτελεσματικά.

2.2.1.2. Ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό

Ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός είναι μία διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα PRA και αλδοστερόνης και συνυπάρχουσα υπερκαλιαιμική μεταβολική οξέωση. Συνήθως σχετίζεται με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όμως η παρατηρούμενη υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση δεν ερμηνεύονται από το βαθμό της συνυπάρχουσας νεφρικής ανεπάρκειας. Το σύνδρομο του υπορρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με σπειραματική βλάβη (σπειραματονεφρίτιδα, διαβητική νεφροπάθεια ή υπερτασική νεφροσκλήρυνση), αλλά περιγράφεται και σε παθήσεις του διαμεσοσωληνιακού χώρου (διάμεση νεφρίτιδα, αποφρακτική ουροπάθεια, νεφρολιθίαση, χρόνια πυελονεφρίτιδα, πολυκυστική νόσος των νεφρών). Πρέπει να σημειωθεί ότι πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών με υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, ενώ το σύνδρομο εμφανίζεται κατά κανόνα σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Ευνόητο είναι ότι καθώς πολλές από τις καταστάσεις αυτές συνοδεύονται από υψηλή συχνότητα ΑΥ, ο υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός μπορεί να συνυπάρχει συχνά με υπέρταση. Τα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης είναι παραδόξως χαμηλά, καθώς σε συνθήκες υπερκαλιαιμίας και μεταβολικής οξέωσης θα έπρεπε να είναι υψηλά. Έτσι υποστηρίζεται από αρκετούς ότι, τουλάχιστον για τους ηλικιωμένους, τους διαβητικούς και τους ασθενείς με νεφροσκλήρυνση και ΑΥ αρχικά υπάρχει καταστολή του άξονα του ΣΡΑΑ με συνέπεια την αύξηση του K^+ . Η κυριότερη αιτία για την καταστολή του ΣΡΑΑ θεωρείται η έκπτυξη εξωκυττάριου χώρου λόγω αδυναμίας των νεφρών να ρυθμίσουν την ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών.

Οι ασθενείς με υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό είναι ευαίσθητοι

στην ανάπτυξη ή την επιδείνωση της υπερκαλιαιμίας κάτω υπό συνθήκες αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης K^+ ή μετά από λήψη φαρμάκων που διαταράσσουν περαιτέρω την αποβολή K^+ από τα νεφρικά σωληνάρια, όπως λ.χ. μετά από χορήγηση σπείρονολακτόνης ή άλλων καλιοσυντηρητικών διουρητικών. Οι περισσότεροι ασθενείς με υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό παραμένουν ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, η εμφάνιση μυικής αδυναμίας, ΗΚΓ/φικών διαταραχών και καρδιακών αρρυθμιών δεν είναι σπάνια. Στους περισσότερους ασθενείς και ιδίως σε περιπτώσεις ήπιας υπερκαλιαιμίας, δεν απαιτείται έναρξη θεραπείας. Απαιτείται, όμως, τακτικός έλεγχος των επιπέδων του K^+ στον ορό για να αποφευχθεί η αύξησή του σε επικίνδυνα επίπεδα. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση σ' αυτούς τους ασθενείς, φαρμάκων που διαταράσσουν περαιτέρω την αποβολή του K^+ από τα νεφρικά σωληνάρια. Η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει αρχικά να στραφεί στη διόρθωση της υπερκαλιαιμίας με τα γνωστά βήματα, ανάλογα με το βαθμό επείγοντος της κατάστασης. Σε περίπτωση σημαντικής κατακράτησης Na^+ και H_2O , τότε η προσθήκη ενός καλιουρητικού διουρητικού, θειαζίδης ή φουροσεμίδης ανάλογα με το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας συνήθως είναι πολύ χρήσιμη. Σε ορισμένους ασθενείς, ίσως απαιτηθεί χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με φθοριοκορτιζόνη.

2.3. Με υψηλή ή φυσιολογική ρενίνη

2.3.1. Ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που λαμβάνουν αναστολέα του ΣΡΑΑ (αΜΕΑ, ARB ή αναστολέα ρενίνης), καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν το K^+

Ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων που παρεμβαίνουν στην

ομοιοστασία του K^+ μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με ΑΥ. Μεταξύ αυτών των παραγόντων, οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενοι στην κλινική πράξη φαίνεται να είναι τα φάρμακα που παρεμβαίνουν στο ΣΡΑΑ. Οι αΜΕΑ και οι AT-1 αποκλειστές οδηγούν σε μείωση της δράσης της αγγιοτενσίνης-II, στην έκκριση αλδοστερόνης, με συνέπεια τάση προς κατακράτηση K^+ . Κατά τη χρήση των φαρμάκων αυτών υπάρχει αντανakλαστική διέγερση της έκκρισης ρενίνης και αυξημένη PRA. Ο πρόσφατα εισαχθείς στην κλινικά πράξη αναστολέας ρενίνης αλίσκινη προκαλεί παρόμοια μείωση έκκρισης αλδοστερόνης και αντανakλαστική έκκριση ρενίνης, χωρίς όμως αύξηση της PRA, λόγω του σημείου δράσης του φαρμάκου. Οι β-αποκλειστές μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία αφενός διαμέσου καταστολής του ΣΡΑΑ (με φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα ρενίνης), αφετέρου διαμέσου ανταγωνισμού της β_2 -εξαρτώμενης εισόδου του K^+ στα κύτταρα. Η τελευταία δράση είναι εντονότερη με τους μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές (προπρανολόλη), αλλά και με υψηλές δόσεις β_1 -αποκλειστών. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά αυξάνουν τις συγκεντρώσεις K^+ στον ορό κατά έναν δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Αυτή η ιδιότητα, μαζί με τη φτωχή τους νατριουρητική δράση, είχαν ως αποτέλεσμα η χρήση τους στην ιδιοπαθή ΑΥ να περιοριστεί στη χορήγησή τους σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη διόρθωση του ελλείμματος K^+ . Άλλα φάρμακα που μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η ηπαρίνη και οι αναστολείς της καλσινευρίνης.

Παρότι η υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί με οποιονδήποτε καλιοσυντηρητικό παράγοντα, χωρίς άλλα συνοδά προβλήματα, συνήθως εμφανίζεται, είτε κατά το συνδυασμό δύο ή περισσότερων από τα παραπάνω φάρμακα, είτε κατά την παρουσία μιας σειράς προδιαθεσικών παραγόντων. Μεταξύ αυτών των παραγόντων οι πιο κοινοί στην κλινική

πράξη φαίνεται να είναι η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα), η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη με υψηλά επίπεδα γλυκόζης ή υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό, το προχωρημένο στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας που συνοδεύεται από μείωση της νεφρικής λειτουργίας, τα υψηλά επίπεδα K^+ στον ορό ($>4,5$ mEq/L) πριν από την έναρξη της θεραπείας και η ταυτόχρονη λήψη δίαιτας πλούσιας σε K^+ , συμπληρωμάτων K^+ ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν K^+ . Η αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας μπορεί να γίνει είτε με διακοπή του υπεύθυνου παράγοντα, είτε με τα γνωστά μέτρα (γλυκονικό Ca^{2+} , γλυκόζη και ινσουλίνη, $NaHCO_3$, β_2 -διεγέρτες, ιοντοανταλλακτικές ρητίνες, αιμοκάθαρση), ανάλογα με το βαθμό του επείγοντος της κατάστασης.

4. Βιβλιογραφία

1. Kaplan NM. Kaplan's clinical hypertension 10th Edition. Lipincott Williams & Wilkins, Baltimore 2009.
2. Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Blood Press 2007; 16: 135-232.
3. Elliot WJ. Renovascular hypertension: an update. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10: 522-533.
4. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 2005; 112: 1362-1374.
5. Bloch MB, Basile J. Diagnosis and management of renovascular disease and renovascular hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007; 9: 381-389.

6. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, et al. Ballon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery disease? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44-50.
7. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. On behalf of ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1953-1962.
8. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 840-848.
9. Wong L, Hsu TH, Perlroth MG, et al. Reninoma: Case-report and literature review. *J Hypertens* 2008; 26: 368-373.
10. Sica DA. Endocrine causes of secondary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 534-540.
11. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Primary aldosteronism-part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling. *J Nephrol* 2008; 21: 447-454.
12. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Primary aldosteronism: part II: subtype differentiation and treatment. *J Nephrol* 2008; 21: 455-462.
13. Corry DB, Tuck ML. Secondary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 511-529.
14. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 259-273.
15. Gross P, Heduschka P. Inherited disorders of sodium and water handling. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ eds., *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd, ed. Mosby Elsevier, Philadelphia 2007.
16. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al. Human hyper-

tension caused by mutations in WNK kinases. Science 2001; 293: 1030.

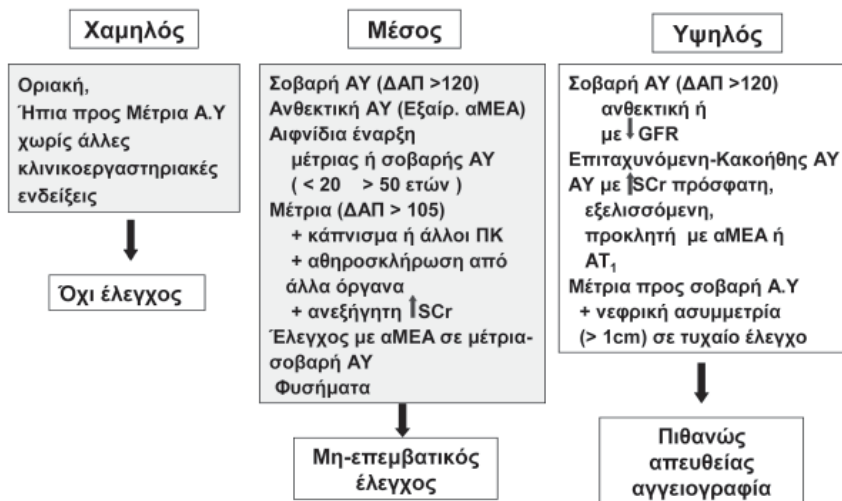
17. Chemaitiny W, Wilson RC, New MI. Hypertension and adrenal disorders. Curr Hypertens Rep 2003; 5: 498-504.

18. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3746-3753.

19. Stewart PM, Corrie JE, Shackleton CH, Edwards CR. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess. A defect in the cortisol-cortisone shuttle. J Clin Invest 1988; 82: 340-349.

20. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365: 2125-2136.

21. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. Kidney Int 1980; 17: 1118-1134.



Εικόνα 1: Δείκτης κλινικής υποψίας (index of clinical suspicion) νεφραγγειακής υπέρτασης

Συντμήσεις

ΞΕΝΟΛΩΣΣΟΙ ΟΡΟΙ

ACEIs	Angiotensin converting enzyme inhibitors
ACTH	Φλοιοτρόπος ορμόνη
ADH	Αντιδιουρητική ορμόνη
AIDS	Επείκτητη ανοσοανεπάρκεια
AME	Apparent Mineralocorticoid Excess
ARB	Αναστολέας υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II
AE2	Ανιοντικός ανταλλάκτης
ARR	Aldosterone-to-Renin-Ratio
CHIF	Channel-inducing factor
CRH ή CRF	Κορτικοτροπίνη
CYP11B2	Συνθετάση της αλδοστερόνης
ENaC	Epithelial Na ⁺ channel
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
HCl	Υδροχλωρικό οξύ
HCO ₃ ⁻	Διπτανθρακικά
MTAC	Mass transfer area coefficient
NaHCO ₃	Διπτανθρακικό νάτριο
PE-Test	Peritoneal Equilibration Test
PRA	Plasma renin activity
PTH	Παραθορμόνη ορού
ROMK	Renal outer medullary potassium channel
RRF	Υπολειμματική νεφρική λειτουργία
TTKG	Διασωληναρική κλίση του K ⁺ (Transtubular potassium gradient)

Συντμήσεις

ΕΛΛΗΝΙΚΟΙ ΟΡΟΙ

ΑΚ	Αιμοκάθαρση
ΑΜΕ	Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου
αΜΕΑ	Αναστολέας ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης-I
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ΑΠΚ	Αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση
ΑΥ	Αρτηριακή υπέρταση
ΒΣ	Βάρος σώματος
ΓΕΣ	Γαστρεντερικό σύστημα
ΔΑ	Διάλυμα αιμοκάθαρσης
ΔΚΟ	Διαβητική κετοξέωση
ΔΡΠ	Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος
ΕΕΣ	Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο
ΕΦ	Ενδοφλέβια
ΗΚΓ/φημα	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΗΚΓ/φικές	Ηλεκτροκαδιογραφικές
ΗΚΓ/φική	Ηλεκτροκαδιογραφική
ΜΑ	Μεταβολική αλκάλωση
ΜΟ	Μεταβολική οξέωση
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
ΝΑ	Νεφρική ανεπάρκεια
NH_4^+	Αμμώνιο
NH_4Cl	Χλωριούχο αμμώνιο

ΝΣΟ	Νεφροσωληναριακή οξέωση
ΟΒ	Οξεοβασική
ΟΒΙ	Οξεοβασική ισορροπία
ΟΝΑ	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
ΠΑΣΑΗ	Παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle
ΠΚ	Περιτοναϊκή κάθαρση
ΡΑΑ	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΣΛΟ	Σύνδρομο λύσης όγκου
ΣΝΣ	Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
ΣΡΑΑ	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΣΦΠΚ	Συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση
ΧΝΑ	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος
ΧΣΝ	Χρόνια σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα
ΩΠ	Ωσμωτική πίεση

Ευχαριστίες

Εταιρείες-Χορηγοί Σεμιναρίου

ABBOTT LABORATORIES HELLAS A.B.E.E.

ALAPIS MEDICAL & DIAGNOSTICS

DIOPHAR A.E.

GENZYME ΕΛΛΑΣ Ε.Π.Ε.

GENESIS PHARMA S.A.

LEO HELLAS LTD

MEDICAL PRODUCTS LTD

NEPHROTECH A.E.

ROCHE HELLAS A.E.

SHIRE HELLAS



Πέρα από τον έλεγχο της PTH¹



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ • Zemplar 1 μικρογραμμίου καψάκια, μαλακά • Zemplar 2 μικρογραμμίου καψάκια, μαλακά • Zemplar 4 μικρογραμμίου καψάκια, μαλακά • Zemplar 12 μικρογραμμίου καψάκια, μαλακά

2. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Κάθε καψάκιο, μαλακό περιέχει: Zemplar 1 μικρογραμμίου: Παρικαλσιτόλη: 1 μικρογραμμίου. Έκδοχα (Αιθανόλη): 0,71 mg. Zemplar 2 μικρογραμμίου: Παρικαλσιτόλη: 2 μικρογραμμίου. Έκδοχα (Αιθανόλη): 1,42 mg. Zemplar 4 μικρογραμμίου: Παρικαλσιτόλη: 4 μικρογραμμίου. Έκδοχα (Αιθανόλη): 1,42 mg. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.3. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Καψάκιο, μαλακό Καψάκιο 4 μικρογραμμίου: οβάλ, χρυσό χρώματος μαλακό καψάκιο προτυπωμένο με το λογότυπο «Z» και «4». **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Zemplar ενδείκνυται για την πρόληψη και τη θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (χρόνια νεφρική νόσος Σταθίου 3 και 4) και ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση (χρόνια νεφρική νόσος Σταθίου 5). **4.2 Αντενδείξεις** Η παρικαλσιτόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ένδεια τοξικότητας στη βιταμίνη D, υπερπαραθυρεοειδισμό ή υπερπαραθυρεοειδισμό στην παρικαλσιτόλη ή σε κάποιο από τα εκδόχα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. **4.3 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Η υπερβολική κατάσταση της παραδορμικής μπορεί να επιφέρει αύξηση στα επίπεδα ασβεστίου του ορού και μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό αποκαταστάσεων (low-turnover) της οστού των οστών. Απαιτείται παρακολούθηση των ασθενών και εξειδικευμένη ρύθμιση της δόσης προκειμένου να επιτευχθούν κατάλληλα φυσιολογικά τελικά επίπεδα. Εάν αναπτυχθεί κλινικά σημαντική υπερπαραθυρεοειδισμός και ο ασθενής λαμβάνει κάποιο δεσμευτικό φάρμακο που περιέχει ασβέστιο, η δόση του τελευταίου πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται. Η τοξικότητα της δοκτυλιδόλης ενισχύεται από υπερπαραθυρεοειδισμό αποαστοχάζει αποτελέσματα, γι' αυτό πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή στην η δοκτυλιδόλη συνταγογραφείται ταυτόχρονα με παρικαλσιτόλη (βλ. Παράγραφο 4.5). Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχρήση παρικαλσιτόλης με κετοναζόλη (βλ. Παράγραφο 4.5). Προειδοποιήσεις για τα εκδόχα. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μικρές ποσότητες αιθανόλης (αλκοόλη), κάτω των 100 mg ανά καψάκιο του 1 mg, των 2 mg και των 4 mg, η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς που πάσχουν από αλκοολισμό (ανατρέξτε στις παραγράφους 2 και 4.2). Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιπλοκή. **4.4 Αντενδείξεις** **4.5 Αντενδείξεις** **4.6 Αντενδείξεις** **4.7 Αντενδείξεις** **4.8 Αντενδείξεις** **4.9 Αντενδείξεις** **4.10 Αντενδείξεις** **4.11 Αντενδείξεις** **4.12 Αντενδείξεις** **4.13 Αντενδείξεις** **4.14 Αντενδείξεις** **4.15 Αντενδείξεις** **4.16 Αντενδείξεις** **4.17 Αντενδείξεις** **4.18 Αντενδείξεις** **4.19 Αντενδείξεις** **4.20 Αντενδείξεις** **4.21 Αντενδείξεις** **4.22 Αντενδείξεις** **4.23 Αντενδείξεις** **4.24 Αντενδείξεις** **4.25 Αντενδείξεις** **4.26 Αντενδείξεις** **4.27 Αντενδείξεις** **4.28 Αντενδείξεις** **4.29 Αντενδείξεις** **4.30 Αντενδείξεις** **4.31 Αντενδείξεις** **4.32 Αντενδείξεις** **4.33 Αντενδείξεις** **4.34 Αντενδείξεις** **4.35 Αντενδείξεις** **4.36 Αντενδείξεις** **4.37 Αντενδείξεις** **4.38 Αντενδείξεις** **4.39 Αντενδείξεις** **4.40 Αντενδείξεις** **4.41 Αντενδείξεις** **4.42 Αντενδείξεις** **4.43 Αντενδείξεις** **4.44 Αντενδείξεις** **4.45 Αντενδείξεις** **4.46 Αντενδείξεις** **4.47 Αντενδείξεις** **4.48 Αντενδείξεις** **4.49 Αντενδείξεις** **4.50 Αντενδείξεις** **4.51 Αντενδείξεις** **4.52 Αντενδείξεις** **4.53 Αντενδείξεις** **4.54 Αντενδείξεις** **4.55 Αντενδείξεις** **4.56 Αντενδείξεις** **4.57 Αντενδείξεις** **4.58 Αντενδείξεις** **4.59 Αντενδείξεις** **4.60 Αντενδείξεις** **4.61 Αντενδείξεις** **4.62 Αντενδείξεις** **4.63 Αντενδείξεις** **4.64 Αντενδείξεις** **4.65 Αντενδείξεις** **4.66 Αντενδείξεις** **4.67 Αντενδείξεις** **4.68 Αντενδείξεις** **4.69 Αντενδείξεις** **4.70 Αντενδείξεις** **4.71 Αντενδείξεις** **4.72 Αντενδείξεις** **4.73 Αντενδείξεις** **4.74 Αντενδείξεις** **4.75 Αντενδείξεις** **4.76 Αντενδείξεις** **4.77 Αντενδείξεις** **4.78 Αντενδείξεις** **4.79 Αντενδείξεις** **4.80 Αντενδείξεις** **4.81 Αντενδείξεις** **4.82 Αντενδείξεις** **4.83 Αντενδείξεις** **4.84 Αντενδείξεις** **4.85 Αντενδείξεις** **4.86 Αντενδείξεις** **4.87 Αντενδείξεις** **4.88 Αντενδείξεις** **4.89 Αντενδείξεις** **4.90 Αντενδείξεις** **4.91 Αντενδείξεις** **4.92 Αντενδείξεις** **4.93 Αντενδείξεις** **4.94 Αντενδείξεις** **4.95 Αντενδείξεις** **4.96 Αντενδείξεις** **4.97 Αντενδείξεις** **4.98 Αντενδείξεις** **4.99 Αντενδείξεις** **4.100 Αντενδείξεις**

A-00568
ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ: L'AMIE

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την εγκριμένη από τον ΕΟΦ περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος. Η διοσίμηση φαρμακευτικών προϊόντων είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία –Υπουργική απόφαση ΔΥΤ3(α)/83657-ΦΕΚ 598/24-01-06 και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΕΕ

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία: ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε. • Αθήνα: Α. Βουλιαγμένης 512, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 99 85 222 • Θεσ/νίκη: 120 χλμ. Νέας Εθνικής οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανίων, Τηλ.: 2310 81 04 70, Τ.Θ. 60682, Τ.Κ. 57001 Θέρμη.

Βιβλιογραφία:

1. Andress D. Nonclassical Aspects of Differential Vitamin D Receptor Activation: Implications for Survival in Patients with Chronic Kidney Disease. *Drugs* 2007;67(14):1999-2012

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.

- Αθήνα: Α. Βουλιαγμένης 512, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 99 85 222
- Θεσ/νίκη: 120 χλμ. Νέας Εθνικής οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανίων, Τηλ.: 2310 81 04 70, Τ.Θ. 60682, Τ.Κ. 57001 Θέρμη





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

4^ο Σεμινάριο:
Μεταβολισμός καλίου

24 - 25 Σεπτεμβρίου 2010
Αίθουσα εκδηλώσεων Κοινοτικού
Καταστήματος Μαρώνειας

