Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο

Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

6ο Σεμινάριο

Μεταβολισμός Μαγνησίου
και άλλες διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών

28 & 29
Σεπτεμβρίου 2012

Συνεδριακό Κέντρο
Ξενοδοχείου «Αρκάδια»
Κομοτηνή

Οργάνωση: Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου
Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
Γενικού Νοσοκομείου
Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»

Υπό την αιγίδα:
Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

EPORATIO ADV 2/3-11

TEVA

Eporatio®

Epoetin theta

TEVA Pharmaceuticals Hellas S.A.
Λ. Κηφισίας 166Α & Σοφοκλέους 2 , 151 26 Μαρούσι, Ελλάδα, Τηλ: +30 2107279099, www.tevapharm.com
Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: ratiopharm GmbH (Μέλος του ομίλου TEVA)

ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας
28 & 29 Σεπτεμβρίου 2012
Συνεδριακό Κέντρο Ξενοδοχείου «Αρκάδια»
Κομοτηνή

6ο Σεμινάριο: Μεταβολισμός Μαγνησίου και άλλες διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών

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

Υπό την αιγίδα των:

Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης

Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

Επιμέλεια έκδοσης: Κ. Μαυροματίδης

Copyright
Κ. Μαυροματίδης

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση - Εκτύπωση AltaVista, 2310 283949

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

Περιεχόμενα

Χαιρετισμός Οργανωτικής Επιτροπής 7

Οργάνωση Σεμιναρίου 8

Ομιλητές / Προεδρεία 9

Στρογγυλό τραπέζι Ι: Περί μαγνησίου
Προεδρείο: **Κωνσταντίνος Σόμπολος, Νικόλαος Ζουμπαρίδης**

Φυσιολογία ισοζυγίου του μαγνησίου (πρόσληψη, απορρόφηση,απέκκριση, κατανομή) 14
Κωνσταντίνος Κατωπόδης

Η σημασία του μαγνησίου στην ομοιόσταση των ηλεκτρολυτών 37
Έλενα Φράγγου

Υπομαγνησιαιμία 51
Νικόλαος Σαμπάνης

Μαγνήσιο και καρδιά 98
Ιωάννης Τζανάκης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Γεώργιος Φιλντίσης**

Στρογγυλό τραπέζι ΙΙ: Διουρητικά - Υπονατριαιμία
Προεδρείο: **Ηλίας Θώδης, Νικόλαος Νικολακάκης**

Μηχανισμοί δράσης των διουρητικών 132
Δανάη Σταυριανάκη

Περιεχόμενα

Υπονατριαιμία της καρδιακής ανεπάρκειας
(Παθογένεια - Θεραπεία) 151
Γεώργιος Απέρης

Παράγοντες κινδύνου για υπονατριαιμία από θειαζίδες 166
Γεώργιος Λιάμης

Η σημασία της υπονατριαιμίας σε ηλικιωμένους 176
Νικόλαος Καπλάνης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος**

Στρογγυλό τραπέζι ΙΙΙ: Υπονατριαιμία
Προεδρείο: **Νικόλαος Αφεντάκης, Πηνελόπη Κούκη**

Επιδημιολογία της υπονατριαιμίας.
Πόσο κοστίζει το νάτριο του ορού; 196
Κωνσταντίνος Παππάς

Η υπονατριαιμία στο νοσοκομειακό ασθενή (Συχνότητα - Αίτια) 209
Παρθένα Κυρικλίδου

Υπονατριαιμία της άσκησης 217
Σπυρίδων Μιχαήλ

Ο εγκέφαλος και η υπονατριαιμία (Ένοχος ή θύμα); 239
Ευάγγελος Γιαννάτος

Θεραπεία της υπονατριαιμίας 273
Δημήτριος Πετράς

Σχόλια - Παραδείγματα: **Γεώργιος Μπαλτόπουλος**

Περιεχόμενα

Στρογγυλό τραπέζι IV: Επείγουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές
Προεδρείο: **Χρήστος Συργκάνης, Χρήστος Κατσίνας**

Επείγουσα υπονατριαιμία 286
Ελένη Μάνου

Επείγουσα υπερνατριαιμία 305
Ιωάννα Ρέβελα

Επείγουσα υποκαλιαιμία 317
Ιωάννης Γριβέας

Επείγουσα υπερκαλιαιμία 333
Αντώνιος Σχοινάς

Επείγουσα υπο- και υπερασβεστιαιμία 345
Κωνσταντίνος Αδαμίδης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Δημήτριος Γούμενος**

Στρογγυλό τραπέζι V: Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ειδικές καταστάσεις
Προεδρείο: **Νικόλαος Τσιάνας, Κωνσταντίνος Περάκης**

Το κάλιο στην καρδιακή ανεπάρκεια 374
Ευαγγελία Ντουνούση

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ΟΝΑ 390
Χρήστος Μπαντής

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στο σακχαρώδη διαβήτη 401
Μάριος Θεοδωρίδης

Περιεχόμενα

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην κίρρωση και την ηπατική ανεπάρκεια 447
Μάκρω Σονικιάν

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε χειρουργικούς ασθενείς 461
Ευμορφία Κονδύλη

Σχόλια - Παραδείγματα: **Πλουμής Πασσαδάκης**

Στρογγυλό τραπέζι VI: Διαταραχές ηλεκτρολυτών σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις
Προεδρείο: **Βασίλειος Βαργεμέζης, Φωτεινή Χρηστίδου**

Διαταραχές νατρίου και καλίου στη ΜΕΘ (αίτια - θεραπεία) 484
Αλεξάνδρα Γαβαλά

Σχέση ηλεκτρολυτών και οξεοβασικών διαταραχών 515
Γεώργιος Κουτρούμπας

Ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές στην κύηση 528
Κωνσταντίνος Μαυρομματίδης

Χαιρετισμός

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο **6ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας,** που θα διεξαχθεί στις **28 & 29 Σεπτεμβρίου 2012** στο Συνεδριακό Κέντρο του Ξενοδοχείου «Αρκάδια» στην **Κομοτηνή.**

Το Σεμινάριο που φέτος έχει ως θέμα ***«Μεταβολισμός Μαγνησίου και άλλες διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών»*** αποτελεί συνέχεια των εκπαιδευτικών προσπαθειών του Νεφρολογικού Τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής και της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας.

Το Σεμινάριο είναι και πάλι υπό την Αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης και της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας.

Το επιστημονικό πρόγραμμα περιλαμβάνει έξι θεματικά στρογγυλά τραπέζια όπου θα αναλυθούν σε βάθος θέματα σημαντικά αλλά και αμφιλεγόμενα, τα οποία θα συνδυαστούν με την παρουσίαση των σύγχρονων ερευνητικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών εξελίξεων με την κλινική εφαρμογή τους.

Στόχος μας είναι και πάλι να παρουσιασθεί όσο γίνεται πιο απλά το θέμα μας, να γίνει κατανοητό και να συζητηθεί σε βάθος, ένα κεφάλαιο ιδιαίτερα σημαντικό στην καθημερινή κλινική πράξη. Θα θέλαμε να τονίσουμε ότι το σεμινάριο ενδιαφέρει τους κλινικούς γιατρούς κάθε ειδικότητας (ειδικούς και ειδικευόμενους).

Σας ευχόμαστε εποικοδομητική συμμετοχή στην επιστημονική μας εκδήλωση και καλή διαμονή στην Κομοτηνή!

Με εκτίμηση
Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής

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

Χρήστος 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 των:

Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης

Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

Οργανωτική επιτροπή:

Πρόεδροι: Κ. Μαυροματίδης
Χρ. Κατσίνας

Μέλη: Α. Γεωργουλίδου
Ζ. Ίβκοβιτς
Ι. Λαμπροπούλου
Θ. Παπατόλιος
Ν. Σωτηρακόπουλος
Β. Ταχματζίδης
Α. Τσιρνάρη
Τ. Τσίτσιος
Ν. Φίστας

Αδαμίδης Κωνσταντίνος	Νεφρολόγος, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης “Bionephros”
Απέρης Γεώργιος	Παθολόγος, Επιμελητής Α’, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Ρόδου
Αφεντάκης Νικόλαος	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»
Βαργεμέζης Βασίλειος	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Γαβαλά Αλεξάνδρα	Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Πανεπιστημιακή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Γιαννάτος Ευάγγελος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Υπεύθυνος Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Αργοστολίου
Γούμενος Δημήτριος	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών
Γριβέας Ιωάννης	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών
Ζουμπαρίδης Νικόλαος	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας
Θεοδωρίδης Μάριος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης
Θώδης Ηλίας	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Καπλάνης Νικόλαος	Ειδικευόμενος Νεφρολογίας, Νεφρολογικό & Μεταμοσχευτικού Κέντρου Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών

Κατσίνας Χρήστος	Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»
Κατωπόδης Κωνσταντίνος	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Άρτας
Κονδύλη Ευμορφία	Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
Κούκη Πηνελόπη	Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο»
Κουτρούμπας Γεώργιος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο»
Κυρικλίδου Παρθένα	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»
Λιάμης Γεώργιος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μάνου Ελένη	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»
Μαυρομματίδης Κωνσταντίνος	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»
Μιχαήλ Σπυρίδων	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»
Μπαλτόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Εντατικής Νοσηλείας & Πνευμονολογίας Τμήματος Νοσηλευτικής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μπαντής Χρήστος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, «Γ. Παπανικολάου»
Νικολακάκης Νικόλαος	Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου
Ντουνούση Ευαγγελία	Λέκτορας Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαγαλάνης Νικόλαος	Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο» ΕΕΣ
Παππάς Κωνσταντίνος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας
Πασαδάκης Πλουμής	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Περάκης Κωνσταντίνος	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου
Πετράς Δημήτριος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο»
Ρέβελα Ιωάννα	Νεφρολόγος
Σαμπάνης Νικόλαος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας
Σιαμόπουλος Χ. Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σόμπολος Κωνσταντίνος	Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

Σονικιάν Μάκρω	Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Μελισσίων «Αμαλία Φλέμινγκ»
Σχοινάς Αντώνιος	Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογικού Τμήματος 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών
Σταυριανάκη Δανάη	Διευθύντρια ΕΣΥ Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Δυτικής Αττικής «Η Αγία Βαρβάρα»
Συργκάνης Χρήστος	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο»
Τζανάκης Ιωάννης	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Χανίων
Τσιάνας Νικόλαος	Συντονιστής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων
Φιλντίσης Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικολογίας & Υπερβαρικής Ιατρικής Τμήματος Νοσηλευτικής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Φράγκου Έλενα	Νεφρολόγος, Εργαστήριο Ιστολογίας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Συνεργάτης Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»
Χρηστίδου Φωτεινή	Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Πολυγύρου

Στρογγυλό τραπέζι Ι: **Περί μαγνησίου**
Προεδρείο: **Κωνσταντίνος Σόμπολος, Νικόλαος Ζουμπαρίδης**

Φυσιολογία ισοζυγίου του μαγνησίου (πρόσληψη, απορρόφηση, απέκκριση, κατανομή)
Κωνσταντίνος Κατωπόδης

Η σημασία του μαγνησίου στην ομοιόσταση των ηλεκτρολυτών
Έλενα Φράγγου

Υπομαγνησιαιμία
Νικόλαος Σαμπάνης

Μαγνήσιο και καρδιά
Ιωάννης Τζανάκης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Γεώργιος Φιλντίσης**

Φυσιολογία ισοζυγίου του μαγνησίου (κατανομή, πρόσληψη, απορρόφηση, απέκκριση)

Κατωπόδης Π. Κων/νος
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Άρτας

Κύρια Σημεία

- Το Μαγνήσιο (Mg^{2+}) είναι το τέταρτο κατά σειρά κατιόν (μετά το Ca^{2+}, το K^+ και το Na^+) στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα είναι το δεύτερο συχνότερα απαντώμενο δισθενές κατιόν (μετά το K^+). Το ενδοκυττάριο Mg^{2+} είναι ιδιαίτερα απαραίτητο στον κυτταρικό μεταβολισμό, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη μεταφορά, αποθήκευση αλλά και στην κατανάλωση της ενδοκυττάριας ενέργειας. Το εξωκυττάριο Mg^{2+} από το άλλο μέρος, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καρδιαγγειακό τόνο, στη νευρομυϊκή μεταφορά ερεθισμάτων και στον έλεγχο γενικά του νευρομυικού συστήματος

- Το συνολικό Mg^{2+} του οργανισμού είναι περίπου 1.000-1.200 mmol ή περίπου 24 g. Το 1% περίπου του συνολικού Mg^{2+} του οργανισμού βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Το 99% περίπου του συνολικού Mg^{2+} του οργανισμού ως εξής: το 50-60% στα οστά, ενώ το υπόλοιπο (~48%) βρίσκεται στους μύες και τα μαλακά μόρια. Το 30% περίπου του Mg^{2+} των οστών είναι το κυρίως ανταλλάξιμο Mg^{2+} του οργανισμού (< 15% του συνολικού). Η μέση συνιστώμενη ποσότητα Mg^{2+} είναι ~360 mg/ημέρα. Το 10% της ημερήσια ποσότητας του Mg^{2+} προέρχεται από το πόσιμο νερό

- Το 30-50% του Mg^{2+} που περιέχεται στις τροφές απορροφάται στο λεπτό έντερο. Οι μηχανισμοί απορρόφησης του Mg^{2+} στον εντερικό σωλήνα είναι: α) παθητική μεταφορά διαμέσου των παρακυττάριων διαστημάτων και β) ενεργητική μεταφορά διαμέσου των κυττάρων. Το 80-90% του Mg^{2+} που απορροφάται στο λεπτό έντερο διαμέσου των παρακυττάριων διαστημάτων, μηχανισμός που καθορίζεται από παρακυττάριες πρωτεϊνικές συνδέσεις (Tight junctions). Τα πρωτεϊνικά μόρια τα οποία κυρίως διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο σ' αυτές τις παρακυττάριες συνδέσεις είναι οι κλαουδίνες. Η διακυττάρια ενεργητική μεταφορά του Mg^{2+} πραγματοποιείται διαμέσου ειδικών υποδοχέων της Μελαστίνης. Η εντερική απορρόφηση του Mg^{2+} επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως η δίαιτα, η βιταμίνη-D, η παραθορμόνη, η συγκέντρωση του Ca^{2+} και του φωσφόρου καθώς και αρκετές ορμόνες

- Στην περιοχή του εγγύς σωληναρίου επαναρροφάται περίπου το 10-25% του διηθούμενου Mg^{2+}. Η επαναρρόφηση γίνεται με παθητική μεταφορά διαμέσου των παρακυττάριων διαστημάτων. Το μεγαλύτερο ποσοστό του διηθούμενου Mg^{2+} επα-

ναρροφάται στην αγκύλη του Henle, κυρίως στο παχύ ανιόν σκέλος σε ποσοστό 50-70%. Η κλίση του ηλεκτροχημικού δυναμικού είναι η κύρια δύναμη, η οποία ρυθμίζει την παθητική μεταφορά του Mg^{2+} διαμέσου της παρακυττάριας οδού. Οι κλαουδίνες 16 και 19, οι οποίες βρίσκονται στην παρακυττάρια αυτή περιοχή, σχηματίζουν μία εκλεκτική για κατιόντα «σφιχτή» σύνδεση, η οποία ευοδώνει την επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle. Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, το Mg^{2+} επαναρροφάται σε ποσοστό περίπου 10%, με ενεργητική μεταφορά. Η νεφρική απέκκριση του Mg^{2+} επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως: ο εξωκυττάριος όγκος, η υπερμαγνησιαιμία, η υπομαγνησιαιμία, η υπερασβεστιαιμία, υπασβεστιαιμία, η υποφωσφαταιμία, τα αλατο-γλυκοκορτικοειδή, διάφορες ορμόνες, τα διουρητικά κ.ά

1. Εισαγωγή

Το Mg^{2+} είναι το 8ο κατά σειρά στοιχείο που απαντάται στον φλοιό της γης (~2%) και το 9ο στο σύμπαν[1]. Στον ανθρώπινο οργανισμό, το Mg^{2+} είναι το 4ο κατά σειρά κατιόν (μετά το Ca^{2+}, το K^+ και το Na^+) στον εξωκυττάριο χώρο[2], ενώ στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα είναι το 2ο συχνότερα απαντώμενο δισθενές κατιόν (μετά το K^+)[3]. Δεν απαντάται ελεύθερο αλλά συνδεμένο με άλατα του Mg^{2+}. Έχει μεγάλη διαλυτότητα στο νερό, με αποτέλεσμα, να είναι το 3ο κατά σειρά απαντώμενο στοιχείο στη θάλασσα[4]. Στα φυτά είναι το κυριότερο μέταλλο το οποίο βρίσκεται στη χλωροφύλλη, όπου διαμέσου της φωτοσύνθεσης συνδέει την ηλιακή ενέργεια με τη ζωή, της οποίας όπως προαναφέρθηκε αποτελεί σημαντικό στοιχείο[5].

Το Mg^{2+} έχει ατομικό αριθμό 12, ατομικό βάρος 24 και σθένος 2. Η ιοντική ακτίνα του Mg^{2+} (0,65 A), είναι μικρότερη σε σχέση με τα άλλα ιόντα της ίδιας ομάδας στο περιοδικό σύστημα όπως το Ca^{2+} (0,94 A), το K^+ και το Na^+. Αυτό σημαίνει ότι, το άτομό του έχει μικρό μέγεθος, γεγονός που βοηθά να δημιουργεί δεσμούς με περισσότερη ενέργεια και παράλληλα να έχει την τάση σχηματισμού συμπλόκων[6,7].

Έτσι, η ιοντική ακτίνα της ενύδρου μορφής του Mg^{2+} είναι ~400 φορές μεγαλύτερη από αυτή της ανύδρου. Αυτή η διαφορά μεταξύ ανύδρου/ενύδρου μορφής του Mg^{2+} είναι πιο έκδηλη από αυτής του Na^+ (~25 φορές), του Ca^{2+} (~25 φορές) και του K^+ (~ 4 φορές)[2].

Το ενδοκυττάριο Mg^{2+} είναι ιδιαίτερα απαραίτητο στον κυτταρικό μεταβολισμό. Ειδικότερα, το ενδοκυττάριο Mg^{2+} διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά, αποθήκευση αλλά και στην κατανάλωση της ενδοκυττάριας

ενέργειας. Ενδεικτικά αναφέρεται η υδρόλυση του ATP διαμέσου εξαρτώμενων από το Mg^{2+} ενζύμων (Mg^{2+}-depended ATP-άσες). Επιπρόσθετα, το Mg^{2+} διαμέσου ενζυμικών αντιδράσεων, εμπλέκεται και στη μεταγραφή του DNA[8]. Το εξωκυττάριο Mg^{2+} από την άλλη μεριά, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καρδιαγγειακό τόνο, στη νευρομυϊκή μεταφορά ερεθισμάτων και στον έλεγχο γενικά του νευρομυικού συστήματος[8]. Στον Πίνακα 1 αναγράφονται οι κυριότερες βιολογικές επιδράσεις του Mg^{2+}.

Α. Ενζυμικές λειτουργίες

1) Ενζυμικά υποστρώματα (ATP-Mg, GTP-Mg)
   - Κινάσες Β
     - Εξοκινάση
     - Κινάση της κρεατίνης
     - Πρωτεϊνική κινάση
   - ATPάσες-GTPασες
     - Na^+/K^+-ATPάση
     - Ca^{2+}-ATPάσες
   - Κυκλάσες
     - Αδενυλκυκλάση
     - Γουανιλική κυκλάση

2) Απευθείας ενεργοποίηση ενζύμων
   - Φωσφοφρουκτοκινάση
   - Αδενυλκυκλάση
   - Na^+/K^+-ATPάση
   - Κινάση της κρεατίνης
   - 5-φωσφορυβοσυλ-πυροφωσφορική συνθετάση

Β. Λειτουργίες κυτταρικής μεμβράνης

1) Διακυτταρική ροή ηλεκτρολυτών
2) Προσκόλληση κυττάρων

Γ. Ανταγωνισμός ασβεστίου

1) Σύσπαση/χάλαση μυϊκών κυττάρων
2) Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών
3) Μεταβίβαση δυναμικού ενέργειας σε κομβικούς ιστούς

Δ. Δομικές λειτουργίες

1) Πρωτεϊνών
2) Πολυριβοσωμάτων
3) Νουκλεινικών οξέων
4) Μιτοχονδρίων
5) Πολλαπλών ενζυμικών συμπλεγμάτων

Πίνακας 1*: Οι κυριότερες βιολογικές επιδράσεις του Mg^{2+} (Από την βιβλιογραφία 3)*

Αξίζει να σημειωθεί ότι, το Mg^{2+} χρησιμοποιείται ευρέως για την παρασκευή καλλυντικών κρεμών, λιπασμάτων, εξαρτημάτων για αυτοκίνητα κ.ά μέχρι και την παραγωγή διαφόρων φαρμάκων, όπως των δεσμευτικών του φωσφόρου τα οποία περιέχουν Mg^{2+} (λ.χ. υδροξείδιο του Mg^{2+} [$Mg(OH)_2$], χλωριούχο Mg^{2+} [$MgCl_2$], κιτρικό Mg^{2+} [$C_6H_6O_7Mg$] και θειικό Mg^{2+} [$MgSO_4$]).

2. Κατανομή

Το ολικό Mg^{2+} που περιέχεται στον ανθρώπινο οργανισμό ανέρχεται περίπου σε 20 mmol/kgΣΒ (ελεύθερου λίπους). Μ' άλλα λόγια, σε ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg το συνολικό Mg^{2+} είναι περίπου 1.000-1.200 mmol ή περίπου 24 g (εύρος από 21-28 g ή 1.750-2.400 mmol) [*0,5 mmol=1,0 mEq=12,3 mg* Mg^{2+}][8,9]. Η διακύμανση αυτή στο συνολικό Mg^{2+} του οργανισμού οφείλεται στις αναλυτικές μεθόδους υπολογισμού του[10]. Αξίζει να γίνει η σύγκριση της ολικής ποσότητας του Mg^{2+} με αυτή του Ca^{2+} του οργανισμού (24 g έναντι 1.000 g Ca^{2+} ή 42 φορές λιγότερο σε σύγκριση με το Ca^{2+})[11].

Το 1% περίπου του συνολικού Mg^{2+} του οργανισμού βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο[12]. Το Mg^{2+} στο πλάσμα συμπεριφέρεται όπως και το Ca^{2+} δηλαδή, το 55-70% βρίσκεται σε ιονισμένη μορφή και είναι εύκολα διηθούμενο, το 20-30% είναι συνδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως με την λευκωματίνη και το ποσοστό σύνδεσης επηρεάζεται από το pH του αίματος και σε μικρότερο ποσοστό από τη συγκέντρωση της λευκωματίνης του πλάσματος) και τέλος ένα ποσοστό 5-15% βρίσκεται υπό μορφή συμπλόκων ενώσεων[13,14] (όπως με HCO_3^-, φωσφορικά, θειικά και κιτρικά ιόντα, μέρος των οποίων επίσης διηθείται, γεγονός που εξαρτάται από την στερεοδομή του συμπλόκου) (Πίνακας 2). Να σημειωθεί ότι το ιονισμένο Mg^{2+} του πλάσματος είναι και το πλέον δραστικό τμήμα.

Ιστός	Βάρος σώματος (kg)	Συγκέντρωση (mmol/kg)	% συνολικού Mg^{2+} του οργανισμού
Ορός	3,0	0,85	0,3
Ερυθροκύτταρα	2,0	2,50	0,5
Μαλακά μόρια	22,7	8,50	19,3
Μύες	30,0	9,0	27,0
Οστά	12,3	43,20	52,9
Σύνολο	**70,0**	**64,05**	**100,0**

Πίνακας 2*: Κατανομή του* Mg^{2+} *στον οργανισμό του ενήλικα (Σωματικό βάρος 70 kg) (Από την βιβλιογραφία 13).*

Το 99% περίπου του συνολικού Mg^{2+} του οργανισμού κατανέμεται ως εξής: το 50-60% στα οστά με τη μορφή του υδροξυαπατίτη[15], ενώ το υπόλοιπο (~48%) βρίσκεται στους μύες και τα μαλακά μόρια[16] (Πίνακας 2). Το Mg^{2+} που περιέχεται στα οστά μειώνεται με την ηλικία καθώς επίσης και η βιοδιαθεσιμότητά του σε καταστάσεις ένδειας Mg^{2+}[17].

2.1. Ανταλλάξιμο Mg^{2+}

Το 30% περίπου του Mg^{2+} των οστών είναι το κυρίως ανταλλάξιμο Mg^{2+} του οργανισμού (<15% του συνολικού). Η μετακίνηση του ανταλλάξιμου Mg^{2+} από τα οστά προς τον εξωκυττάριο διαμέρισμα (κυρίως προς τον ενδαγγειακό χώρο) πραγματοποιείται σε καταστάσεις υπομαγνησιαιμίας, στην προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει σταθερή τη συγκέντρωση του Mg^{2+} του ορού[17]. Θα πρέπει να τονιστεί η διαφορά μεταξύ υπομαγνησιαιμίας και μαγνησιοπενίας (κατάσταση στην οποία έχουν εξαντληθεί τα ανταλλάξιμα αποθέματα του οργανισμού). Ανταλλάξιμες ποσότητες Ca^{2+} και Na^{+} βρίσκονται επίσης στα οστά, ενώ του K^{+} βρίσκονται στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα[18].

2.2. Συγκεντρώσεις Mg^{2+}

α) Η συγκέντρωση του ελεύθερου (ιονισμένου) ενδοκυττάριου Mg^{2+} κυμαίνεται από 0,2-1,0 mM[19]. Η συγκέντρωση του ενδοκυττάριου Mg^{2+} παραμένει σχεδόν σταθερή παρά τις όποιες μεταβολές της συγκέντρωσης του Mg^{2+} στο εξωκυττάριο διαμέρισμα[20].

Η διατήρηση σχετικά σταθερής της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ελεύθερου Mg^{2+} ενδεχομένως να οφείλεται στην περιορισμένη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στο Mg^{2+}, με την ενεργοποίηση των ειδικών συστημάτων μεταφοράς, τα οποία καθορίζουν και τους ρυθμούς μετακίνηση του Mg^{2+} από και προς το κύτταρο[19]. Αν και η διαφορά μεταξύ, της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου ιονισμένου Mg^{2+} είναι μικρή και γνωρίζοντας ότι η είσοδος του Mg^{2+} στο κύτταρο γίνεται εξαιτίας της ηλεκτροχημικής κλίσης, είναι προφανές ότι η διατήρηση σταθερής της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου ιονισμένου Mg^{2+}, απαιτεί την ενεργητική μεταφορά του ενδοκυττάρια.

Η μέτρηση του Mg^{2+} των ερυθροκυττάρων αποτελεί αξιόπιστο δείκτη

όσον αφορά στο ενδοκυττάριο Mg^{2+}, ωστόσο, ένα κύτταρο χωρίς πυρήνα και με μειωμένο μεταβολισμό, όπως είναι το ερυθροκύτταρο, δεν είναι το καταλληλότερο για μία τέτοια εκτίμηση.

β) Η φυσιολογική συγκέντρωση του Mg^{2+} του ορού κυμαίνεται από 0,65-1,05 mmol/L ή 1,30-2,10 mEq/L ή 1,56-2,52 mg/dl. Να σημειωθεί ότι, η συγκέντρωση του Mg^{2+} του ορού δεν αντικατοπτρίζει τη συνολική κατάσταση του οργανισμού σε Mg^{2+}, αφού το Mg^{2+} στο εξωκυττάριο διαμέρισμα αποτελεί ένα πολύ μικρό τμήμα του Mg^{2+} του οργανισμού.

Το διορθωμένο Mg^{2+} του ορού σε σχέση με τα επίπεδα της αλβουμίνης του πλάσματος καθορίζεται από την σχέση:

Διορθωμένο Mg^{2+} (mg/dl)=Μετρούμενο Mg^{2+} (mg/dl)+0,08 x (4-αλβουμίνη ορού (g/dl)

Όσον αφορά τις μονάδες μετατροπής αυτές είναι:

1 mmol/L=2 mEq/L, 1 mmol/L=2,4 mg/dl, 1 mEq/L=1,2 mg/dl

(1 mmol=2 mEq, 1 mmol=24 mg, 1 mEq=12 mg)

3. Πρόσληψη

Το Mg^{2+} βρίσκεται σ' όλες τις τροφές εκτός από τα λίπη. Πλουσιότερες τροφές πλούσιες σε Mg^{2+} είναι τα λαχανικά, οι ξηροί καρποί, τα φασόλια, η σόγια, τα μη επεξεργασμένα δημητριακά και το κόκκινο κρέας. Το πόσιμο νερό μπορεί να περιέχει 5-30 mg/L Mg^{2+}, ανάλογα με την σκληρότητά του.

Οι ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού σε Mg^{2+} για να μην παρατηρηθεί έλλειψη Mg^{2+}, ανέρχονται σε ≥300 mg. Οι συστάσεις των ινστιτούτων Ιατρικής είναι για τις γυναίκες 280-300 mg/24ωρο ή 310-360 mg/24ωρο [280-360 mg/24ωρο] (με αυξημένες όμως απαιτήσεις κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού), ενώ για τους άνδρες 350 mg/24ωρο ή 400-420 mg/24ωρο[8,10,13,21]. Μία μέση συνιστώμενη ποσότητα Mg^{2+} είναι ~360 mg/24ωρο (~30 mmol)[8,10]. Το 10% της ημερήσιας ποσότητας του Mg^{2+} προέρχεται από το πόσιμα νερό[22].

Ωστόσο, σήμερα η ημερήσια ποσότητα του Mg^{2+} (σε Δυτικού τύπου διαιτολόγιο) έχει περιοριστεί περίπου στη μισή και αυτό εξαιτίας: α) της μείωσης των επιπέδων του στο έδαφος, β) της αύξησης της ταχύτητας παραγωγής των λαχανικών με τη χρήση των λιπασμάτων, γ) της εφαρμογής τεχνικών ραφιναρίσματος για την επεξεργασία των τροφών και δ) της έλλειψης Mg^{2+} στο μαγειρικό άλας και στο πόσιμο νερό[13,23].

4. Απορρόφηση και απέκκριση του Mg^{2+}

Η ομοιόσταση του Mg^{2+} διατηρείται διαμέσου 3 συστημάτων-οργάνων του εντέρου, των νεφρών και των οστών. Το Mg^{2+} -όπως και το Ca^{2+}- απορροφάται κυρίως στο λεπτό έντερο, αποθηκεύεται στα οστά και η περίσσεια απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

4.1. Εντερική απορρόφηση

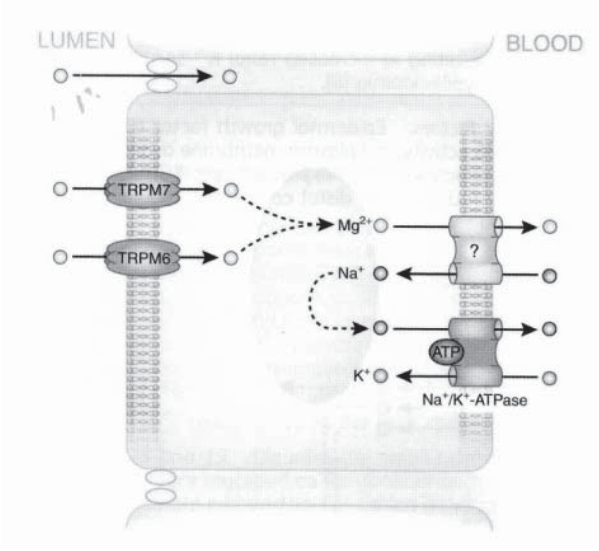
Καθημερινά, διαμέσου των τροφών προσλαμβάνονται περίπου 360 mg Mg^{2+} (320 mg για τους άνδρες και 420 mg για τις γυναίκες) σε μία προσπάθεια διατήρησης σταθερής της συγκέντρωσης του Mg^{2+} του ορού [0,65-1,05 mmol/L][24]. Το 30-50% του Mg^{2+} που περιέχεται στις τροφές απορροφάται στο λεπτό έντερο. Σε καταστάσεις ένδειας Mg^{2+} το ποσοστό του Mg^{2+} που απορροφάται (όχι μόνο στο λεπτό έντερο αλλά και στην αρχή του παχέος εντέρου) μπορεί να ανέλθει έως και 80%[25,26].

4.1.1. Μηχανισμοί απορρόφησης

Δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί απορρόφησης του Mg^{2+} στον εντερικό σωλήνα: α) παθητική μεταφορά διαμέσου των παρακυττάριων διαστημάτων και β) ενεργητική μεταφορά δια διαμέσου των κυττάρων.

1. Παθητική μεταφορά: Το 80-90% του Mg^{2+} που απορροφάται στο λεπτό έντερο, πραγματοποιείται διαμέσου της παθητικής μεταφοράς. Η παθητική αυτή μεταφορά του Mg^{2+} κυρίως οφείλεται στην κλίση συγκέντρωσης μεταξύ του εντερικού αυλού (1,0-5,0 mmol/L) και του αίματος (0,65-1,05 mmol/L), αλλά και στο θετικό ηλεκτρικό δυναμικό του εντερικού αυλού (~+5 mV)[27]. Έτσι τόσο η χημική κλίση (chemical grandient), όσο και η ηλεκτρική κλίση (electrical gradient) συμβάλλουν στην παθητική μεταφορά του Mg^{2+} από τον εντερικό αυλό στο αιματικό διαμέρισμα. Ωστόσο, η παρακυττάρια αυτή μετακίνηση του Mg^{2+} εξαρτάται από τις παρακυττάριες πρωτεϊνικές συνδέσεις (tight junctions). Τα πρωτεϊνικά μόρια τα οποία κυρίως διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο σ' αυτές τις παρακυττάριες συνδέσεις είναι οι κλαουδίνες. Η χαμηλή έκφραση στα άπω τμήματα της νήστιδας και στο τμήμα του ειλεού, των 1, 3, 4, 5 και 8 των «tightening» claudins («σφιχτών» συνδέσεων), έχει ως αποτέλεσμα την απορρόφηση του Mg^{2+} σε αυξημένο ποσοστό[28].

2. Ενεργητική μεταφορά: Η διακυττάρια ενεργητική μεταφορά του Mg^{2+} πραγματοποιείται διαμέσου ειδικών υποδοχέων της μελαστίνης (Transient receptor potential channel melastine-TRPM). Η ενεργητική επαναρρόφηση του Mg^{2+} γίνεται κυρίως διαμέσου των TRPM6 και TRPM7 διαύλων, οι οποίοι εκφράζονται στην αυλική επιφάνεια των εντερικών κυττάρων του ειλεού και του παχέος εντέρου[29] (Εικόνα 1). Η περαιτέρω μετακίνηση του Mg^{2+} από τον ενδοκυττάριο χώρο προς το αιματικό διαμέρισμα δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο, μελέτες αναφέρουν ότι η μεταφορά του Mg^{2+} εκτός κυττάρου πραγματοποιείται με αντιμεταφορέα Mg^{2+}-Na^{+} με παράλληλη ενεργοποίηση της Na^{+}-K^{+}-ATPάσης[30].



Εικόνα 1*: Σχηματικά οι μηχανισμοί απορρόφησης του Mg^{2+} στα κύτταρα του λεπτού εντέρου (επεξηγήσεις στο κείμενο)*

4.1.1.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Mg^{2+}

Η εντερική απορρόφηση του Mg^{2+} επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Μεταξύ αυτών είναι: η δίαιτα, η βιταμίνη-D, η παραθορμόνη, η συγκέντρωση του Ca^{2+} και του φωσφόρου (στον εντερικό αυλό) καθώς και αρκετές ορμόνες [θετικά: η αυξητική ορμόνη, τα οιστρογόνα και η προλακτίνη, ενώ αρνητικά: η αλδοστερόνη, τα ανδρογόνα, οι θυρεοειδικές ορμόνες (T_3,T_4) και η καλσιτονίνη]. Η δράση των ορμονών που προαναφέρθηκαν, σχετίζεται με την αύξηση ή όχι της παραγωγής της $1,25(OH)_2D_3$[8].

α) Δίαιτα

Μαγνήσιο τροφής: Η απορρόφηση του Mg^{2+} της τροφής διαπιστώθηκε ότι περιορίζεται σε άτομα που προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες Mg^{2+}. Αυτό μερικά οφείλεται στη μεταβολή της έκφρασης της TRPM6 στο παχύ έντερο[29], καθώς επίσης και από διαταραχή στην ηλεκτροχημική κλίση του Mg^{2+}, προκαλώντας έτσι διαταραχή στην παρακυττάρια μεταφορά του μαγνησίου[24].

Πρωτεΐνες τροφής: Έχει διαπιστωθεί ότι η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, οδηγεί σε μείωση του ποσοστού του Mg^{2+} που απορροφάται[31]. Η αυξημένη περιεκτικότητα σε φωσφόρο, στις υψηλές σε πρωτεΐνες δίαιτες, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή του Mg^{2+} με τα κόπρανα, εξαιτίας σχηματισμού αλάτων $(Mg^{2+})_3(PO_4^{3-})_2$.

Νερό τροφής: Η απορρόφηση του Mg^{2+} από το έντερο επηρεάζεται σημαντικά από την μετακίνηση του ύδατος. Αυξημένη απορρόφηση ύδατος οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση Mg^{2+}, ενώ μειωμένη απορρόφηση ύδατος (διάρροιες) προκαλεί αυξημένη απώλεια Mg^{2+} από το έντερο (διαταραχή στην χημική κλίση του Mg^{2+}).

Λίπη τροφής: Η μειωμένη απορρόφηση των λιπών από το έντερο, οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση του Mg^{2+} εξαιτίας του σχηματισμού σαπώνων Mg^{2+} μέσα στον εντερικό αυλό. Έτσι για παράδειγμα, η στεατόρροια προκαλεί ή ενισχύει την δυσαπορρόφηση του Mg^{2+} και την σε μεγάλες ποσότητες αποβολή του με τα κόπρανα.

β) Βιταμίνη-D

Έχει δειχτεί ότι, η $1,25(OH)_2D_3$ οδηγεί σε αύξηση της απορρόφησης του Mg^{2+} από το έντερο[32]. Η αυξημένη έκφραση των 2,12 κλαουνδινών στα εντερικά κύτταρα, η οποία προκαλείται διαμέσου της $1,25(OH)_2D_3$, οδηγεί σε αυξημένη παθητική παρακυττάρια μετακίνηση του Mg^{2+}, με αποτέλεσμα αύξηση του αναρροφούμενου ποσοστού του Mg^{2+} από τα εντερικά κύτταρα[33].

γ) Παραθορμόνη

Η παραθορμόνη επιδρά στην εντερική απορρόφηση του Mg^{2+} είτε άμεσα, είτε έμμεσα. Η έμμεση δράση της παραθορμόνης ασκείται διαμέσου της αυξημένης σύνθεσης της $1,25(OH)_2D_3$, η οποία προκαλεί αυξημένη απορρόφηση, τόσο του Mg^{2+}, όσο και του Ca^{2+}[8].

δ) Ασβέστιο-Φωσφόρος

Αυξημένες ποσότητες Ca^{2+} στον εντερικό αυλό φαίνεται να έχουν ως αποτέλεσμα την μειωμένη απορρόφηση Mg^{2+}. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, αλλά μία παρατεταμένη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε Ca^{2+}, οδηγεί στην εμφάνιση υπερασβεστιαιμίας, καταστολής της έκκρισης της παραθορμόνης, μειωμένη παραγωγή της $1,25(OH)_2D_3$ και κατά συνέπεια μειωμένη εντερική απορρόφηση του Mg^{2+}.

Το ίδιο αρνητικά επιδρά στην απορρόφηση του Mg^{2+} και η υψηλή συγκέντρωση του φωσφόρου στον εντερικό αυλό, αφού ο τελευταίος σχηματίζει χηλικές ενώσεις με το Mg^{2+}. Η κατακρήμνιση αυτή των αδιάλυτων φωσφορικών ενώσεων εντός του εντερικού αυλού, οδηγεί στην αποβολή με τα κόπρανα μεγάλων ποσοτήτων Mg^{2+}.

4.1.2. Οστική αποθήκευση

Το μεγαλύτερο μέρος του Mg^{2+} αποθηκεύεται στα οστά, συμμετέχοντας στην οστική πυκνότητα, έτσι, η εμμένουσα υπομαγνησιαιμία συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση οστεοπόρωσης[34]. Τα οστά στην επιφάνειά τους περιέχουν περίπου το 30% του συνολικού Mg^{2+} του οργανισμού (ανταλλάξιμο), το οποίο βρίσκεται σε στενή επαφή/επικοινωνία με το Mg^{2+} του ορού, υποδηλώνοντας μία συνεχή μετακίνηση του Mg^{2+} από τα οστά προς το ενδαγγειακό διαμέρισμα και αντίθετα[35]. Τέλος, ένα ποσοστό αποθηκεύεται στους μύες (μαλακά μόρια) το οποίο ανταγωνίζεται τη δράση του Ca^{2+} στη σύσπαση/χάλαση των μυϊκών κυττάρων[36].

4.1.3. Νεφρική απέκκριση

Η συνολική ποσότητα του Mg^{2+} που απεκκρίνεται από τους νεφρούς καθορίζεται ως η διαφορά μεταξύ διηθούμενου και επαναρροφούμενου Mg^{2+}, αφού όπως είναι γνωστό δεν υπάρχει σωληναριακή απέκκριση Mg^{2+}. Ημερησίως, διηθούνται περίπου 2.400 mg Mg^{2+} (70-75% του Mg^{2+} του ορού). Αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν το ποσό του διηθούμενου Mg^{2+} όπως[8], η συγκέντρωση των πρωτεϊνών του πλάσματος, η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας κ.ά. Κατά μήκος του νεφρώνα επαναρροφάται περίπου το 90-95% και τα υπόλοιπα περίπου 100 mg (~5%) αποβάλλονται με τα ούρα[24]. Σε καταστάσεις ένδειας Mg^{2+} οι νεφροί μπορούν να μειώσουν την

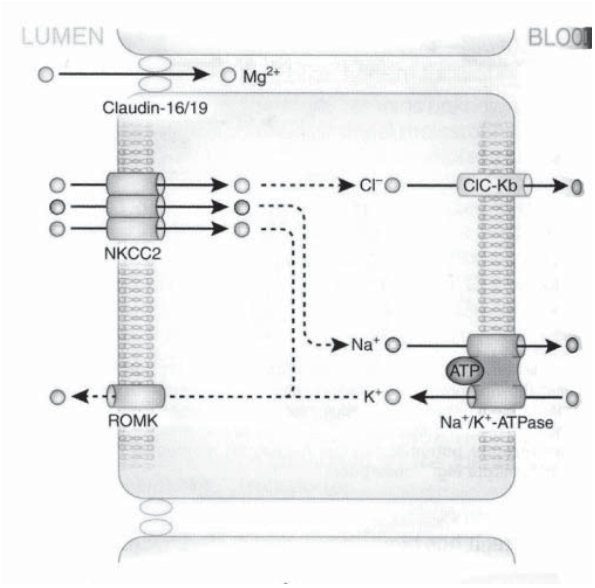
ημερήσια αποβαλλόμενη ποσότητά του και κάτω από 0,5% της διηθούμενης ποσότητας ή <1 mg/24ωρο. Η επαναρρόφηση του Mg^{2+} γίνεται σ΄ όλο το μήκος του νεφρώνα όπως αναλυτικά περιγράφεται παρακάτω:

Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο: Στην περιοχή του εγγύς σωληναρίου επαναρροφάται περίπου το 10-25% του διηθούμενου Mg^{2+}. Η επαναρρόφηση γίνεται με παθητική μεταφορά διαμέσου των παρακυττάριων διαστημάτων[37], παράλληλα με την επαναρρόφηση και των άλλων ηλεκτρολυτών όπως Na^+, Cl^- και K^+ (επαναρρόφηση Na^+, K^+ >> Mg^{2+}). Το ποσοστό επαναρρόφησης του Mg^{2+} εξαρτάται από τις μεταβολές του H_2O/Na^+ (στον σωληναριακό χώρο), τις μεταβολές της συγκέντρωσης του $Mg^{2+}/Ca^{2+}/PO_4^{3-}$ του ορού, τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και την χρήση διουρητικών[38].

Παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle: Το μεγαλύτερο ποσοστό του διηθούμενου Mg^{2+} επαναρροφάται στην αγκύλη του Henle, κυρίως στο παχύ ανιόν σκέλος σε ποσοστό 50-70% (επαναρρόφηση Mg^{2+} >> Na^+, K^+).

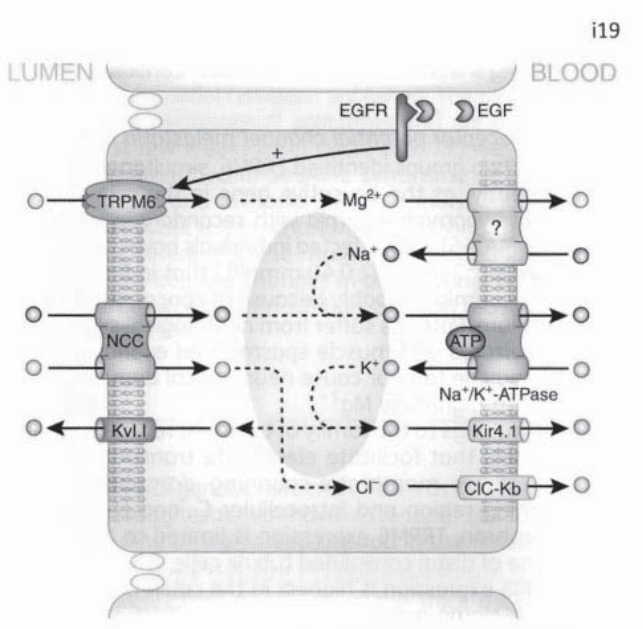
Η κλίση του ηλεκτροχημικού δυναμικού είναι η κύρια δύναμη. η οποία ρυθμίζει την παθητική μεταφορά του Mg^{2+} διαμέσου της παρακυττάριας οδού (σωληναριακός αυλός θετικός)[24]. Πρόσφατα έχει δειχτεί ότι οι κλαουδίνες 16 και 19, οι οποίες βρίσκονται στην παρακυττάρια αυτή περιοχή, σχηματίζουν μία εκλεκτική για κατιόντα «σφιχτή» σύνδεση, η οποία ευοδώνει την επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle[39,40]. Αξίζει να τονιστεί ότι, ο ρόλος των κλαουνδινών 16 και 19 είναι περιορισμένος όταν αυτές ανασυσταθούν στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο[41].

Το θετικό ηλεκτρικό δυναμικό του σωληναριακού αυλού διατηρείται διαμέσου της Na^+-K^+-$2Cl^-$ (NKCC2 cotransporter), η οποία βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια του σωληναριακού κυττάρου. Στη συνέχεια, το Na^+ μετακινείται εκτός κυττάρου διαμέσου της Na^+-K^+-ATPάσης (βρίσκεται στην βασική πλευρά του κυττάρου), το K^+ απομακρύνεται από τον ενδοκυττάριο χώρο προς τον σωληναριακό αυλό διαμέσου ειδικών διαύλων K^+ (ROMK), ενώ το Cl^- μεταφέρεται ενδοκυττάρια διαμέσου ειδικών διαύλων Cl^- (ClC-kb), τα οποία βρίσκονται στη βασική πλευρά των σωληναριακών κυττάρων[24] (Εικόνα 2). Η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης οδηγεί σε καταστολή της Na^{++} -$2Cl^-$-K^+, μείωση του ηλεκτρικού δυναμικού του σωληναριακού αυλού, σε μείωση του ποσοστού του Mg^{2+} και τέλος σε αυξημένη αποβολή Mg^{2+} με τα ούρα[42,43].



***Εικόνα 2**: Σχηματικά οι μηχανισμοί απορρόφησης του Mg^{2+} στα κύτταρα του παχέος τμήματος της αγκύλης του Henle (επεξηγήσεις στο κείμενο)*

Άπω εσπειραμένο σωληνάριο: Στο τμήμα αυτό του νεφρικού σωληναρίου το Mg^{2+} επαναρροφάται σε ποσοστό περίπου 10%, με ενεργητική μεταφορά. Η διακυττάρια ενεργητική μεταφορά του Mg^{2+} πραγματοποιείται διαμέσου ειδικών διαύλων της μελαστίνης (Transient receptor potential channel melastine-TRPM). Η ενεργητική επαναρρόφηση του Mg^{2+} γίνεται κυρίως διαμέσου των TRPM6 διαύλων, οι οποίοι εκφράζονται στην αυλική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων[44] (Εικόνα 3). Το Mg^{2+} στη συνέχεια μεταφέρεται ενδοκυττάρια διαμέσου αντιμεταφορέα Mg^{2+}-Na^+, το Na^+ διαμέσου της Na^+-K^+-ATPάσης μετακινείται ενδοκυττάρια, το K^+ μετακινείται προς τον σωληναριακό αυλό αφενός διαμέσου υποειδικών διαύλων K^+ (Kv1.1) και αφετέρου, προς το αιματικό διαμέρισμα διαμέσου των επίσης υποειδικών διαύλων K^+ (Kir4.1). Το Cl^- που έχει μετακινηθεί από τον σωληναριακό αυλό προς τον ενδοκυττάριο χώρο, διαμέσου του συμμεταφορέα Na^+-$2Cl^-$, μεταφέρεται προς το αιματικό διαμέρισμα διαμέσου των προαναφερθέντων δια ειδικών διαύλων Cl^- (ClC-kb) (Εικόνα 3). Σε καταστάσεις υπομαγνησιαιμίας (χαμηλή συγκέντρωση ενδοκυττάριου Mg^{2+}), παρατηρείται αυξημένη λειτουργία των ειδικών διαύλων K^+ (ROMK), με αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια K^+ και εμφάνιση υποκαλιαιμίας[45].



***Εικόνα 3**: Σχηματικά οι μηχανισμοί απορρόφησης του Mg^{2+} στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (επεξηγήσεις στο κείμενο)*

Αξίζει να σημειωθεί ότι, η δραστηριότητα των διαύλων TRPM6 ενισχύεται από τον επιδερμιδικό αυξητικό παράγοντα (epidermal growth factor-EGF), διαμέσου ειδικού υποδοχέα του EGF, ο οποίος βρίσκεται σ' αυτό το τμήμα του νεφρικού σωληναρίου[46]. Επιπρόσθετα, η δραστηριότητα των διαύλων TRPM6 ενισχύεται από τα οιστρογόνα, τη συγκέντρωση του Mg^{2+} του ορού, αλλά όχι από την $1,25(OH)_2D_3$ και την παραθορμόνη[47,48].

4.1.1.2. Παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική απέκκριση του Mg^{2+}

Οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την νεφρική απέκκριση του Mg^{2+} αναφέρονται στον Πίνακα 3.

Αυξημένη απέκκριση	**Μειωμένη απέκκριση**
Διαστολή του εξωκυττάριου χώρου	Συστολή του εξωκυττάριου χώρου
Υπερμαγνησιαιμία	Υπομαγνησιαιμία
Υπερασβεστιαιμία	Υπασβεστιαιμία
Υποφωσφαταιμία	Ορμόνες
Μεταβολική Οξέωση	*Παραθορμόνη*
Διουρητικά	*Καλσιτονίνη*
Αγκύλης	*Γλουκαγόνο*
Ωσμωτικά	*Αντιδιουρητική ορμόνη*
Αυξημένη πρόσληψη	Φάρμακα
Πρωτεϊνών	*Ισοπροτερενόλη*
Υδατανθράκων	Υπερθυρεοειδισμός
Οινοπνεύματος	
Κορτικοειδή	
Ορμόνες	
Αυξητική ορμόνη	
Κατεχολαμίνες	
Αγγειοτενσίνη-ΙΙ	
Οιστρογόνα	

Πίνακας 3*: Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική απέκκριση του* Mg^{2+}

1. Εξωκυττάριος όγκος (νεφρική αιμάτωση/σπειραματική διήθηση): Η διαστολή του εξωκυττάριου όγκου με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού ή διαλύματος Ringer's έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης Mg^{2+}. Αυτό συνδυάζεται με παράλληλη αύξηση του GFR, η αύξηση του οποίου συνοδεύεται από μαγνησιουρία[49]. Η απέκκριση αυτή συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση της νεφρικής απέκκρισης Na^+ και K^+. Αύξηση του εξωκυττάριου όγκου κατά 5% προκαλεί μείωση κατά 15% του ποσοστού του επαναρροφούμενου Na^+ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και κατ' επέκταση του Mg^{2+}. Η επαναρροφητική δυνατότητα του παχέος τμήματος της αγκύλης του Henle, δεν μπορεί να καλύψει ολόκληρη την αυξημένη ποσότητα Mg^{2+} που φτάνει στο τμήμα αυτό του νεφρικού σωληναρίου, με αποτέλεσμα την αυξημένη απέκκριση Mg^{2+}[8,50].

2. Υπερμαγνησιαιμία/υπομαγνησιαιμία: Η σοβαρού βαθμού υπερμαγνησιαιμία, η οποία προκαλείται, είτε από αυξημένη πρόσληψη Mg^{2+} διαμέσου των τροφών, είτε με την ενδοφλέβια χορήγηση, συνοδεύεται από μαγνη-

σιουρία. Στην υπερμαγνησιαιμία παρατηρείται αύξηση της ποσότητας του διηθούμενου Mg^{2+} και μείωση του ποσοστού επαναρρόφησης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στο παχύ τμήμα της αγκύλης του Henle. Η μείωση της επαναρρόφησης του Mg^{2+} στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο σχετίζεται την Tm-Mg^{2+}, ενώ η μείωση της επαναρρόφησης στο παχύ τμήμα της αγκύλης του Henle οφείλεται στην απευθείας ανασταλτική δράση του Mg^{2+} σε υποδοχέα της βασικής πλευράς του σωληναριακού κυττάρου[51].

Η υπομαγνησιαιμία, η οποία προκαλείται από μειωμένη πρόσληψη ή μειωμένη εντερική απορρόφηση, έχει ως αποτέλεσμα την δραστική μείωση της ποσότητας του Mg^{2+} που απεκκρίνεται με τα ούρα. Η μείωση της συγκέντρωσης του Mg^{2+} του ορού συνοδεύεται από παράλληλη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής του. Αναφέρεται ότι, η πρόσληψη Mg^{2+} από καλλιέργειες κυττάρων του παχέος ανιόντος τμήματος της αγκύλης του Henle σε περιβάλλον χαμηλής συγκέντρωσης Mg^{2+}, είναι αυξημένη ενισχύοντας την άποψη έντονης κυτταρικής διεργασίας[52], η οποία όμως είναι ανεξάρτητη της παραθορμόνης και της καλσιτονίνης[8,53].

3. Υπερασβεστιαιμία/υπασβεστιαιμία: Η αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} του ορού-ανεξαρτήτως αιτίας-συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση της απέκκρισης, τόσο του Ca^{2+}, όσο και του Mg^{2+} με τα ούρα[38,54]. Αυτό οφείλεται στη μείωση της επαναρρόφησης του Ca^{2+} και του Mg^{2+} στον άπω νεφρώνα[55]. Η καταστολή της έκκρισης της παραθορμόνης (εξαιτίας της υπερασβεστιαιμίας), φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μειωμένη επαναρρόφηση των δύο προαναφερθέντων κατιόντων[38].

Αντίθετα, η υπασβεστιαιμία αυξάνει την επαναρρόφηση του Ca^{2+} και του Mg^{2+} στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, ως αποτέλεσμα της μειωμένης ανταγωνιστικότητας των δύο ιόντων στα συστήματα μεταφοράς της βασικής πλευράς των κυττάρων του τμήματος αυτού του νεφρικού σωληναρίου[56].

4. Υποφωσφαταιμία: Ο περιορισμός της πρόσληψης φωσφόρου με τις τροφές έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης του φωσφόρου και παράλληλα καταστολή της φωσφατουρικής δράσης της παραθορμόνης. Αυτή η κατάσταση (σύνδρομο) οδηγεί σε υπερασβεστιουρία και υπερμαγνησιουρία[57]. Πειράματα σε σκύλους, με έλλειψη φωσφόρου, με μικροπαρακεντήσεις έδειξαν ότι, η μειωμένη επαναρρόφηση του Ca^{2+} και του Mg^{2+} συμβαίνει στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, διαταραχή η οποία αποκαθίσταται μετά τη χορήγηση παραθορμόνης ή φωσφόρου[58].

5. Ορμόνες: Η παραθορμόνη αυξάνει την επαναρρόφηση του Mg^{2+} από το νεφρικό σωληνάριο (κυρίως στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στο άπω εσπειραμένο) και μειώνει τη νεφρική απέκκρισή του[7,38,54]. Την υπομαγνησιουρική δράση της παραθορμόνης εμφανίζουν επίσης, η καλσιτονίνη, η αντιδιουρητική ορμόνη και το γλουκαγόνο[59-61]. Πιθανολογείται ότι οι παραθορμόνη, η καλσιτονίνη και το γλουκαγόνο διεγείρουν την παραγωγή του cAMP στα κύτταρα της αγκύλης του Henle των φλοιικών νεφρώνων, ενώ η αντιδιουρητική ορμόνη, η καλσιτονίνη και το γλουκαγόνο διεγείρουν την παραγωγή του cAMP στα κύτταρα της αγκύλης του Henle που βρίσκονται στη μυελώδη μοίρα του νεφρού[62,63].

6. Κορτικοειδή: Η χρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών προκαλεί αύξηση της απέκκρισης Ca^{2+} και Mg^{2+}. Αυτό μπορεί να σχετίζεται, τόσο από την απελευθέρωση Mg^{2+} κυρίως από τα οστά εξαιτίας του καταβολισμού, όσο και από την αυξημένη σπειραματική διήθηση[54]. Επίσης, η χρόνια χορήγηση αλατοκορτικοειδών οδηγεί σε μαγνησιουρία, η οποία πιθανά να οφείλεται στη διαστολή του εξωκυττάριου όγκου εξαιτίας της κατακράτησης Na^{+}[54].

7. Υπερθυρεοειδισμός/υποθυρεοειδισμός: Στον υπερθυρεοειδισμό παρατηρείται αύξηση της ποσότητας Mg^{2+} που απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί διαμέσου της αύξησης του Ca^{2+} του ορού, η οποία παρατηρείται σ' αυτούς τους ασθενείς[38]. Αντίθετα στον υποθυρεοειδισμό, παρατηρείται μείωση του ποσοστού του Mg^{2+} που απεκκρίνεται με τους νεφρούς, με παράλληλη εγκατάσταση υπερμαγνησιαιμίας χωρίς να έχει διευκρινιστεί ακόμη ο παθογεννετικός μηχανισμός[64].

8. Μεταβολική οξέωση/αλκάλωση: Είναι γνωστό ότι η χρόνια μεταβολική οξέωση συνοδεύεται από μαγνησιουρία[7], χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινιστεί ο ακριβής παθογεννετικός μηχανισμός. Και η οξεία μεταβολική οξέωση προκαλεί μαγνησιουρία πιθανά αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle[65]. Η οξεία και η χρόνια μεταβολική αλκάλωση μειώνουν την ποσότητα του Mg^{2+} που απεκκρίνεται με τα ούρα (υπομαγνησιουρία)[66,67]. Ο ακριβής παθογεννετικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

9. Διουρητικά: Τα διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδη, εθακρινικό οξύ και μπουμετανίδη) αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση του Mg^{2+} περισσότερο από αυτή του Na^{+} και του Ca^{2+}[68]. Η αναστολή της Na^{+}-$2Cl^{-}$-K^{+} οδηγεί σε μεταβολή του ηλεκτρικού δυναμικού της περιοχής (*λεπτομέρειες έχουν αναφερθεί στην επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης*

του Henle).

Οι θειαζίδες και η αμιλορίδη που δρούν στον άπω νεφρώνα, αναστέλλοντας την αντλία Na^+-Cl^-, οδηγούν στη μεταβολή του ηλεκτρικού δυναμικού των κυττάρων της περιοχής, με αποτέλεσμα, την μικρή αύξηση της επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο τμήμα αυτό του νεφρικού σωληναρίου[69]. Επιπρόσθετα, η απώλεια Na^+ προκαλεί συστολή του εξωκυττάριου όγκου, διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, καλιουρία, υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Η τελευταία, αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση όπως προαναφέρθηκε.

Τα ωσμωτικά διουρητικά (μαννιτόλη, ουρία κ.ά) μπορεί να αυξήσουν την απέκκριση του Mg^{2+} μέχρι και σε ποσοστό 40-50% από το διηθούμενο. Κυρίως αναστέλλουν την επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle αυξάνοντας την ροή του διηθήματος καθώς επίσης και αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του NaCl[70].

5. Βιβλιογραφία

1. Weast RC. Handbook of Chemistry and Physics. Boca Raton, FL: CRC Press; 1987
2. Maguire ME, Cowan JA. Magnesium chemistry and biochemistry. Biometals 2002; 15: 203-210.
3. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev 2003; 24: 47-66.
4. Luft CF. Whither Magnesium? Clin Kidney J 2012; 5(Suppl 1): i1-i2.
5. Hollemann AF, Wiberg E. Lehrbuch der anorganischen Chemie. Berlin, Germany: De Gruyter, 1964.
6. Walker W. Magnesium and Man. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980: 1-184.
7. Walser M. Magnesium metabolism. Erger Physiol 1967; 59: 185-296.
8. Quamme GA, Dirks JH. Magnesium metabolism. In: Narrins RG (ed), Clinical Disorders of fluid and electrolyte metabolism. Maxwell and Kleemans, 5th edition, Chapter 13, USA, 1994; pp: 373-397.
9. Fox C, Ramsoomaire D, Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significant. South Med J 2001; 94: 1195-1201.

10. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium Basics. Clin Kidney J 2012; 5(Suppl 1): i3-i14.

11. Lewellen TK, Nelp WB, Murano R, Hinn GM, Chesnut CM 3rd. Absolute measurement of total-body calcium by the Ar-37 method-preliminary results: concise communication. J Nutr Med 1977; 18: 929-932.

12. Kroll MH, Elin RJ. Relationships between magnesium and protein concentrations in serum. Clin Chem 1985; 31: 244-246.

13. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. Dis Mon 1988; 34: 161-218.

14. Touyz RM. Magnesium in clinical medicine. Front Biosci 2004; 9: 1278-1293.

15. Rude R. Magnesium disorders. In: Kokko J, Tannen R (eds). Fluid and electrolytes. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1996, pp: 421-445.

16. Aikawa JK. Magnesium: Its biological Significance. Boca Raton, FL: CRC Press; 1981.

17. Alfrey AC, Miller RJ. Bone magnesium pools in uremia. J Clin Invest 1973; 52: 3019-3027.

18. Valtin H. Renal Dysfunction. Little, Brown and Company, USA,1979.

19. Romani A, Marfella C, Scarpa A. Cell magnesium transport and homeostasis: Role of intracellular compartments. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 282-289.

20. Dai LJ, Quamme GA. Intracellular Mg and magnesium depletion in isolate renal thick ascending limb cells. J Clin Invest 1991; 88: 1255-1264.

21. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chem Acta 2000; 294: 1-26.

22. Marx A, Neutra RR. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. Epidimiol Rev 1997; 19: 258-272.

23. Ford ES, Mokdad AH. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. J Nutr 2003; 133: 2879-2882.

24. De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of Magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. Clin

Kidney J 2012; 5(Suppl 1): i15-i24.

25. Graham L, Caesar J, Burgen A. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg^{2+} in man. Metabolism 1960; 9: 646-650.

26. Kayen LH, Lee DB. Intestinal magnesium absorption. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 210-217.

27. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 230-235.

28. Amasheh S, Fromm M, Gunzel D. Claudins of intestine and nephron-a correlation of molecular tight junction structure and barrier function. Acta Physiol (Oxf) 2011; 201: 133-140.

29. Groenestege WM, Thebault S, van der Wijst J, van der Berg D, Janssen R, Tejpar S, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesaemia. J Clin invest 2006; 117: 2260-2267.

30. Romani A. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. Arch Biochem Biophys 2007; 458: 90-102.

31. Verbeek MJ, Van den Berg GJ, Lemmens AG, Beynen AC. High protein intake raises apparent but not true magnesium absorption in rats. J Nutr 1993; 123: 1880-1887.

32. Schmulen AC, Lerman M, Pak CY, et al. Effect of 1,25 $(OH)_2$ D_3 on jejuna absorption of magnesium in patients with chronic renal disease. Am J Physiol 1980; 238: G349-G352.

33. Fujita H, Sugimoto K, Inatimi S, et al. Tight junction proteins claudin-2 and-12 are critical for vitamin D-depended Ca^{2+} absorption between enterocytes. Mol Biol Cell 2008; 19: 1912-1921.

34. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. J Nutr Biochem 2004; 15: 710-716.

35. Alfrey AC, Miller NL, Trow R. Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. J Clin Invest 1974; 54: 1074-1081.

36. Potter JD, Roberstron SP, Johnson JD. Magnesium and the regulation of muscle contraction. Fed Proc 1981; 40: 2653-2656.

37. Le Grimellec C. Micropuncture study along the proximal convoluted tubule. Electrolyte reabsorption in first convolutions. Pglugers Arch 1975; 354: 133-150.

38. Quamme GA, Dirks Jh. Renal magnesium transport. Rev Physiol

Biochem 1983; 97: 69-110.

39. Hou J, Renigunta A, Gomez AS, et al. Claudin-16 and Claudin-19 interaction is required for their assembly into tight junctions and for renal reabsorption of magnesium. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 15350-15355.

40. Hou J, Renigunta A, Konrad M, et al. Claudin16 and Claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. J Clin Invest 2008; 118: 619-626.

41. Hou J, Shan Q, Wang T, et al. Transgenic RNAi depletion of claudin-16 and the renal handling of magnesium. J Biol Chem 2007; 282: 17114-17122.

42. Greenberg A. Diuretic complications. Am J Ned Sci 2000; 319: 10-24.

43. Cohen N, Alon I, Almoznin-Sarafian D, et al. Metabolic and clinical effects of oral magnesium supplementation in furosemide-treated patients with severe congestive heart failure. Clin Cardiol 2000; 23: 433-436.

44. Votes T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} absorption. J Biol Chem 2004; 279: 19-25.

45. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2649-2652.

46. Ikari A, Okude C, Sawada H, Yamazaki Y, Sugatani J, Miwa M. TRPM6 expression and cell proliferation are up0regulated by phosphorylation of ERK1/2 in renal epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2008; 369: 1129-1133.

47. McNair P, Christiansen C, Transbol I. Effect of menopause and estrogen substitutional therapy on magnesium metabolism. Miner Electrolyte Metab 1984; 10: 84-87.

48. Groenestege WM, Thebault S, van der WJ, van der Berg D, Janssen R, Tejpar S, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. J Clin Invest 2006; 117: 2260-2267.

49. Coburn JW, Massry SG, Kleeman CR. The effect of calcium infusion on renal handling of magnesium with normal and reduced glomerular filtration rate. Nephron 1970; 7: 131-143.

50. Wong NLM, Dirks JH, Quamme GA. Tubular maximum reabsorptive

capacity for magnesium in the dog. Am J Physiol 1983; 244: F78-F81.

51. Rude RK, Ryzen E. Tm Mg and renal Mg threshold in normal man and in certain paphophysiologic conditions. Magnesium 1986; 5: 273-281.

52. Quamme GA, Dai LJ. Presence of a novel influx pathway for Mg2+ in MDCK cells. Am J Physiol 1990; 259: C521-C525.

53. Shafik IM, Quamme GA. Early adaptation of renal magnesium reabsorption in response to magnesium restriction. Am J Physiol 1989; 257: F974-F977.

54. Massry SG, Coburn JW. The hormonal and non-hormonal control of renal excretion of calcium and magnesium. Nephron 1973; 10: 66-112.

55. LeGrimellec C, Roinel N, Morel F. Simultaneous Mg, Ca, P, K, Na and Cl analysis in rat tubule fluid:3. During acute Ca plasma loading. Pfluegers Arch 1974; 346: 171-188.

56. Quamme GA. Effect of calcitonin on calcium and magnesium transport in the rat nephron. Am J Physiol 1980; 238: 573-578.

57. Kreusser W, Kurokawa K, Aznan E, Sachtjen E, Massry SG. Effect of PO_4 depletion on magnesium metabolism in rats. J Clin Invest; 61: 573-581.

58. Wong NLM, O;Callachan TJ, Sutton RA, Dirks JH. Renal and tubular transport in phosphate depletion: A micropuncture study. Can J Physiol Pharmacol 1980; 58: 1063-1071.

59. Bailly C, Roinel N, Amiel C. PTH-like glucagon stimulation of Ca and Mg reabsorption in Henle's loop of the rat. Am J Physiol 1984; 246: F205-F212.

60. Elalouf JM, Roinel N, de Rouffignac C. Stimulation by human calcitonin of electrolyte transport in distal tubules of rat kidney. Pfluegers Arch 1983; 399: 111-118.

61. Elalouf JM, Roinel N, de Rouffignac C. Effects of antidiuretic hormone on electrolyte reabsorption and secretion in distal tubules of rat kidney. Pfluegers Arch 1984; 401: 167-173.

62. Morel F. Sites of hormone action in the mammalian nephron. Am J Physiol 1981; 240: 159164.

63. De Rouffignac C, Elalouf JM, Roinel N. Physiological control of the urinary concentrating mechanism by peptide hormones. Kidney Int 1987; 31: 611-620.

64. Wacker WEC, Parisi AE. Magnesium metabolism. N Eng J Med 1968; 278: 772-776.

65. Shapiro RJ, Yong CK, Quamme GA. Influence of chronic dietary acid on renal tubular handling of magnesium. Pfluegers Arch 1987; 409; 492-498.

66. Wong NLM, Quamme GA, Dirks JH. Effects of acid-base disturbance on renal handling of magnesium in the dog. Clin Sci 1986; 70: 277-284.

67. Mehrotra R, Nolph KD, Kathuria P, Dotson L. Hypokalemic metabolic alkalosis with hypomagnasuric hypermagnasemia and severe hypocalciuria: a new syndrome? Am J Kidney Dis 1997; 29: 106-114.

68. Quamme GA. Effect of furosemide on calcium and magnesium transport in the rat nephron. Am J Physiol 1981; 241: F340-F347.

69. Wong NLM, Quamme GA, Dirks JH. Effect of chlorothiazide on renal calcium and magnesium handling in the hamster. Can J Physiol Pharmacol 1982; 60: 1160-1165.

70. Wong NLM, Quamme GA, Sutton Ra, Dirks JH. Effects of mannitol on water and electrolyte transport in the dog kidney. J Lab Clin Med 1979; 94: 683-692.

Ερωτήσεις

1. Το ανταλλάξιμο Mg^{2+} του οργανισμού βρίσκεται:

α) Στο ενδαγγειακό διαμέρισμα;

β) Στα μυϊκά κύτταρα;

γ) Στα οστά;

δ) Στα μαλακά μόρια;

ε) Στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα;

2. Η μέση ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα του Mg^{2+} είναι:

α) 1.000 mg;

β) 500 mg;

γ) 360 mg;

δ) 160 mg;

ε) 80 mg

3. Η απορρόφηση του Mg^{2+} στο έντερο γίνεται:

α) Κυρίως με ενεργητική μεταφορά;

β) Κυρίως με παθητική μεταφορά;

γ) 50% με ενεργητική-50% με παθητική;

δ) 30% με παθητική -70% με ενεργητική;

ε) 70% με παθητική-30% με ενεργητική;

4. Το μεγαλύτερο ποσοστό του Mg^{2+} επαναρροφάται:

α) Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;

β) Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle;

γ) Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο;

δ) Στο αθροιστικό σωληνάριο;

5. Η επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle εξαρτάται από:

α) Την κλίση του ηλεκτροχημικού δυναμικού;

β) Την αντλία Na^{+}-Mg^{2+};

γ) Την αντλία Na^{+}-$2Cl^{-}$-K^{+};

δ) Την αντλία Na^{-}-K^{+}-ΑΤΡάση;

6. Η επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο πραγματοποιείται:

α) Με παθητική μεταφορά;

β) Με διευκολυνόμενη μεταφορά;

γ) Με ενεργητική μεταφορά;

δ) Με παθητική και ενεργητική μεταφορά;

Απαντήσεις

1. γ
2. γ
3. β
4. β
5. α
6. γ

Η σημασία του μαγνησίου στην ομοιόσταση των ηλεκτρολυτών

Φράγκου Ελένη
Νεφρολόγος,
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ),
Συνεργάτης Νεφρολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α «Γ. Γεννηματάς»

Κύρια σημεία

- Ο νεφρός επαναρροφά το 95-98% του διηθούμενου Mg^{2+}

- Οι διαταραχές στο ισοζύγιο Mg^{2+} συχνά συνοδεύονται και από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία και λιγότερο συχνά, με υπονατριαιμία και υποφωσφαταιμία

- Η ένδεια Mg^{2+} μειώνει τη δραστικότητα της Na^+-K^+-ATPάσης και τη δραστικότητα της αδενυλικής κυκλάσης

- Οι χαμηλές ενδοκυττάριες συγκεντρώσεις Mg^{2+} στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, στον άπω νεφρώνα και στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο αυξάνουν το αριθμό των «ανοικτών» καναλιών K^+ ROMK

- Η χρόνια υπομαγνησιαιμία μειώνει την έκκριση της PTH, προκαλεί αντίσταση στη δράση της PTH στα οστά και αντίσταση των τελικών οργάνων στη δράση της καλσιτριόλης

1. Εισαγωγή

Το μαγνήσιο (Mg^{2+}) είναι το δεύτερο σε συχνότητα ενδοκυττάριο κατιόν και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε βιολογικές διεργασίες αφού, ως συμπαράγοντας, συμμετέχει σε ενζυμικές αντιδράσεις, στον κυτταρικό μεταβολισμό, στη μεταγραφή του DNA, στη μετάφραση των πρωτεϊνών, στα κυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια, στην οστική δημιουργία και στη νευρομυϊκή σταθερότητα[1-4].

Στον οργανισμό, το 99% του Mg^{2+} απαντάται στον ενδοκυττάριο χώρο, με το 85% του Mg^{2+} κατανεμημένο στα οστά και το 14% στους μύες και τα μαλακά μόρια. Περίπου το 1% του ολικού Mg^{2+} απαντάται στον εξωκυττάριο χώρο, όπου το 30% είναι συζευγμένο με πρωτεΐνες. Η απορρόφηση του προσλαμβανόμενου με τη δίαιτα Mg^{2+} γίνεται κυρίως στο λεπτό έντερο

και πολύ λιγότερο στο παχύ. Η συμβολή των οστών στην ομοιοστασία του Mg^{2+} δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Το ελεύθερο, μη συζευγμένο στις πρωτεΐνες, κλάσμα Mg^{2+} διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα και ο νεφρός, που επαναρροφά το 95-98% του διηθούμενου Mg^{2+}, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της συγκέντρωσης του Mg^{2+} στο πλάσμα στα φυσιολογικά επίπεδα[4-6]. Σκοπός του κεφαλαίου είναι να εξηγήσει τη σημασία που έχει το Mg^{2+} στην ομοιοστασία των άλλων ηλεκτρολυτών.

2. Ρύθμιση της ομοιοστασίας του Mg^{2+}

Η ομοιοστασία του Mg^{2+} στον άνθρωπο εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ πρόσληψης από το έντερο και αποβολής από το νεφρό. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, η μειωμένη πρόσληψη Mg^{2+} εξισορροπείται από την αυξημένη εντερική απορρόφηση και τη μειωμένη νεφρική αποβολή.

2.1. Απορρόφηση Mg^{2+} από το έντερο

Η απορρόφηση του προσλαμβανόμενου με τη δίαιτα Mg^{2+} γίνεται κυρίως στο λεπτό έντερο και πολύ λιγότερο στο παχύ, με 2 διαφορετικά μονοπάτια. Σε χαμηλές ενδοαυλικές συγκεντρώσεις, το Mg^{2+} απορροφάται κυρίως ενεργητικά και διακυττάρια, διαμέσου του καναλιού TRPM6 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily M, member 6) που βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια του εντέρου. Η μετακίνηση αυτή του Mg^{2+} υπόκειται σε προοδευτικά μειωμένη ικανότητα μετακίνησης διαμέσου του καναλιού, εξαιτίας κορεσμού. Σε αυξημένες ενδοαυλικές συγκεντρώσεις, το Mg^{2+} απορροφάται παθητικά, παρακυττάρια, χωρίς ο τρόπος αυτός μετακίνησης να εξαρτάται από τον κορεσμό. Η έξοδος του Mg^{2+} από τη βασικοπλάγια επιφάνεια του εντερικού κυττάρου, πιθανά, γίνεται διαμέσου ανταλλαγέα Na^{+}-Mg^{2+}[5,7].

2.2. Επαναρρόφηση Mg^{2+} στο νεφρό

Το μη συνδεμένο κλάσμα Mg^{2+} διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα. Σε αντίθεση με τους υπόλοιπους ηλεκτρολύτες, μόνο το 10-20% του διηθούμενου Mg^{2+} επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο. Το 65-75% του διηθούμενου Mg^{2+} επαναρροφάται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle

και περίπου το 10% επαναρροφάται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η περίσσεια του Mg^{2+}, η οποία αποτελεί το 3-5% του διηθούμενου Mg^{2+}, αποβάλλεται με τα ούρα. Σε καταστάσεις ένδειας Mg^{2+}, η κλασματική του απέκκριση μειώνεται, ώστε το Mg^{2+} να επανέρχεται στη φυσιολογική του τιμή[1,4,5].

Στο εγγύς σωληνάριο, η επαναρρόφηση του Mg^{2+} γίνεται με παθητική μεταφορά. Η επαναρρόφηση του ύδατος κατά μήκος του εγγύς σωληναρίου αυξάνει τη συγκέντρωση του Mg^{2+} στον αυλό οπότε, εξαιτίας διαφοράς συγκέντρωσης, το Mg^{2+} επαναρροφάται παρακυττάρια.

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (TALH), στην αυλική επιφάνεια, υπάρχει ο συμμεταφορέας Na^+-$2Cl^-$-K^+ (NKCC2) και το κανάλι K^+ (Renal Outer Medulary Potassium Channel, ROMK). Στη βασικοπλάγια επιφάνεια υπάρχει η ηλεκτρογενής αντλία Na^+-K^+-ATPάση και ο υποδοχέας αίσθησης ασβεστίου (CaR). Τα κύτταρα του THAL, όπως και όλα τα επιθηλιακά κύτταρα, ενώνονται μεταξύ τους με χασματικές ή αποφρακτικές συνδέσεις (tight junctions) οι οποίες λειτουργούν ως παρακυττάριος φραγμός. Οι χασματικές συνδέσεις αποτελούνται από 3 ομάδες πρωτεϊνών με την πρώτη ομάδα (η οποία αποτελείται από τις πρωτεΐνες claudin, occluding και JAM) να παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, εξαιτίας της συμμετοχής της στη ρύθμιση της παρακυττάριας μετακίνησης ουσιών[8]. Πρωταρχικό βήμα στην επαναρρόφηση ουσιών στο THAL είναι η ενεργοποίηση της Na^+-K^+-ATPάσης οπότε, εξαιτίας διαφοράς συγκέντρωσης Na^+ που προκαλεί μεταξύ ενδοκυττάριου και ενδοαυλικού χώρου, το Na^+ εισέρχεται στο κύτταρο διαμέσου του NKCC2 συμμεταφορέα. Το K^+ ανακυκλώνεται και εξέρχεται του κυττάρου διαμέσου του καναλιού ROMK στην αυλική επιφάνεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία θετικά φορτισμένου σωληναριακού αυλού οπότε, εξαιτίας διαφοράς δυναμικού και για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ισορροπία, τα θετικά φορτισμένα ιόντα Na^+, Mg^{2+} και Ca^{2+} επαναρροφώνται παθητικά, παρακυττάρια διαμέσου των χασματικών συνδέσεων[1,2,4,5]. Επίσης, η σύνδεση του εξωκυττάριου Mg^{2+} (όπως και του Ca^{2+}) στον CaR στη βασικοπλάγια επιφάνεια του THAL οδηγεί, διαμέσου ενεργοποίησης των ενδοκυττάριων σηματοδοτικών μονοπατιών της αδενυλικής κυκλάσης και της φωσφολιπάσης A2, στην καταστολή της δραστικότητας τόσο του NKCC2 καναλιού, όσο και του ROMK. Η μείωση της διαφοράς δυναμικού μεταξύ του αυλού και του κυττάρου οδηγεί σε μειωμένη παρακυττάρια επαναρρόφηση τόσο του Ca^{2+} όσο και του Mg^{2+}[9].

Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο αποτελεί τον τελικό ρυθμιστή της αποβολής Mg^{2+} αφού, το Mg^{2+} δεν επαναρροφάται μετά το σημείο αυτό του νεφρώνα. Αποτελεί το μόνο σημείο του νεφρώνα όπου η επαναρρόφηση του Mg^{2+} γίνεται ενεργητικά[4,5]. Στην αυλική επιφάνεια υπάρχει ο συμμεταφορέας Na^{+}-Cl^{-} (NCC), το κανάλι TRPM6 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily M, member 6 που συμμετέχει στην επαναρρόφηση Mg^{2+}), το κανάλι TRPV5 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily V, member 5 που συμμετέχει στην επαναρρόφηση Ca^{2+}) και το κανάλι K^{+} ROMK. Στη βασικοπλάγια επιφάνεια υπάρχει η αντλία Na^{+}-K^{+}-ΑΤΡάση, το κανάλι K^{+} ROMK, ο υποδοχέας αίσθησης Ca^{2+} (CaR) και πιθανά, ένας ανταλλάκτης Na^{+}-Mg^{2+} και μία Mg^{2+}-ΑΤΡάση. Εξαιτίας διαφοράς δυναμικού μεταξύ σωληναριακού χώρου και επιθηλιακού κυττάρου, το Mg^{2+} εισέρχεται στο κύτταρο διαμέσου του TRPM6 που συνεντοπίζεται με το κανάλι NCC. Η σωστή λειτουργία του καναλιού NCC είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική μετακίνηση του Mg^{2+}. Η έξοδος του Mg^{2+} από το κύτταρο γίνεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια διαμέσου, πιθανά, του ανταλλάκτη Na^{+}-Mg^{2+} και της Mg^{2+}-ΑΤΡάσης[3-5,10,11].

Καμία ορμόνη δεν έχει αποδειχθεί να εμπλέκεται στη ρύθμιση της επαναρρόφησης του Mg^{2+}. Η PTH, η καλσιτονίνη, η γλυκαγόνη και άλλα μόρια τροποποιούν τη μεταφορά του Mg^{2+} στο THAL διαμέσου αδενυλικής κυκλάσης, εξαιτίας αύξησης του θετικά φορτισμένου σωληναριακού χώρου και της αύξησης της παρακυττάριας διαβατότητας[12].

Οι διαταραχές στο ισοζύγιο Mg^{2+} συχνά συνοδεύονται και από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Κυρίως η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με υποκαλιαιμία και μάλιστα ανθεκτική στη διόρθωση με K^{+}, υπασβεστιαιμία και λιγότερο συχνά υπονατριαιμία και υποφωσφαταιμία. Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και αλκοολικοί συχνά παρουσιάζουν ταυτόχρονα με την υπομαγνησιαιμία και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές[13-15]. Η υπερμαγνησιαιμία σχετίζεται με υπερασβεστιαιμία.

3. Η σημασία του Mg^{2+} στην ομοιοστασία του K^{+}

Η υποκαλιαιμία παρατηρείται στο 40-60% των ασθενών με υπομαγνησιαιμία, ενώ, το 60% των ασθενών με υποκαλιαιμία παρουσιάζει ταυτόχρονα υπομαγνησιαιμία[16]. Μία εξήγηση για τη συνύπαρξη αυτών των δύο ηλεκτρολυτικών διαταραχών είναι ότι τα αίτια που τις προκαλούν είναι τα ίδια.

Κλινικά, η συνύπαρξη υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά διουρητικά, σε αλκοολικούς, σε ασθενείς με διάρροιες και σε ασθενείς με κληρονομούμενες ή επίκτητες διαταραχές της σωληναριακής λειτουργίας. Η έλλειψη Mg^{2+} επιδεινώνει την υποκαλιαιμία, η οποία, στην περίπτωση αυτή, είναι ανθεκτική στη θεραπεία με K^+. Ο ακριβής μηχανισμός της υποκαλιαιμίας στην ανεπάρκεια Mg^{2+} δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως[14,16,17].

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι, η μειωμένη δραστικότητα της Na^+-K^+-ATPάσης που προκαλείται από την ένδεια Mg^{2+} οδηγεί σε αύξηση της αποβολής K^+. Η έλλειψη Mg^{2+} καταστέλλει τη δραστικότητα της Na^+-K^+-ATPάσης, οπότε μειώνεται η είσοδος K^+ στα κύτταρα. Ο συνδυασμός της μειωμένης εισόδου K^+ στα κύτταρα και της αυξημένης απώλειας K^+ από τον γαστρεντερικό σωλήνα ή με τα ούρα, οδηγεί στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας[17,18].

Όπως προαναφέρθηκε, στο THAL, στο τελικό τμήμα του άπω νεφρώνα και στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο το K^+ εξέρχεται του κυττάρου διαμέσου του καναλιού ROMK της αυλικής επιφάνειας. Το κανάλι ROMK ανήκει στα κανάλια K^+ με ροή προς το εσωτερικό του κυττάρου (inward-rectifying) και ενεργοποιείται από το ενδοκυττάριο ATP. Ροή K^+ προς το εσωτερικό του κυττάρου (inward rectification) σημαίνει ότι η είσοδος των ιόντων K^+ προς το κύτταρο διαμέσου των καναλιών ROMK είναι πιο εύκολη απ' ότι η έξοδος. Σε συγκεκριμένες, όμως, ενδοκυττάριες συγκεντρώσεις Mg^{2+}, το ενδοκυττάριο Mg^{2+} ενώνεται στο κανάλι ROMK, μπλοκάρει τον πόρο του καναλιού εκ των έσω και έτσι, μειώνει την έξοδο του K^+ από το κύτταρο. Η συγκέντρωση του ενδοκυττάριου Mg^{2+} που απαιτείται για την αναστολή του ROMK εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης, αλλά και από την εξωκυττάρια συγκέντρωση K^+.

Στο THAL, το Na^+ εισέρχεται από τον αυλό στο κύτταρο διαμέσου του συμμεταφορέα NKCC2 και το K^+ ανακυκλώνεται και εξέρχεται διαμέσου του καναλιού ROMK δημιουργώντας θετικά φορτισμένο τον σωληναριακό αυλό. Στον άπω νεφρώνα, η είσοδος του Na^+ στο κύτταρο διαμέσου του καναλιού Na^+ (ENaC) εκπολώνει την αυλική μεμβράνη και η προς τα έσω ροή K^+ δε συμβαίνει ποτέ, αφού το δυναμικό της μεμβράνης δε γίνεται ποτέ πιό αρνητικό από το δυναμικό ισορροπίας. Επομένως, κυρίως στον άπω νεφρώνα, η ενδοκυττάρια συγκέντρωση Mg^{2+} αποτελεί τον ρυθμιστή της έκκρισης K^+ διαμέσου του καναλιού ROMK και οι αλλαγές της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Mg^{2+} θα επηρεάσουν σημαντικά την έκκριση K^+.

Στο κυτταρόπλασμα, τα Mg^{2+} δημιουργούν συμπλέγματα κυρίως με το ATP και λιγότερο με άλλα νουκλεοτίδια και ένζυμα και μόνο το 5% περίπου του Mg^{2+} είναι ελεύθερο. Η ανταλλαγή του Mg^{2+} μεταξύ των διαφόρων ιστών και του πλάσματος ποικίλλει. Στο νεφρό και στην καρδιά, 100% του ενδοκυττάριου Mg^{2+} μπορεί να ανταλλαγεί με το πλάσμα μέσα σε 3-4 ώρες. Παρά το ότι η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ελεύθερου Mg^{2+} στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα δεν έχει μετρηθεί σε καταστάσεις έλλειψης Mg^{2+}, υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το ενδοκυττάριο Mg^{2+} στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα μειώνεται στην έλλειψη Mg^{2+}. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις Mg^{2+} στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του THAL, του άπω νεφρώνα και του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου, μειώνουν τη δραστικότητα του ATP, λιγότερο Mg^{2+} μπλοκάρει τον πόρο των καναλιών ROMK και έτσι, παρατηρείται αύξηση του αριθμού των «ανοικτών» καναλιών ROMK, με επακόλουθο την έκκριση K^+ στον αυλό[14,17-21].

Παράδειγμα 1: Λήψη Φουροσεμίδης, σύνδρομο Bartter: Η φουροσεμίδη ανταγωνίζεται το Cl^- στη θέση πρόσδεσής του στο συμμεταφορέα NKCC2 της αγκύλης του Henle. Μειώνεται η επαναρρόφηση NaCl, μειώνεται το θετικά φορτισμένο δυναμικό του αυλού, οπότε μειώνεται η παθητική επαναρρόφηση Mg^{2+} και Ca^{2+}. Η αυξημένη άπω σωληναριακή ροή του NaCl αλλά και ο επακόλουθος υπεραλδοστερονισμός οδηγούν σε αύξηση της έκκρισης του K^+.

Στην περίπτωση αυτή, όπως και στο σύνδρομο Bartter τύπου I που προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου του συμμεταφορέα NKCC2, η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία έχουν κοινό αιτιολογικό παράγοντα, τη διαταραχή της λειτουργίας του συμμεταφορέα NKCC2. Παρόλα αυτά, βρέθηκε ότι η χορήγηση Mg^{2+} σε ασθενείς με σύνδρομο Bartter και η χορήγηση Mg^{2+} σε ασθενείς με υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία από διουρητικά, μειώνει την αποβολή K^+ στα ούρα αφού το Mg^{2+} μειώνει την έκκριση K^+ στον άπω νεφρώνα[17].

4. Η σημασία του Mg^{2+} στην ομοιοστασία του Ca^{2+}

Το συχνότερο εύρημα της σοβαρής υπομαγνησιαιμίας είναι η υπασβεστιαιμία. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι το 12% των ασθενών με υπομαγνησιαιμία παρουσιάζουν Ca^{2+}<8 mg/dl ενώ, ενώ το 51,5% των ασθενών που

λάμβαναν συμπληρώματα διατροφής είχαν διορθωμένο Ca^{2+}<9 mg/dl σε τιμή Mg^{2+}<1,5 mg/dl[2].

Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι, η οξεία μείωση της συγκέντρωσης του εξωκυττάριου Mg^{2+} οδήγησε στην ενεργοποίηση της έκκρισης της παραθορμόνης (PTH) χωρίς να παρατηρηθούν αλλαγές στη συγκέντρωση Ca^{2+}. Όμως, σε χρόνια υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαιμία, οι ασθενείς έχουν PTH, είτε φυσιολογική, είτε χαμηλή, εύρημα συμβατό με χαμηλή για τα επίπεδα Ca^{2+} έκκριση PTH. Η αδυναμία της PTH να αυξηθεί σε απάντηση στην υπασβεστιαιμία φαίνεται ότι προκαλείται από την μειωμένη έκκριση της PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες και όχι από την μειωμένη βιοσύνθεσής της. Η απελευθέρωση PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες εξαρτάται από το κυτταρικό σηματοδοτικό μονοπάτι του cAMP και το Mg^{2+} είναι απαραίτητο για τη σωστή ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης. Η χρόνια έλλειψη Mg^{2+} καταστέλλει τη δραστικότητα της αδενυλικής κυκλάσης, μειώνεται η παραγωγή cAMP και έτσι, μειώνεται η έκκριση της PTH. Η χαμηλή για τα επίπεδα Ca^{2+} έκκριση PTH επιβεβαιώνεται και από τη διαπίστωση ότι η παρεντερική χορήγηση Mg^{2+} οδηγεί σε ταχεία αύξηση των επιπέδων της PTH στο πλάσμα[15 22,23].

Επιπρόσθετα της διαταραχής στην έκκριση της PTH, η υπομαγνησιαιμία μειώνει την ετεροϊοντική ανταλλαγή μεταξύ οστού και εξωκυττάριου υγρού και άρα την κινητοποίηση Ca^{2+}. Αυτό οφείλεται σε αντίσταση των οστών στη δράση της PTH. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι, σε συγκεντρώσεις χαμηλού Mg^{2+} η πρόσδεση της PTH στον υποδοχέα της ήταν μειωμένη. Πειράματα σε οστά σκύλων που βρίσκονταν σε δίαιτα χαμηλή σε Mg^{2+} έδειξαν ότι, η πρόσδεση PTH αλλά και η παραγωγή cAMP κατά μήκος των οστών είναι μειωμένες. Η υπομαγνησιαιμία μειώνει τη δραστικότητα της αδενυλικής κυκλάσης, μειώνει την παραγωγή του cAMP αλλά και την πρόσδεση της PTH στον υποδοχέα της στο οστό. Η ιστολογική εξέταση των οστών των ζώων αυτών έδειξε εικόνα αδυναμικής οστικής νόσου και οι δομικές αλλαγές των οστών αλλά και οι αλλαγές στη μικροκυκλοφορία τους πιθανά προκαλούν μειωμένη πρόσδεση PTH αλλά και μειωμένη απάντηση στο cAMP[22,23].

Η υπασβεστιαιμία στην υπομαγνησιαιμία συχνά συνοδεύεται με χαμηλά επίπεδα καλσιτριόλης στο πλάσμα και τα χαμηλά επίπεδα καλσιτριόλης μειώνουν τα επίπεδα Ca^{2+}. Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος ο μηχανισμός μείωσης της καλσιτριόλης στην έλλειψη Mg^{2+} αλλά, πιθανά, οφείλεται στη

μειωμένη έκκριση της PTH, στη μειωμένη μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, στην αντίσταση των νεφρών στη δράση της PTH και στην αντίσταση των τελικών οργάνων στη δράση της καλσιτριόλης[24,25].

Όπως και στην υποκαλιαιμία, η συνύπαρξη υπομαγνησιαιμίας και υπασβεστιαιμίας συχνά συμβαίνει σε έδαφος αλκοολισμού και διαρροϊκού συνδρόμου. Στις περιπτώσεις αυτές, η σήψη, η υποαλβουμιναιμία, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και όχι απαραίτητα η χαμηλή ιστική συγκέντρωση Mg^{2+} προκαλούν υπασβεστιαιμία[26].

Είναι γνωστό ότι η έγχυση Mg^{2+} σε ζωικά μοντέλα και σε εγκυμονούσες γυναίκες για αντιμετώπιση της προεκλαμψίας οδηγεί σε αυξημένη αποβολή Ca^{2+} στα ούρα. Οι Bonny και συν.[27] ανέλυσαν δεδομένα από 17 κλινικές μελέτες και διαπίστωσαν ότι η αλλαγή της αποβολής Ca^{2+} στα ούρα είναι ανάλογη της αλλαγής της αποβολής Mg^{2+} στα ούρα. Για να μελετήσουν το μηχανισμό που ευθύνεται για τα ευρήματα αυτά, χορήγησαν Mg^{2+} σε ποντικούς και διαπίστωσαν ότι η έγχυση Mg^{2+} αυξάνει σημαντικά την αποβολή του Ca^{2+} ανεξάρτητα από τη δράση της PTH. Η υψηλή συγκέντρωση Mg^{2+} στον αυλό του THAL ανταγωνίζεται το Ca^{2+} στην παρακυττάρια επαναρρόφηση. Η χορήγηση φουροσεμίδης και άρα η αναστολή της επαναρρόφησης Ca^{2+} στο THAL δεν τροποποίησε την αύξηση της αποβολής Ca^{2+}. Διαπιστώνεται, επομένως, ότι η ασβεστιουρία που προκαλεί το Mg^{2+} προκαλείται στο επίπεδο του άπω νεφρώνα και όχι στο επίπεδο του THAL (δες Παράδειγμα 1). Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο, το Ca^{2+} επαναρροφάται διακυττάρια διαμέσου του καναλιού TRPV5 της αυλικής επιφάνειας και εξέρχεται του κυττάρου από την βασικοπλάγια επιφάνεια διαμέσου του ανταλλάκτη Na^{+}-Ca^{2+} και της αντλίας Ca^{2+}-ATPάσης. Η αύξηση της συγκέντρωσης Mg^{2+} στο σωληναριακό χώρο στον άπω νεφρώνα καταστέλλει την πρόσληψη Ca^{2+} διαμέσου του καναλιού TRPV5[27].

Παράδειγμα 2: Υπομαγνησιαιμία με δευτεροπαθή υπασβεστιαιμία (HSH): Η HSH είναι μία αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος, η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί το κανάλι TRPM6. Το κανάλι TRPM6 εκφράζεται κατά μήκος όλου του λεπτού εντέρου και λιγότερο στο παχύ αλλά εκφράζεται και στον άπω νεφρώνα.

Οι μεταλλάξεις του TRPM6 οδηγούν σε διαταραχή της διακυττάριας

απορρόφησης του Mg^{2+} από το έντερο, η οποία συμβαίνει μόνο παρακυττάρια, αλλά και σε διαταραχή της επαναρρόφησής του διαμέσου του TRPM6 καναλιού στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαιμία, οι οποίες εκδηλώνονται από τη νεογνική ηλικία.

Η υπασβεστιαιμία είναι δευτεροπαθής και οφείλεται στη μειωμένη έκκριση της PTH εξαιτίας καταστολής της δραστικότητας της αδενυλικής κυκλάσης, στη μειωμένη κινητοποίηση του Ca^{2+} από τα οστά εξαιτίας αντίστασης της δράσης της PTH σ' αυτά και λόγω αντίστασης των τελικών οργάνων στη δράση της καλσιτριόλης[4,5,10,29].

Παράδειγμα 3: Οικογενής υπομαγνησιαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση (FHHNC): Είναι μία αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την κλαουδίνη-16 ή την κλαουδίνη-19 που αποτελούν πρωτεΐνες των χασματικών συνδέσεων των επιθηλιακών κυττάρων του THAL. Οι μεταλλάξεις αυτές προκαλούν διαταραχή της διαβατότητας της παρακυττάριας οδού των θετικά φορτισμένων ιόντων και αυτό οδηγεί σε μειωμένη επαναρρόφηση Mg^{2+} και Ca^{2+}. Η διαταραχή της επαναρρόφησης Ca^{2+} στην περίπτωση αυτή οφείλεται στο ίδιο αίτιο που προκαλεί τη μαγνησιουρία[4,5,7,8,29-31].

Παράδειγμα 4: Λήψη θειαζιδικών διουρητικών, σύνδρομο Gitelman: Τα θειαζιδικά διουρητικά ανταγωνίζονται το Cl^- στη θέση πρόσδεσής του στο συμμεταφορέα NCC στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η μειωμένη επαναρρόφηση NaCl οδηγεί σε μείωση του όγκου και σε δευτεροπαθή ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οπότε, εξαιτίας αυξημένης έκκρισης K^+, παρατηρείται υποκαλιαιμία. Η μετακίνηση του Mg^{2+} διαμέσου του καναλιού TRPM6 εξαρτάται από τη φυσιολογική λειτουργία του συμμεταφορέα NCC. Επομένως, παρατηρείται μειωμένη επαναρρόφηση Mg^{2+} και μαγνησιουρία. Εξαιτίας της υπογκαιμίας, αυξάνεται η επαναρρόφηση Ca^{2+} από το εγγύς σωληνάριο, αλλά και εξαιτίας αυξημένης συγκέντρωσης Mg^{2+} στο σωληναριακό χώρο στον άπω νεφρώνα, καταστέλλεται η πρόσληψη Ca^{2+} διαμέσου του καναλιού TRPV5. Η μέτρηση της διασωληναριακής κλίσης K^+ (TTKG) μετά την έγχυση Mg^{2+} σε ασθενείς με σύνδρομο Gitelman, που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο του συμμεταφορέα NCC, έδειξε ότι το Mg^{2+} μειώνει την έκκριση K^+ στον άπω νεφρώνα[17].

5. Η σημασία του Mg^{2+} στην ομοιοστασία του Na^{+} και του φωσφόρου

Στη μελέτη των Wang και συν.[28], η οποία περιέλαβε 1000 περίπου ασθενείς, η υπονατριαιμία παρατηρήθηκε στο 29% των ασθενών με υπομαγνησιαιμία. Στη μελέτη των Milionis και συν.[15], το 6,67% των ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και υπομαγνησιαιμία εμφάνιζαν υπονατριαιμία. Οι κλινικές μελέτες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν αν η υπομαγνησιαιμία που παρατηρείται είναι αίτιο ή αποτέλεσμα των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και των αιτίων που τις προκαλούν. Η ένδεια Mg^{2+}, όπως προαναφέρθηκε, οδηγεί σε μείωση της δραστικότητας της Na^{+}-K^{+}-ATPάσης. Υπάρχουν μελέτες, σε πειραματικά μοντέλα αλλά και στον άνθρωπο, που έδειξαν ενδοκυττάρια συσσώρευση Na^{+} σε συνθήκες έλλειψης Mg^{2+}. Η χορήγηση Mg^{2+} διορθώνει την υπονατριαιμία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια πιθανά εξαιτίας μετακίνησης του ενδοκυττάριου Na^{+} στον εξωκυττάριο χώρο εξαιτίας της διόρθωσης της δραστικότητας της αντλίας Na^{+}-K^{+}-ATPάσης[14].

Στη μελέτη των Wang και συν.[27], η υποφωσφαταιμία παρατηρήθηκε στο 22% των ασθενών με υπομαγνησιαιμία. Στη μελέτη των Milionis και συνεργατών[15], το 26,67% των ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και υπομαγνησιαιμία εμφάνιζαν υποφωσφαταιμία. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι η συνεχιζόμενη ένδεια Mg^{2+} συνοδεύεται από φωσφατουρία και ορισμένες φορές από υποφωσφαταιμία[2,14].

6. Συμπεράσματα

Το Mg^{2+} είναι το δεύτερο σε συχνότητα ενδοκυττάριο κατιόν και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε βιολογικές διεργασίες. Η απορρόφηση του προσλαμβανόμενου με τη δίαιτα Mg^{2+} γίνεται κυρίως στο λεπτό έντερο και πολύ λιγότερο στο παχύ. Ο νεφρός επαναρροφά το 95-98% του διηθούμενου Mg^{2+}.

Οι διαταραχές στο ισοζύγιο Mg^{2+} συχνά συνοδεύονται και από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Κυρίως η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με υποκαλιαιμία και μάλιστα ανθεκτική στη διόρθωση με K^{+}, υπασβεστιαιμία και λιγότερο συχνά υπονατριαιμία και υποφωσφαταιμία.

Η υποκαλιαιμία παρατηρείται στο 40-60% των ασθενών με υπομαγνη-

σιαιμία, ενώ, το 60% των ασθενών με υποκαλιαιμία παρουσιάζουν ταυτόχρονα υπομαγνησιαιμία. Μία εξήγηση για τη συνύπαρξη αυτών των δύο ηλεκτρολυτικών διαταραχών είναι ότι τα αίτια που τις προκαλούν είναι τα ίδια, για παράδειγμα λήψη διουρητικών και αλκοολισμός. Η υπομαγνησιαιμία μειώνει τη δραστικότητα της Na^+-K^+-ATPάσης. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις Mg^{2+} στο κυτταρόπλασμα αυξάνουν τον αριθμό των «ανοικτών» καναλιών ROMK με επακόλουθο την έκκριση K^+ στον αυλό. Η χορήγηση Mg^{2+} μειώνει την έκκριση K^+ στον άπω νεφρώνα.

Το συχνότερο εύρημα της σοβαρής υπομαγνησιαιμίας είναι η υπασβεστιαιμία. Η χρόνια υπομαγνησιαιμία μειώνει την έκκριση της PTH, προκαλεί αντίσταση στη δράση της στα οστά και αντίσταση των τελικών οργάνων στη δράση της καλσιτριόλης.

Η υπομαγνησιαιμία συσχετίζεται λιγότερο συχνά με υπονατριαιμία και υποφωσφαταιμία.

7. Βιβλιογραφία

1. Satoh JI, Romero MF. Mg^{2+} transport in the kidney. Biometals 2002; 15: 285-295.
2. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. Rev Endocr Metab Disord 2003; 4: 195-206.
3. Glaudemans B, Knoers N, et al. New molecular players facilitating Mg^{2+} reabsorption in the distal convoluted tubule. Kidney Int 2010; 77: 17-22
4. San-Cristobal P, Dimke H, et al. Novel molecular pathways in renal Mg^{2+} transport: a guided tour along the nephron. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19: 456-462.
5. Konrad M, Schlingmann K, et al. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. Am J Physiol Renal Physiol 2004; 286: F599-F605.
6. Dimke H, Hoenderop JG, et al. Hereditary tubular transport disorders: implications for renal handling of Ca^{2+} and Mg^{2+}.Clin Sci (Lond) 2010; 118: 1-18.
7. Schlingmann KP, Waldegger S, et al. TRPM6 and TRPM7-Gatekeepers of human magnesium metabolism. Biochim Biophys Acta 2007; 1772: 813-821.

8. Li J, Ananthapanyasut W, et al. Claudins in renal physiology and disease. Pediatr Nephrol 2011; 26: 2133-2142.

9. Hebert SC, Brown EM, et al. Role of the Ca^{2+}-sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. J Exper Biol 1997; 200: 295-302.

10. Xi Q, Hoenderop JGJ, et al. Regulation of magnesium reabsorption in the DCT. Eur J Physiol 2009; 458: 89-98.

11. Dietrich A, Chubanov V, et al. Renal TRPathies. JASN 2010; 21: 736-744.

12. de Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. Physiol Rev 1994; 74: 305-322.

13. Wu J, Carter A. Magnesium: the forgotten electrolyte. Aust Prescr 2007; 30: 102-105,

14. Whang R, Whang DD, et al. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. Arch Intern Med 1992; 152: 40-45,

15. Milionis HJ, Alexandrides GE, et al. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalitiew in patients with congestive heart failure. Eur J Heart Failure 2002; 4: 167-173,

16. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. JAMA 1990; 263: 3063-3063,

17. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. JASN 2007; 18: 2649-2652,

18. Whang R, Welt LA. Observations in experimental magnesium depletion. J Clin Invest 1963; 42: 305-313.

19. Nichols CG, Ho K, et al. Mg^{2+}-dependent inward rectification of ROMK1 potassium channels expressed in Xenopus oocytes. J Physiol 1994; 476.3: 399-409.

20. Yang L, Frindt G, et al. Magnesium modulates ROMK channel-mediated potassium secretion. JASN 2010; 21: 2109.

21. Rodan AR, Cheng CJ, et al. Recent advances in distal tubular potassium handling. Am J Physiol Renal Physiol 2011; 300: F821-827.

22. Freitag JJ, Martin KJ, et al. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. J Clin Invest 1979; 64: 1238-1244.

23. Yamamoto M, Yamaguchi T, et al. Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal

tubules to parathyroid hormone. J Bone Miner Metab 2011; 29: 752-755.

24. Shah BR, Santucci K, et al. Magnesium deficiency as a cause of hypocalcemia in the CHARGE association. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148: 486-489.

25. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev 2003; 24: 47-66.

26. Ryzen E, Elbaum N, et al. Parenteral magnesium tolerance testing in the evaluation of magnesium deficiency. Magnesium 1985; 4: 137.

27. Bonny O, Rubin A, et al. Mechanism of urinary calcium regulation by urinary magnesium and pH. JASN 2008; 19: 1530.

28. Whang R, Oiei TO, et al. Predictors of clinical hypomagnesemia. Arch Intern Med 1984; 144: 1794-1796.

29. Cole DEC, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. JASN 2000; 11: 1937-1947.

30. Hou J, Goodenough DA. Claudin-16 and claudin-19 function in the thick ascending limb. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19: 483-488.

31. Gunzel D, Yu ASL. Function and regulation of claudins in the thick ascending limb of Henle. Pflugers Arch 2009; 458: 77-88.

Ερωτήσεις

1. Το μεγαλύτερο ποσοστό επαναρρόφησης Mg^{2+} γίνεται στο:

α) Εγγύς σωληνάριο;

β) Παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle;

γ) Άπω εσπειραμένο σωληνάριο;

δ) Αθροιστικό σωληνάριο;

2. Η υπομαγνησιαιμία συχνότερα συνοδεύεται από:

α) Υποκαλιαιμία και/ή υπασβεστιαιμία;

β) Υπονατριαιμία;

γ) Υποφωσφαταιμία;

δ) Μεταβολική οξέωση;

3. Η χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση Mg^{2+} προκαλεί:

α) Αύξηση της δραστικότητας της Na^+/K^+/ATPάσης;

β) Αύξηση του αριθμού των ανοικτών καναλιών K^+ ROMK της αυλικής επιφάνειας;

γ) Μειωση της έκκρισης K^+ στο σωληναριακό αυλό;

δ) Αύξηση της εισόδου του Na^+ κατά μήκος του συμμεταφορέα $Na^+/K^+/2Cl^-$ στην αγκύλη του Henle;

4. Η χρόνια υπομαγνησιαιμία:

α) Μειώνει την βιοσύνθεση της PTH;

β) Μειώνει την έκκριση της PTH;

γ) Προκαλεί αντίσταση στη δράση της PTH;

δ) α+γ;

ε) β+γ;

5. Η χρόνια υπομαγνησιαιμία:

α) Αυξάνει τη δραστικότητα της αδενυλικής κυκλάσης;

β) Μειώνει το cAMP και μειώνει την έκκριση της PTH;

γ) Αυξάνει το cAMP και αυξάνει την έκκριση της PTH;

δ) α+γ;

Απαντήσεις

1. β
2. α
3. β
4. ε
5. β

Υπομαγνησιαιμία

Σαμπάνης Π. Νικόλαος
Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄ Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας

Κύρια σημεία

- Τα επίπεδα του Mg^{2+} στον ορό είναι αρκετά σταθερά και κυμαίνονται σε στενό εύρος από 1,4-1,7 mEq/L (1,7-2,1 mg/dl ή 0,70-0,85 mmol/L)

- Ως υπομαγνησιαιμία ορίζεται η συγκέντρωση ολικού Mg^{2+} ορού κάτω από 1,0 mg /dl

- Η υπομαγνησιαιμία αν και αποτελεί κοινή ηλεκτρολυτική διαταραχή παραμένει συχνά αδιάγνωστη επειδή ο έλεγχος του Mg^{2+} δεν περιλαμβάνεται στο βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας

- Η συχνότητά της σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι 10% και σε βαριά πάσχοντες κυμαίνεται από 20-65%. Σ' αυτές τις ομάδες ασθενών η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και αποτελεί δείκτη παρουσίας και άλλων αλληλοεξαρτώμενων ηλεκτρολυτικών διαταραχών, υποκαλιαιμίας (40%), υποφωσφαταιμίας (30%) και υπασβεστιαιμίας (22-32%)

- Η συσχέτιση του μετρούμενου Mg^{2+} στο πλάσμα με τα ολικά αποθέματα Mg^{2+} στον οργανισμό είναι φτωχή. Ασθενείς με ασαφή αιτία υποκαλιαιμίας, ανεξήγητη υπασβεστιαιμία και ανθεκτικές στη συμβατική θεραπεία κοιλιακές αρρυθμίες ενδέχεται να είναι υπομαγνησιαιμικοί ή νορμομαγνησιαιμικοί με μεμονωμένη κυτταρική ένδεια Mg^{2+}

- Η υπομαγνησιαιμία είναι συνήθως επίκτητη διαταραχή της ομοιοστασίας του Mg^{2+} και οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη, διαταραχή της εντερικής του απορρόφησης, αυξημένες νεφρικές απώλειες ή ανακατανομή προς τον ενδοκυττάριο χώρο

- Τα συχνότερα αίτια υπομαγνησιαιμίας είναι η μακροχρόνια λήψη διουρητικών, ο αλκοολισμός και ο σακχαρώδης διαβήτης

- Οι διαμεμβρανικοί δίαυλοι Mg^{2+} TRPM6 και TRPM7 ρυθμίζουν την ενεργητική - διακυτταρική επαναρρόφησή του στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων του άπω εσπειραμένου σωληναρίου και χαρακτηρίζονται ως GATEKEEPERS (φύλακες των πυλών) της ομοιοστασίας του

- Η μακροχρόνια θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων αναγνωρίζεται ολοένα και συχνότερα ως αίτιο σοβαρής συμπτωματικής υπομαγνησιαιμίας που υποχωρεί με τη διακοπή της αγωγής. Η νεφρική διαχείριση του Mg^{2+} παραμένει άθικτη, ενώ διαταράσσεται η ενεργητική μεταφορά του στον εντερικό βλεννογόνο εξαιτίας υπορρύθμισης του TRPM6/7 complex

- Η στοχευμένη αντινεοπλασματική θεραπεία με cetuximab αποτελεί συχνό αίτιο υπομαγνησιαιμίας εξαιτίας αποκλεισμού του EGFR που διαταράσσει τη λειτουργία του TRPM6

- Τα γενετικά αίτια της υπομαγνησιαιμίας είναι σπάνια και η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει συμπτώματα τις δύο πρώτες 10ετίες της ζωής. Η διαλεύκανση των γονιδιακών διαταραχών στις κληρονομικές μορφές υπομαγνησιαιμίας συνέβαλε στην κατανόηση των φυσιολογικών μηχανισμών διατήρησης της ομοιοστασίας του Mg^{2+}

- Οι κυριότερες εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας αφορούν στο νευρομυϊκό και στο καρδιαγγειακό σύστημα και περιλαμβάνουν συμπτώματα αυξημένης νευρομυϊκής διεγερσιμότητας και επικίνδυνες, δυνητικά θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες

- Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με πολλές συνηθισμένες διαταραχές όπως η αθηροσκλήρυνση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το βρογχικό άσθμα, η οστεοπόρωση και η νεφρολιθίαση

- Η αντιμετώπιση της βαριάς συμπτωματικής υπομαγνησιαιμίας πρέπει να είναι άμεση, ιδιαίτερα του συνδρόμου Torsades de pointes και άλλων επικίνδυνων κοιλιακών αρρυθμιών καθώς της τετανίας ή των γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών

- Η συγκέντρωση Mg^{2+} πλάσματος αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της επαναρρόφησής του στην αγκύλη του Henle. Η απότομη αύξηση της συγκέντρωσης Mg^{2+} μετά από ενδοφλέβια χορήγηση θα καταργήσει το ομόλογο ερέθισμα κατακράτησης Mg^{2+} και το 50% της χορηγούμενης ποσότητας θα απεκκριθεί στα ούρα. Επιπρόσθετα η εξισορρόπηση Mg^{2+} μεταξύ εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου είναι βραδεία και η αναπλήρωσή του απαιτεί θεραπεία 3-7 ημερών

- Κατά την συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση $MgSO_4$ απαιτείται τακτική καταγραφή των ζωτικών σημείων και των αντανακλαστικών του ασθενούς προς αποφυγή τοξικότητας

1. Εισαγωγή

Το Mg^{2+} είναι το δεύτερο συχνότερο ενδοκυττάριο κατιόν μετά το K^+ και το τέταρτο σε αφθονία στον οργανισμό[1]. Η ολική ποσότητά του είναι 1.000 mmol (25 g), από την οποία το 60% βρίσκεται στα οστά και μόλις το 1% στον εξωκυττάριο χώρο. Η ιονισμένη μορφή του ενδοκυττάριου Mg^{2+} αντιστοιχεί στο 1-2% της ολικής του ποσότητας στον ενδοκυττάριο χώρο και η σταθερότητά της οφείλεται στη διαρκή ανακατανομή του μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου διαμερίσματος. Το 80% του ενδοκυττάριου Mg^{2+} είναι συνδεμένο με ATP και η υπόλοιπη ποσότητα σχηματίζει σύμπλοκα με ADP, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα και άλλα αρνητικά φορτισμένα ιόντα.

Διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες εξαιτίας της ικανότητας σχηματισμού χηλικών ενώσεων με σημαντικά ενδοκυττάρια μόρια, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί τον φυσικό ανταγωνιστή του Ca^{2+} στις θέσεις δέσμευσής του σε πρωτεΐνες και μεμβράνες[2].

Το Mg^{2+} διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρωτεϊνοσύνθεση, το μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων, την κυτταρική απάντηση, τη σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης και τη λειτουργία των διαύλων K^+. Έχει κεντρικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό του κυττάρου και στη λειτουργία περίπου 300 ενζυμικών αντιδράσεων. Η παρουσία του προάγει τη συνάθροιση ενζυμικών συμπλεγμάτων, όπως της δεϋδρογενάσης και εξασφαλίζει τη λειτουργία μαγνήσιο-εξαρτώμενων ενζύμων, όπως οι κινάσες Β, η K^+-Na^+-ΑΤΡάση, η Ca^{2+}-ΑΤΡάση και οι κυκλάσες[3,4].

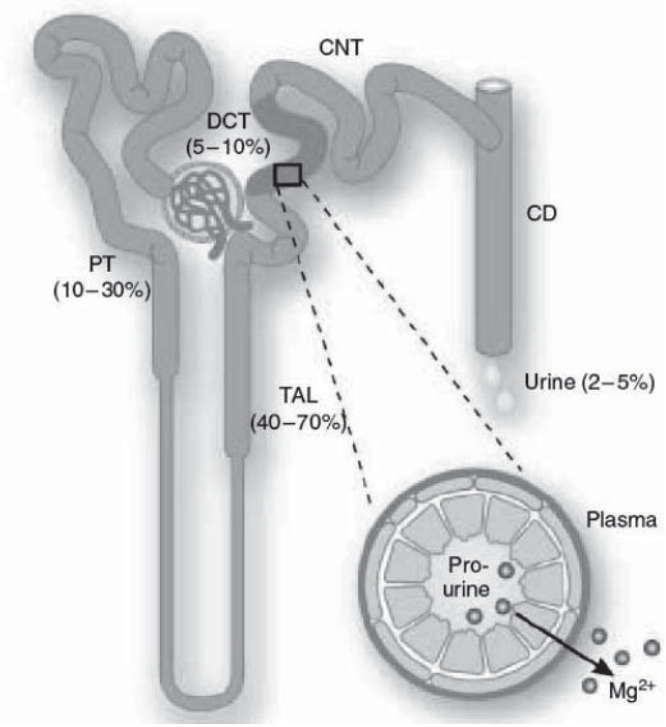
Ανταγωνίζεται το Ca^{2+} στις θέσεις σύνδεσής του με τις μεμβράνες και παράλληλα ρυθμίζει την επανείσοδό του στα μιτοχόνδρια και το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Η διατήρηση χαμηλής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} είναι σημαντική για πολλές κυτταρικές λειτουργίες που αφορούν πρωτίστως στο καρδιαγγειακό και νευρομυϊκό σύστημα[4,5].

2. Ομοιοστασία

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη Mg^{2+} είναι 320 mg για ενήλικες γυναίκες και 420 mg για άνδρες. Περίπου 30% του διαιτητικού Mg^{2+} απορροφάται στον εντερικό σωλήνα διαμέσου παθητικής διάχυσης και ενεργητικής-διακυτταρικής μεταφοράς. Στο λεπτό έντερο επικρατεί η παρακυττάρια μεταφορά Mg^{2+}, ενώ στο κόλο η ενεργητική διακυτταρική απορρόφηση και ακολουθεί την απορρόφηση Na^+. Στις εντερικές εκκρίσεις αποβάλλονται περίπου 40 mg Mg^{2+} και από την ποσότητα αυτή επαναρροφώνται στο κόλο περίπου 20 mg. Σε συνθήκες διαιτητικής ένδειας η απορρόφηση Mg^{2+} ανέρχεται στο 80% και κυριαρχεί η ενεργητική διακίνηση[6,7,8].

Ποσότητα μεγαλύτερη από το 50% του Mg^{2+} των οστών αποτελεί μέρος της κρυσταλλικής δομής του υδροξυαπατίτη και οι επαρκείς ποσότητες Mg^{2+} στα οστά αποτελούν προϋπόθεση διατήρησης της μικρο-αρχιτεκτονικής των οστεοδοκίδων και της οστικής παραγωγής. Επί υπομαγνησιαιμίας η κινητοποίηση των οστικών αποθηκών Mg^{2+} πραγματοποιείται βραδέως και η μακροχρόνια υπομαγνησιαιμία έχει σχετιστεί με μείωση της οστικής πυκνότητας και αύξηση της οστεοκλαστογένεσης[9,10].

Η διατήρηση της ομοιοστασίας του Mg^{2+} καθορίζεται πρωτίστως από τη νεφρική απέκκρισή του που είναι περίπου 100 mg, ίση δηλαδή με την ποσότητα που απορροφήθηκε κατά μήκος του εντερικού σωλήνα (Εικόνα 1). Μεταβολές στην πρόσληψη και εντερική απορρόφησή του προκαλούν αλλαγές στη νεφρική επαναρρόφηση, που λαμβάνουν χώρα πρωτίστως στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (TALH) και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (DCT). Η κλασματική απέκκριση Mg^{2+} ανέρχεται σε ποσοστό 3-5%, αλλά σε συνθήκες υπομαγνησιαιμίας μειώνεται σε 0,5-1,0%[11,12].



Εικόνα 1*: Η ενεργητική επαναρρόφηση του μαγνησίου γίνεται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο διά των TRPM6 διαύλων που αποτελούν τους φύλακες πυλών (GATEKEEPERS) της ομοιοστασίας του* Mg^{2+}

Το 80% του Mg^{2+} του πλάσματος διηθείται στο σπειραματικό ηθμό, αλλά σε αντίθεση με τα άλλα ιόντα η κύρια θέση επαναρρόφησης του Mg^{2+} δεν είναι το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο[13]. Το 60-70% του διηθούμενου Mg^{2+} επαναρροφάται στο TALH παθητικά διά της παρακυττάριας οδού προς τα περισωληναριακά τριχοειδή και διευκολύνεται από τις κλαουδίνες-16 και 19

των στενών συνδέσεων. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι κλαουδίνες-16 και 19 αποτελούν ένα λειτουργικό σύμπλεγμα που εξασφαλίζει την εκλεκτικότητα της παρακυττάριας μεταφοράς του Mg^{2+} περισσότερο από την μεμονωμένη δράση της κλαουδίνης-16[14,15,16,17]. Η παρατήρηση επίσης ότι οι περισσότερες μεταλλάξεις της κλαουδίνης-16 στο σύνδρομο FHHNC αφορούν στο πρώτο εξωκυττάριο loop ανέδειξε τον πρωταγωνιστικό του ρόλο στη δημιουργία της διακυτταρικής γέφυρας που καθορίζει και την εκλεκτικότητα της μεταφοράς του Mg^{2+}. Άλλα πειραματικά δεδομένα θεωρούν την εκλεκτικότητα της κλαουδίνης-16 αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης με την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη ZO-1 στις στενές συνδέσεις[18]. Η παρακυττάρια οδός επαναρρόφησης εξαρτάται από το θετικό δυναμικό του αυλού που δημιουργεί η επαναρρόφηση NaCl διαμέσου του ηλεκτροουδέτερου συμμεταφορέα της αυλικής επιφάνειας και διατηρείται από την επανείσοδο K^+ στον αυλό. Η εύρυθμη λειτουργία του διαύλου K^+ (ROMK) σχετίζεται με αυτή του Ca^{2+}-Mg^{2+}-sensing receptor της βασικοπλάγιας μεμβράνης που ενεργοποιεί ενδοκυττάριες σηματοδοτικές οδούς και επηρεάζει την ενεργότητα της αδενυλκυκλάσης και της φωσφολιπάσης C[19,20]. Ο ρόλος των ορμονών στην ομοιοστασία του Mg^{2+} είναι ασαφής και πιθανολογείται ότι μεταβάλλουν την παρακυττάρια διαπερατότητα διαμέσου φωσφορυλίωσης πρωτεϊνών των στενών συνδέσεων[21]. Ανασταλτικά στην επαναρρόφηση Mg^{2+} στο TALH δρουν η υποκαλιαιμία, η υποφωσφαταιμία και η μεταβολική οξέωση[22].

Η επαναρρόφηση Mg^{2+} στο DCT και στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια πλησιάζει το 10% της διηθούμενης ποσότητας και γίνεται ενεργητικά δια των διαμεμβρανικών ιοντικών διαύλων TRPM-6, που υπόκεινται στη ρυθμιστική επίδραση τοπικών αλλά και συστηματικών παραγόντων[23]. Ο δίαυλος TRPM-6 είναι διαμεμβρανική πρωτεΐνη με 6 διαμεμβρανικές περιοχές που σχηματίζουν πόρο και αποτελούν με την TRPM-7 κοινό εκλεκτικό κανάλι για το Mg^{2+}[24,25,26]. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση Mg^{2+} αποτελεί τον κύριο αρνητικό ρυθμιστή του καναλιού διαμέσου μηχανισμού feedback που μεσολαβείται από τη πρωτεΐνη RACK1[27]. Ο EGF είναι ο κυριότερος τοπικός παράγοντας που επάγει την έκφραση και ενεργότητα του διαύλου TRPM-6 και ελέγχεται από την 17-β οιστραδιόλη[28,29,30]. Η επίδραση των ορμονών (PTH και VitD) όπως φάνηκε σε κυτταρικές καλλιέργειες αφορά στην ενεργότητα και όχι την έκφραση των διάυλων Mg^{2+}. Αντίθετα η επίδραση της συστηματικής οξέωσης είναι αρνητική μόνο στην έκφραση του

TRPM6 και σε πειραματόζωα προκαλεί μαγνησιουρία αλλά και ασβεστιουρία[31]. Η οδηγός-δύναμη επαναρρόφησης του Mg^{2+} είναι η διεπιθηλιακή διαφορά δυναμικού και το αρνητικά φορτισμένο ενδοκυττάριο διαμέρισμα σε σχέση με τον εξωκυττάριο χώρο, ενώ η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ιονισμένου Mg^{2+} παραμένει λιγότερη από 1,0 mEq/L[23,32,33]. Δεν έχει διευκρινιστεί η παρουσία ειδικής μεταφορικής πρωτεΐνης για το Mg^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο, όπως συμβαίνει για το Ca^{2+}. Πιθανολογείται ότι η κλαουδίνη-D28K και η παρα-αλβουμίνη που εμφανίζουν μεγάλη συγγένεια με το Mg^{2+} συμμετέχουν στη μεταφορά του στη βασικοπλάγια επιφάνεια. Η έξοδος του Mg^{2+} προς το διάμεσο χώρο γίνεται πιθανόν διαμέσου ανταλλαγέα Na^{+}-Mg^{2+} (CNNM2) και καθορίζεται από την χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση Na^{+} (10-15 mEq/L).

Η νεφρική επαναρρόφηση Mg^{2+} επηρεάζεται όχι μόνο από τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα αλλά και από μεταβολές του δραστικού όγκου αίματος, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της οξεοβασικής ισορροπίας[23,31]. Η PTH, η καλσιτονίνη, η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH), η ινσουλίνη και το γλουκαγόνο είναι δυνητικοί ρυθμιστές της νεφρικής διαχείρισης του Mg^{2+} ενώ η υποφωσφαταιμία, η υποκαλιαιμία και η υπερασβεστιουρία προκαλούν εκσημασμένη μαγνησιουρία.

3. Ορισμός υπομαγνησιαιμίας - Διαγνωστική προσέγγιση

Τα επίπεδα Mg^{2+} στον ορό είναι αρκετά σταθερά και κυμαίνονται σε στενό εύρος, από 1,4-1,7 mEq/L (0,70-0,85 mmol/L ή 1,7-2,1 mg/dl). Το 65% του ολικού Mg^{2+} πλάσματος είναι ιονισμένο και βιολογικά δραστικό, το 20% παραμένει συνδεμένο με πρωτεΐνες (λευκωματίνη) και το υπόλοιπο 15% κυκλοφορεί ως σύμπλοκο με κιτρικά, φωσφορικά και θειϊκά ανιόντα[34].

Παράγοντες που επηρεάζουν τον προσδιορισμό του Mg^{2+} στο πλάσμα είναι η παρουσία κιτρικών, που δεσμεύουν τα Mg^{2+} ή επηρεάζουν τις εργαστηριακές μεθόδους υπολογισμού, ο λιπαιμικός ορός, η παρουσία χολερυθρίνης, η αιμόλυση, η υπερφωσφαταιμία και η καθυστερημένη επεξεργασία του δείγματος[35]. Η υπολευκωματιναιμία επηρεάζει τη συγκέντρωση του ολικού Mg^{2+} πλάσματος και δεν συσχετίζεται απαραίτητα με ελάττωση του ιονισμένου κλάσματος ή των ολικών αποθεμάτων του οργανισμού[36]. Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας μεταβάλλουν τη συγκέντρωση του ιονισμένου Mg^{2+} επιδρώντας στο βαθμό σύνδεσης με τη λευκωματίνη.

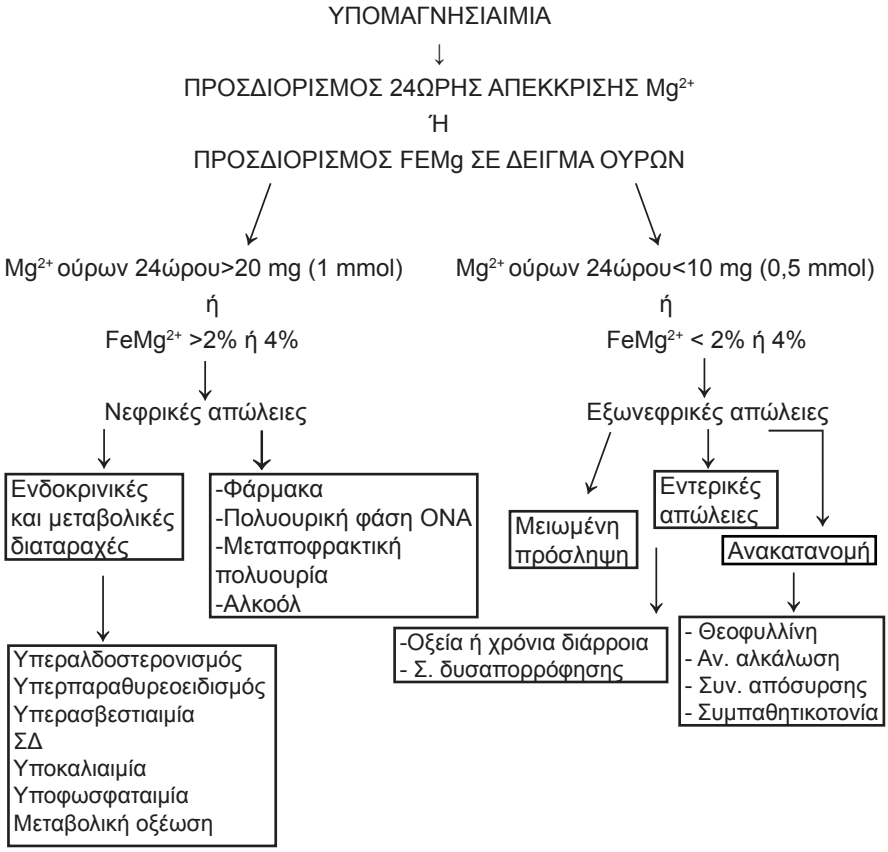
Η μεταβολική οξέωση αυξάνει το ποσοστό του συνδεμένου με λευκωματίνη Mg^{2+}, ενώ η μεταβολική αλκάλωση προκαλεί το αντίθετο αποτέλεσμα.

Ως υπομαγνησιαιμία ορίζεται η συγκέντρωση ολικού Mg^{2+} ορού κάτω από 1,7 mg/dl (1,4 mEq/L ή 0,7 mmol/L). Η έλλειψη Mg^{2+} είναι από τις συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αλλά συνήθως παραμένει αδιάγνωστη, αφού ο έλεγχος του Mg^{2+} δεν περιλαμβάνεται στο βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας. Η συχνότητα της υπομαγνησιαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι περίπου 10% και σε βαριά πάσχοντες ακόμη υψηλότερη, κυμαινόμενη από 20-65%. Σ' αυτές τις ομάδες ασθενών η υπομαγνησιαιμία είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και αποτελεί δείκτη παρουσίας και άλλων αλληλοσχετιζόμενων ηλεκτρολυτικών διαταραχών όπως υποκαλιαιμίας (40%), υπασβεστιαιμίας (22-32%), υπονατριαιμίας (23%) και υποφωσφαταιμίας (30%)[37,38,39].

Έλεγχος της συγκέντρωσης Mg^{2+} πρέπει να γίνεται σε ασθενείς ομάδων υψηλού κινδύνου με χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα, ανεξήγητη υπασβεστιαιμία, ανθεκτική υποκαλιαιμία, κοιλιακές αρρυθμίες και παρατεταμένη ολική παρεντερική διατροφή. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με ασαφή αιτία υποκαλιαιμίας που ανθίστανται στη συμβατική θεραπεία ενδέχεται να παρουσιάζουν αυξημένες απώλειες Mg^{2+} ή να είναι νορμομαγνησιαιμικοί, αλλά με μεμονωμένη κυτταρική ένδεια Mg^{2+} (σύνδρομο νορμομαγνησιαιμικής ένδειας Mg^{2+})[39,40,41].

Επειδή η συσχέτιση του μετρούμενου Mg^{2+} στο πλάσμα με το ολικό Mg^{2+} του οργανισμού είναι φτωχή, έχει επιχειρηθεί προσδιορισμός του διηθούμενου Mg^{2+} που αντανακλά με ακρίβεια τη συγκέντρωση του ιονισμένου Mg^{2+}. Η μέθοδος όμως δεν είναι διαθέσιμη ως εξέταση ρουτίνας, όπως και η τεχνική των ιοντοεπιλεκτικών ηλεκτροδίων. Επιπρόσθετα η μέτρηση του Mg^{2+} των ερυθροκυττάρων δεν αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τα ολικά αποθέματα Mg^{2+}, ενώ ο προσδιορισμός του Mg^{2+} των μονοπυρήνων αποτελεί δείκτη της περιεκτικότητας των σκελετικών μυών και του μυοκαρδίου σε Mg^{2+}[42,43]. Έμμεσα ο έλεγχος της ολικής ποσότητας Mg^{2+} γίνεται με προσδιορισμό της ενεργότητας ενζύμων, όπως η κρεατινική κινάση και η αλκαλική φωσφατάση.

Η μέτρηση του Mg^{2+} ούρων 24ώρου και ο υπολογισμός της κλασματικής απέκκρισης Mg^{2+} αντανακλούν την εντερική απορρόφηση και τις νεφρικές απώλειες.



Επί εξωνεφρικών απωλειών η κλασματική απέκκριση του Mg^{2+} σε δείγμα ούρων αναμένεται κατώτερη από 2%, ενώ σε περιπτώσεις μαγνησιουρίας είναι μεγαλύτερη από 4%[13,41,44]. Σε περιπτώσεις αυξημένων νεφρικών απωλειών και ημερήσιας πρόσληψης Mg^{2+} στα βασικά επίπεδα αναμένεται μεγιστοποίηση της επαναρροφητικής λειτουργίας, οπότε η ανίχνευση μαγνησιουρίας θα στηριχτεί στη δοκιμασία φόρτισης (tolerance test)[45].

4. Αιτιολογία

Η υπομαγνησιαιμία αποτελεί συνήθως επίκτητη διαταραχή της ομοιοστασίας του Mg^{2+} και οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη, διαταραχή της απορρόφησής του στον εντερικό σωλήνα και αυξημένες νεφρικές απώλειες. Άλλοτε είναι το αποτέλεσμα ανακατανομής προς τον ενδοκυττάριο χώρο ή τα οστά (Πίνακας 1). Σπανιότερα αναγνωρίζονται κληρονομικά

αίτια υπομαγνησιαιμίας, η μελέτη των οποίων συνέβαλε στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ομοιοστασία του Mg^{2+}.

Μειωμένη πρόσληψη
Πρωτεϊνο - θερμιδικός υποσιτισμός
Ολική παρεντερική διατροφή
Νευρογενής ανορεξία
Μειωμένη εντερική απορρόφηση/απώλειες
Οξεία ή χρόνια διάρροια
Σύνδρομα δυσαπορρόφησης με στεατόρροια
Σύνδρομο βραχέος εντέρου
Εντερικά ή χολικά συρίγγια
Βαριατρικές επεμβάσεις
Ρινογαστρική αναρρόφηση
Αυξημένες νεφρικές απώλειες
Παρατεταμένη ενδοφλέβια χορήγηση ορών πλούσιων σε NaCl
Νεφρικά νοσήματα (μεταποφρακτική πολυουρία, πολυουρική φάση ΟΝΑ)
Φάρμακα (κυκλοσπορίνη, αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, αμφοτερικίνη Β κ.ά)
Αλκοολισμός
Σακχαρώδης διαβήτης
Ενδοκρινικά αίτια (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός, υπερθυρεοειδισμός, χυμική υπερασβεστιαιμία, πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός)
Υποκαλιαιμία και υποφωσφαταιμία
Γενετικά αίτια (Πίνακας 3)
Ανακατανομή προς τον ενδοκυττάριο χώρο
Αναπνευστική αλκάλωση
Χορήγηση ινσουλίνης κατά τη θεραπεία διαβητικής κετοξέωσης
Καταστάσεις συμπαθητικοτονίας
Χορήγηση θεοφυλλίνης, αδρενεργικών φαρμάκων
Μαζικές μεταγγίσεις αίματος
Σύνδρομο επανασίτισης
Σύνδρομο πεινασμένου οστού
Σύνδρομο απόσυρσης
Οξεία παγκρεατίτιδα

***Πίνακας 1**: Αιτίες υπομαγνησιαιμίας*

4.1. Υπομαγνησιαιμία από μειωμένη πρόσληψη

Αναγκαία συνθήκη διατήρησης της ομοιοστασίας του Mg^{2+} είναι η πρόσληψη 0,15-0,2 mmol/kgΣΒ/24ωρο. Η συνήθης δίαιτα δυτικού τύπου περιέχει περίπου 360 mg Mg^{2+}. Βρίσκεται σε αφθονία στα πράσινα λαχανικά, στα δημητριακά, στους ξηρούς καρπούς και στα όσπρια, ενώ αντίθετα η επεξεργασία και η συντήρηση των τροφίμων μειώνει την περιεκτικότητά τους σε Mg^{2+}. Ακόμη και σε συνθήκες διαιτητικής ένδειας η εντερική απορρόφησή του αυξάνεται στο 80% και η υπομαγνησιαιμία εμφανίζεται σε ακραίες καταστάσεις υποσιτισμού, χρόνιο αλκοολισμό, νευρογενή ανορεξία και παρατεταμένη ολική παρεντερική διατροφή[46].

4.2. Εντερικές απώλειες και μειωμένη εντερική απορρόφηση

Μειωμένη απορρόφηση του Mg^{2+} παρατηρείται συχνά σε σοβαρά χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα και σε σύνδρομα δυσαπορρόφησης με στεατόρροια. Η υπομαγνησιαιμία εμφανίζεται σε ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, σε εντεροπάθεια με ευαισθησία στη γλουτένη, στο σύνδρομο βραχέος εντέρου, στη νόσο Whipple, σε χρόνια παγκρεατίτιδα, χολική κίρρωση, εντερικά και χολικά συρίγγια[13,47,48]. Τα τελευταία έτη οι επεμβάσεις βαριατρικής για την αντιμετώπιση της παθολογικής παχυσαρκίας αναγνωρίζονται επίσης ως αίτιο δυσαπορρόφησης Mg^{2+}.

Η βαρύτητα της υπομαγνησιαιμίας είναι ανάλογη της σοβαρότητας της διάρροιας και της περιεκτικότητας των κοπράνων σε λίπος. Η δυσαπορρόφηση του Mg^{2+} είναι δευτεροπαθής και σχετίζεται με το σχηματισμό αδιάλυτων σαπώνων Mg^{2+}. Σ' αυτές τις περιπτώσεις ο περιορισμός του διαιτητικού λίπους συμβάλλει στη βελτίωση της υπομαγνησιαιμίας[13,48].

Η υπομαγνησιαιμία σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας είναι πολυπαραγοντική και συχνά οφείλεται σε μακροχρόνια χορήγηση υγρών πλούσιων σε Na^+, ολική παρεντερική διατροφή και συνεχή ρινογαστρική αναρρόφηση. Η περιεκτικότητα των υγρών του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα σε Mg^{2+} είναι περίπου 1 mEq/L, ενώ η προκαλούμενη μεταβολική αλκάλωση επιτείνει την υπομαγνησιαιμία διαμέσου αναδιανομής του προς τον ενδοκυττάριο χώρο. Η εμφάνιση ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, οξείας διάρροιας και η παρουσία εντερικών ή χολικών συριγγίων προκαλούν σημαντικές απώλειες Mg^{2+} αφού η περιεκτικότητα των εντερικών υγρών που χάνονται υπολογίζεται σε 15 mEq/L[48].

Η μακροχρόνια θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (protein pump inhibitors-PPIs) έχει αναγνωριστεί πρόσφατα ως αίτιο σοβαρής συμπτωματικής υπομαγνησιαιμίας[49]. Η επίπτωσή της παραμένει άγνωστη, αφού συχνά είναι ασυμπτωματική ή εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα. Αφορά συχνότερα ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις PPIs και για μεγάλο χρονικό διάστημα (>5 έτη), όπως ασθενείς με γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, οισοφάγο Barrett, σύνδρομο Zollinger-Ellison και πεπτικό έλκος. Η επίπτωση είναι μεγαλύτερη στο γυναικείο φύλο με μέση ηλικία προσβολής τα 70 έτη. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπομαγνησιαιμίας είναι η συγχορήγηση διουρητικών και η συνύπαρξη συνδρόμου δυσαπορρόφησης[50,51,52].

Η αιτιολογία της υπομαγνησιαιμίας είναι αδιευκρίνιστη, αλλά η νεφρική διαχείριση του Mg^{2+} παραμένει φυσιολογική. Πιθανολογείται ότι διαταράσσεται η εντερική απορρόφηση Mg^{2+} εξαιτίας μεταβολών του εντερικού pH, η λειτουργία των στενών συνδέσεων καθώς και ο μηχανισμός ενεργητικής διακυτταρικής μεταφοράς διαμέσου του TRPM-6/7 complex. Η επαγόμενη υποχλωρυδρία μειώνει τη διαθεσιμότητα του ιονισμένου Mg^{2+} και ταυτόχρονα η εμφάνιση διαρροϊκού συνδρόμου ως επιπλοκή της θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς αυξάνει τις απώλειες Mg^{2+}. Ο Cundy και συν. πρότειναν ότι η παρακυττάρια μεταφορά Mg^{2+} παραμένει άθικτη, ενώ παραβλάπτεται η λειτουργία των διαμεμβρανικών διαύλων Mg^{2+} εξαιτίας απώλειας πρωτονίων[52]. Σε άλλες μελέτες φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες αυξάνουν την προδιάθεση για εμφάνιση υπομαγνησιαιμίας από PPIs, όπως ισχύει σε ετεροζυγώτες μεταλλάξεων του TRPM-6 γονιδίου[52,53].

Η διακοπή της θεραπείας με PPIs αποκαθιστά τα επίπεδα Mg^{2+} σ' όλες τις περιπτώσεις καθώς και τις συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία και υπασβεστιαιμία). Η υπομαγνησιαιμία που σχετίζεται με τους PPIs παρατηρήθηκε ακόμη και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που συνήθως παρουσιάζουν υπερμαγνησιαιμία. Οι PPIs αποτελούν την τελευταία 20ετία μία από τις κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως σε παγκόσμια κλίμακα και γι' αυτό το λόγο ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων συστήνει τον προσδιορισμό του Mg^{2+} σε ασθενείς υψηλού κινδύνου να εμφανίσουν υπομαγνησιαιμία. Επίσης, συστήνεται έλεγχος του Mg^{2+} σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ειδική συμπτωματολογία (μυϊκή αδυναμία, καρδιακές αρρυθμίες, σπασμούς, τετανία) και λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

4.3. Υπομαγνησιαιμία από αυξημένες νεφρικές απώλειες

Η νεφρική διαχείριση του Mg^{2+} αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της ομοιοστασίας του και συνολικά το 95% της διηθούμενης ποσότητας επαναρροφάται κατά μήκος των νεφρικών σωληναρίων. Οι διαταραχές της νεφρικής επαναρρόφησης στο TALH και στο DCT αποτελούν τις συχνότερες αιτίες υπομαγνησιαιμίας.

- Η παρατεταμένη ενδοφλέβια χορήγηση **ορών** πλούσιων σε NaCl σε νοσηλευόμενους ασθενείς προκαλεί νατριούρηση και μείωση της σωληναριακής επαναρρόφησης Mg^{2+} στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (PCT).

- Νεφρικά νοσήματα

Η πολυουρική φάση της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) και η μεταποφρακτική πολυουρία προκαλούν συχνά υπομαγνησιαιμία εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης και διαταραχών των μηχανισμών ενεργητικής και παθητικής παρακυττάριας μεταφοράς του Mg^{2+}[54]. Η χρόνια πυελονεφρίτιδα, η άπω νεφροσωληναριακή οξέωση και το σύνδρομο πεινασμένου οστού μετά από νεφρική μεταμόσχευση αποτελούν δυνητικά αίτια υπομαγνησιαιμίας. Σπάνια η περιτοναϊκή κάθαρση με διαλύματα χαμηλής περιεκτικότητας σε Mg^{2+} σχετίζεται με εμφάνιση ήπιας και ασυμπτωματικής υπομαγνησιαιμίας[55].

- Ενδοκρινικά νοσήματα

Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός: Η έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου μειώνει την παθητική επαναρρόφηση Mg^{2+} στο PCT και η συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία έχει άμεση ανασταλτική επίδραση στην επαναρρόφηση Mg^{2+} στο DCT.

Υπερασβεστιαιμία: Οι ασθενείς με υπερασβεστιαιμία εξαιτίας υποκείμενης κακοήθειας εμφανίζουν υπερασβεστιουρία και ένδεια Mg^{2+} που οφείλεται σε μειωμένη επαναρρόφησή του στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Η επαναρρόφηση Mg^{2+} δια της παρακυττάριας οδού στις στενές συνδέσεις εξαρτάται από την ηλεκτροχημική κλίση που δημιουργεί ο συμμεταφορέας K^+-$2Cl^-$-Na^+ και συντηρείται από τη συνεχή λειτουργία του διαύλου ROMK. Η λειτουργία του τελευταίου

υπόκειται στο ρυθμιστικό έλεγχο του ασβεστιοστάτη και απενεργοποιείται σε υπερασβεστιαιμία[12]. Αντίθετα οι αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του ασβεστιοστάτη στην οικογενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία (FHH) προκαλούν υπερασβεστιαιμία και ήπια υπερμαγνησιαιμία[12,48,56]. Επιπρόσθετα η υπερασβεστιουρία διαμέσου νατριούρησης και αυξημένης σωληναριακής ροής Na^+ στον άπω νεφρώνα προκαλεί υποκαλιαιμία που επηρεάζει την επαναρρόφηση Mg^{2+} στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Σπάνια η ένδεια Mg^{2+} και K^+ σχετίζονται με παρανεοπλασματική έκκριση φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου.

Η υπερασβεστιαιμία επί πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού αποτελεί σπάνιο αίτιο υπομαγνησιαιμίας, αφού η μαγνησιουρική δράση της υπερασβεστιουρίας εξουδετερώνεται από την αυξημένη επαναρρόφηση Mg^{2+} διαμέσου της PTH.

Σακχαρώδης διαβήτης: Η υπομαγνησιαιμία σε διαβητικούς ασθενείς είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με μειωμένη εντερική απορρόφηση, αυξημένες νεφρικές απώλειες εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης και ανακατανομή του Mg^{2+} προς τον ενδοκυττάριο χώρο κατά τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης. Η συχνότητα της υπομαγνησιαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και 2 κυμαίνεται από 25-38% και σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και τον επαρκή μεταβολικό έλεγχο, ενώ είναι αντιστρόφως ανάλογη των τιμών γλυκόζης νηστείας και του βαθμού μαγνησιουρίας[57,58].

Θεωρείται αίτιο αλλά και αποτέλεσμα της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η αυξημένη δραστικότητα της αναγωγάσης της αλδόζης προκαλεί ενδοκυττάρια συσσώρευση σορβιτόλης που αναστέλλει τη μεταφορά της ινοσιτόλης. Τα ενδοκυττάρια επίπεδα της τελευταίας σχετίζονται με τη λειτουργία της K^+-Na^+-ATPάσης που είναι μαγνησιο-εξαρτώμενο ένζυμο. Η συνυπάρχουσα υπομαγνησιαιμία υποδιπλασιάζει το ρυθμό μεταφοράς της ινοσιτόλης και τελικά μειώνεται η ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+ που ρυθμίζει την έκκριση ινσουλίνης. Επιπρόσθετα σοβαρή υπομαγνησιαιμία παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με προχωρημένη αμφιβληστροειδοπάθεια και φτωχό μεταβολικό έλεγχο[59].

Η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης σε διαβητική κετοξέωση προκαλεί υπομαγνησιαιμία εξαιτίας ανακατανομής του προς τα ηπατικά και μυϊκά κύτταρα, ενώ η υπερινσουλιναιμία στα πλαίσια μεταβολικού συνδρόμου αυξάνει την ενεργότητα της 1α-υδροξυλάσης και διαμέσου υπερασβεστιουρίας επιτείνει τις νεφρικές απώλειες Mg^{2+}.

- Φάρμακα που προκαλούν υπομαγνησιαιμία

Αρκετά φάρμακα διαταράσσουν την ομοιοστασία του Mg^{2+} και μειώνουν τη νεφρική του επαναρρόφηση (Πίνακας 2).

Θειαζιδικά διουρητικά καθώς και διουρητικά της αγκύλης
Αμινογλυκοσίδες
Αμφοτερικίνη Β
Αντιφυματικά (βιομυκίνη και καπριομυκίνη)
Πενταμιδίνη
Foscarnet
Cisplatin
Κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους
Cetuximab και άλλα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του EGFR
Θεοφυλλίνη, ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη
Καρδιοτονωτικές γλυκοσίδες (Digoxin)
Υπακτικά του φωσφόρου
Αναστολείς των αντλιών πρωτονίων
Διφωσφονικά (παμιδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ)

***Πίνακας 2**: Φαρμακευτικά αίτια υπομαγνησιαιμίας*

Διουρητικά: Τα θειαζιδικά διουρητικά και τα ανάλογά τους προκαλούν συνήθως ήπια και ασυμπτωματική υπομαγνησιαιμία. Επί βραχείας χορηγήσεως εμφανίζεται σπάνια ένδεια Mg^{2+} εξαιτίας της δράσης τους στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, όπου επαναρροφάται ≤10% του διηθούμενου Mg^{2+}. Η εμφάνιση υπομαγνησιαιμίας σε μακροχρόνια αγωγή είναι συχνή και οφείλεται σε δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, αυξημένη πρόσληψη Na^+ και διαταραχές του μεταβολισμού του Ca^{2+}. Το αποτέλεσμα της δράσης τους προσομοιάζει με τον φαινότυπο του συνδρόμου Gitelman, όπου η αυξημένη προσφορά Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια προκαλεί μαγνησιουρία. Ο κύριος υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η υποκαλιαιμία που έχει άμεση ανασταλτική επίδραση στην επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο[60].

Τα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν υπομαγνησιαιμία με διαφορετικό μηχανισμό που σχετίζεται με την αναστολή της επαναρρόφησης NaCl στο TALH[61,62]. Η μαγνησιουρία σ΄ αυτές τις περιπτώσεις οφείλεται στη μείωση

της παρακυττάριας μεταφοράς Mg^{2+} στις στενές συνδέσεις, αν και ενεργοποιούνται ομοιοστατικοί μηχανισμοί αυξημένης επαναρρόφησης, τόσο στο εγγύς, όσο και στο άπω σωληνάριο. Οι συνυπάρχουσες απώλειες K^{+} και η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης επιτείνουν την απώλεια Mg^{2+} παραβλάπτοντας και την ενεργητική του μεταφορά στα DCT[63].

Οι ασθενείς με υπομαγνησιαιμία επαγόμενη από διουρητικά είναι συχνότερα ηλικιωμένοι που δεν προσλαμβάνουν επαρκείς ποσότητες διαιτητικού Mg^{2+} και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου, ιδίως αν συγχορηγείται δακτυλίτιδα. Η συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία είναι ανθεκτική στη θεραπεία υποκατάστασης και θέτει την υπόνοια ένδειας Mg^{2+}.

Αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά: Η υπομαγνησιαιμία αποτελεί συχνή επιπλοκή της θεραπείας ακόμη και με τις συνηθισμένες δόσεις και εμφανίζεται πρώιμα σε ποσοστό>30%. Ομάδες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση συμπτωματικής υπομαγνησιαιμίας είναι οι ηλικιωμένοι, ιδίως αν συνχορηγούνται διουρητικά, οι βαριά πάσχοντες και οι ασθενείς με σοβαρές διαταραχές θρέψης και ανεπαρκή σίτιση[64,65]. Ο κύριος μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση του Ca^{2+}-Mg^{2+}-sensing receptor στη βασικοπλάγια επιφάνεια του TALH και του DCT που αναστέλλει την παθητική διάχυση του Mg^{2+} στις στενές συνδέσεις[66]. Επιπλέον τα αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά προκαλούν υπερπλασία της παρασπειραματικής συσκευής και δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό ή γενικευμένη σωληναριοπάθεια του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, με αποτέλεσμα τη μείωση της επαναρρόφησης Mg^{2+}[67].

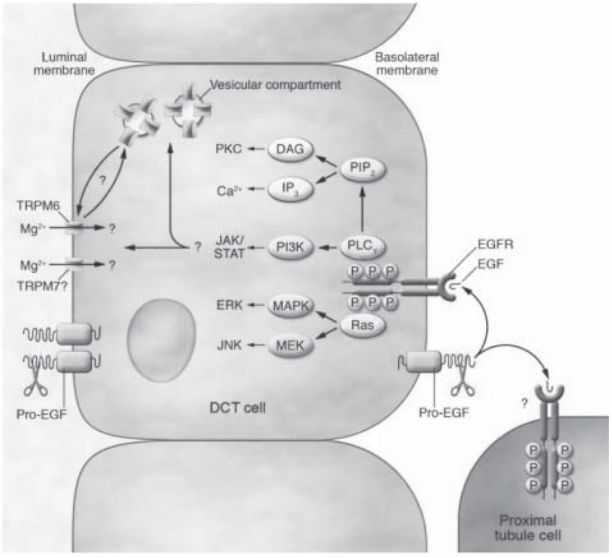
Η υπομαγνησιαιμία επαυξάνει τη νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών εξαιτίας ανταγωνισμού στις θέσεις σύνδεσης των δισθενών κατιόντων με τις επίσης κατιοντικές αμινογλυκοσίδες στα ανιονικά φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Οι συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία) απαντούν ικανοποιητικά στη θεραπεία υποκατάστασης του ελλείμματος Mg^{2+}.

Σισπλατίνη: Αποτελεί δραστικό αντινεοπλασματικό παράγοντα για πολλούς συμπαγείς όγκους και προκαλεί συχνά υπομαγνησιαιμία που μπορεί να παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της. Η υπομαγνησιαιμία στην οξεία φάση είναι δοσο-εξαρτώμενη και οφείλεται στη διαταραχή της εγγύς σωληναριακής επαναρρόφησης Mg^{2+} ιδίως επί συγχορήγησης διουρητικών ή άλλων νεφροτοξικών παραγόντων. Στη χρό-

νια φάση εμφανίζεται σε 3 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και μπορεί να επιμείνει για έτη μετά τη διακοπή. Η νεφροτοξικότητά της σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι μη αναστρέψιμη, αφορά στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και εμφανίζει ομοιότητες με το σύνδρομο Gitelman. Προφυλακτικά συστήνεται αύξηση του μεσοδιαστήματος μεταξύ των κύκλων χημειοθεραπείας ή αντικατάστασή της από καρβοπλατίνη που προκαλεί σπάνια υπομαγνησιαιμία[68,69].

Κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους: Οι αναστολείς της καλσινευρίνης αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο των αντι-απορριπτικών σχημάτων και προκαλούν συνήθως ήπια ασυμπτωματική υπομαγνησιαιμία. Η βραχείας διάρκειας θεραπεία οδηγεί σε υπομαγνησιαιμία διαμέσου αναδιανομής προς τον ενδοκυττάριο χώρο, ενώ σε μακροχρόνια χορήγηση αυξάνονται οι νεφρικές απώλειες Mg^{2+} κυρίως στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Οι πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί υπομαγνησιαιμίας και υπερασβεστιουρίας είναι η μειωμένη έκφραση του επιθηλιακού διαύλου ασβεστίου (TRPV-5) και της δεσμευτικής πρωτεΐνης κλαουδίνη-D28K καθώς και η υπορρύθμιση του TRPM-6. Σε πειραματικά μοντέλα η χορήγηση FK-506 προκάλεσε εκσημασμένη μαγνησιουρία και ασβεστιουρία, ενώ η PCR-ανάλυση ανέδειξε σημαντική μείωση του mRNA των TRPV-5, calbidin και TRPM-6[70,71].

Η υπομαγνησιαιμία επιτείνει τη νεφροτοξικότητα των αναστολέων της καλσινευρίνης, ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς σ' ένα φαύλο κύκλο όπου εμπλέκονται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της ενδοθηλίνης-1 και μονοξειδίου του αζώτου και η αυξημένη απαντητικότητα των ιστών στη δράση της αγγειοτενσίνης-ΙΙ. Τελικά η υπομαγνησιαιμία επιτείνει τη λειτουργική έκπτωση του GFR, αλλά και τις χρόνιες ινωτικές βλάβες που προκαλεί η κυκλοσπορίνη.



***Εικόνα 2**: Η στοχευμένη θεραπεία του καρκίνου με cetuximab προκαλεί υπομαγνησιαιμία εξαιτίας υπορύθμισης του TRPM6, ο οποίος ελέγχεται από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF)*

Cetuximab: Αποτελεί μονοκλωνικό χιμαιρικό αντίσωμα έναντι του EGFR και χρησιμοποιείται στη στοχευμένη αντικαρκινική θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα παχέος εντέρου και προχωρημένου καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων κεφαλής και τραχήλου. Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των υποδοχέων HER με ενεργότητα τυροσινικής κινάσης και ενεργοποιεί σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως αυτό της πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) και της 3-κινάσης της φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης (PI3K). Η σύνδεση του αντισώματος με τον EGFR μειώνει τα επίπεδα του υποδοχέα στην κυτταρική επιφάνεια και μ' αυτό τον τρόπο επηρεάζει κυτταρικές λειτουργίες, όπως η διαφοροποίηση, η αγγειογένεση και η διηθητική ικανότητα. Ταυτόχρονα διαταράσσει την έκφραση και ενεργότητα του διαμεμβρανικού διαύλου Mg^{2+} TRPM-6 στην αυλική επιφάνεια του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (Εικόνα 2). Η εμφάνιση υπομαγνησιαιμίας είναι συχνή σε νεοπλασματικούς ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με cetuximab όταν προϋπάρχει ένδεια Mg^{2+} και σε παρατεταμένη θεραπεία. Συστήνεται τακτικός έλεγχος των επιπέδων Mg^{2+} ανά 15ήμερο και αναπλήρωση του ελλείμματος επί συμπτωματικής υπομαγνησιαιμίας[72,73].

Αμφοτερικίνη Β: Η νεφροτοξικότητά της και οι επαγόμενες ηλεκτρολυτικές διαταραχές σχετίζονται με μεταβολές της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Η συχνότητα πρόκλησης σημαντικής υπομαγνησιαιμίας και υποκαλιαιμίας είναι ~50% και συστήνεται η προφυλακτική χορήγηση καλιοσυντηρητικού διουρητικού (αμιλορίδη). Η αμιλορίδη προκαλεί υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης διαμέσου αναστολής των επιθηλιακών διαύλων Na^+ (ENaC) και μειώνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Na^+ στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια. Με τον τρόπο αυτό αυξάνει την κινητήρια δύναμη εισόδου Mg^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο και ταυτόχρονα τη λειτουργία του ανταλλάκτη Na^+-Mg^{2+} στη βασικοπλάγια επιφάνεια[74].

Foscarnet: Χρησιμοποιείται στη θεραπεία CMV λοιμώξεων που εμφανίζουν HIV-θετικοί ασθενείς και προκαλεί υπομαγνησιαιμία σε ποσοστό που πλησιάζει το 70%[75].

Πενταμιδίνη: Προκαλεί συχνά εκσημασμένη μαγνησιουρία και βαριά συμπτωματική υπομαγνησιαιμία που συνήθως συνυπάρχει με υπασβεστιαιμία[76].

Άλλα φάρμακα που προκαλούν υπομαγνησιαιμία είναι τα διφωσφονικά (παμινδρονάτη), τα υπακτικά του φωσφόρου και αντιφυματικά φάρμακα όπως η βιομυκίνη και η καπρεομυκίνη.

- Αλκοολισμός και υπομαγνησιαιμία

Η υπομαγνησιαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε αλκοολικούς ασθενείς και έχει κρίσιμο ρόλο στην εμφάνιση υποφωσφαταιμίας, υποκαλιαιμίας και υπασβεστιαιμίας. Η παρουσία της αποτελεί προάγγελο εμφάνισης των παραπάνω αλληλοδιαπλεκόμενων ηλεκτρολυτικών διαταραχών και είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Σχετίζεται με μειωμένη πρόσληψη Mg^{2+}, αυξημένες απώλειες από τον εντερικό σωλήνα, ανακατανομή του προς τον ενδοκυττάριο χώρο και εκσεσημασμένη μαγνησιουρία[77,78].

Η οξεία λήψη αλκοόλης προκαλεί παροδικό υποπαραθυρεοειδισμό, υπασβεστιαιμία και υπερμαγνησιουρία. Πιθανολογείται άμεση τοξική επίδραση στη λειτουργία της K^+-Na^+-ATPάσης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και αυξημένη απέκκριση Mg^{2+}. Στο χρόνιο αλκοολισμό παρατηρείται εκσημασμένη μαγνησιουρία εξαιτίας σωληναριακής δυσλειτουργίας και ενδοκυττάρια ένδεια Mg^{2+} που σχετίζεται με απώτερες επιπλοκές, όπως η

σαρκοπενία, η μυοκαρδιοπάθεια, η πολυνευροπάθεια και η στεατοηπατίτιδα[79].

Η υπομαγνησιαιμία σε αλκοολικούς ασθενείς επιτείνεται εξαιτίας ενδοκυττάριας μετακίνησης Mg^{2+} στα πλαίσια συνδρόμου απόσυρσης και επί σοβαρής αλκοολικής ηπατικής νόσου. Στο σύνδρομο απόσυρσης παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, εξαιτίας υπερενεργοποίησης του δικτυωτού σχηματισμού και ταυτόχρονης καταστολής των ανασταλτικών νευρωνικών κυκλωμάτων που προάγει την ενδοκυττάρια μετακίνηση Mg^{2+}. Επιπρόσθετα η αυξημένη συγκέντρωση κατεχολαμινών προάγει την λιπόλυση και η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων μειώνει τη συγκέντρωση του ιονισμένου Mg^{2+}. Επί σοβαρής ηπατικής νόσου η αναδιανομή Mg^{2+} και K^{+} οφείλεται στην ανάπτυξη αναπνευστικής αλκάλωσης.

Η αλκοολική κετοξέωση αποτελεί την σοβαρότερη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας σε χρόνιους αλκοολικούς με υποθρεψία και συνυπάρχει με γαλακτική οξέωση, εξαιτίας ηπατικής ανεπάρκειας ή μεταβολική οξέωση εξαιτίας διαρροιών. Η συστηματική οξέωση επηρεάζει την έκφραση του TRPM-6 και επιτείνει την μαγνησιουρία ενώ η συνυπάρχουσα υποφωσφαταιμία (30%) μπορεί επίσης να επιδεινώσει τις νεφρικές απώλειες Mg^{2+}[80].

- Υπομαγνησιαιμία σε βαριά πάσχοντες ασθενείς

Η υπομαγνησιαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και σε ογκολογικές μονάδες. Η παρουσία της σχετίζεται με δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένη θνητότητα. Αποτελεί δείκτη παρουσίας και άλλων ηλεκτρολυτικών και μεταβολικών διαταραχών καθώς και υπολευκωματιναιμίας. Αφορά στο 20-65% των ασθενών και είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Οι νεφρικές απώλειες Mg^{2+} σχετίζονται κυρίως με τη χορήγηση διουρητικών, αμινογλυκοσιδικών αντιβιοτικών, αμφοτερικίνης Β, την υπεργλυκαιμία και την ωσμωτική διούρηση κατά την πολυουρική φάση ΟΝΒ ή τη χορήγηση μαννιτόλης. Εξίσου σημαντικά αίτια υπομαγνησιαιμίας είναι η παρατεταμένη ρινογαστρική αναρρόφηση, η ολική παρεντερική διατροφή και η ανακατανομή του Mg^{2+} μετά από χορήγηση ινσουλίνης, θεοφυλλίνης και αδρενεργικών φαρμάκων[81,82].

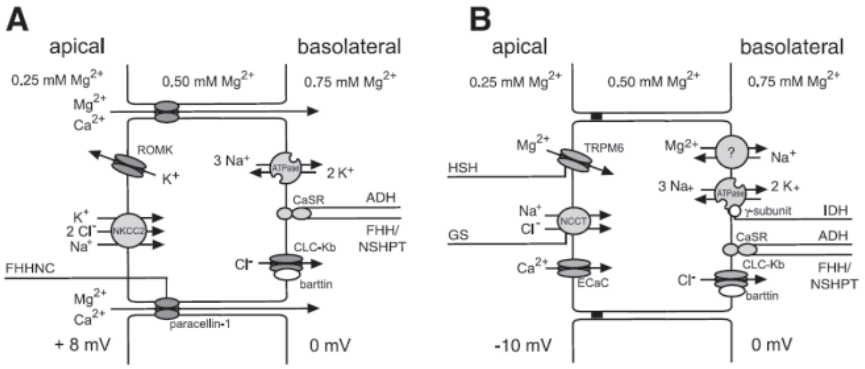
Το 20% των ασθενών με οξεία αιμορραγική ή νεκρωτική παγκρεατίτιδα εμφανίζει υπομαγνησιαιμία που σχετίζεται με τον υποκείμενο προδιαθεσικό παράγοντα (αλκοολισμό) και τη σαπωνοποίηση του περιπαγκρεατικού λίπους[83].

Ασθενείς με οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία εμφανίζουν σε ποσοστό 30% υπομαγνησιαιμία, εξαιτίας μειωμένης πρόσληψης, αναδιανομής του Mg^{2+} και αυξημένων νεφρικών απωλειών. Τα αίτια μαγνησιουρίας είναι η γενικευμένη δυσλειτουργία των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, εξαιτίας λυσοζυμουρίας, η χυμική υπερασβεστιαιμία, η λήψη φαρμάκων στα πλαίσια ευκαιριακών λοιμώξεων (αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β) και η συνυπάρχουσα υποφωσφαταιμία και υποκαλιαιμία. Η ταχεία μετακίνηση Mg^{2+}, K^{+} και φωσφόρου εντός των ταχέων πολλαπλασιαζόμενων βλαστικών κυττάρων επιδεινώνει τις παραπάνω ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Παρόμοια είναι η δράση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων (GM-CSF) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουδετεροπενίας μετά από χημειοθεραπεία[84].

Η ένδεια Mg^{2+} σε νοσηλευόμενους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι επίσης πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και προκαλείται από αυξημένες νεφρικές και γαστρεντερικές απώλειες ή ανακατανομή του. Η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης και η συνεχιζόμενη λήψη αλκοόλης αποτελούν τα συχνότερα αίτια μαγνησιουρίας. Σε ασθενείς με ασκίτη η μείωση του δραστικού όγκου αίματος προκαλεί δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό που αυξάνει την απέκκριση Mg^{2+} ενώ η αναπνευστική αλκάλωση επί σοβαρής ηπατικής βλάβης προάγει την ενδοκυττάρια είσοδο Mg^{2+}.

Η γνώση ότι ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση εμφανίζουν σημαντική ένδεια Mg^{2+} είναι πολύτιμη στη μεταμόσχευση ήπατος όπου απαιτούνται μαζικές μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του. Η συσσώρευση κιτρικών σ' αυτές τις περιπτώσεις προκαλεί σημαντική μείωση του ιονισμένου Mg^{2+} που ευθύνεται για την εμφάνιση επικίνδυνων κοιλιακών αρρυθμιών ή αιφνιδίου θανάτου.

- Γενετικά αίτια υπομαγνησιαιμίας (Εικόνα 3)

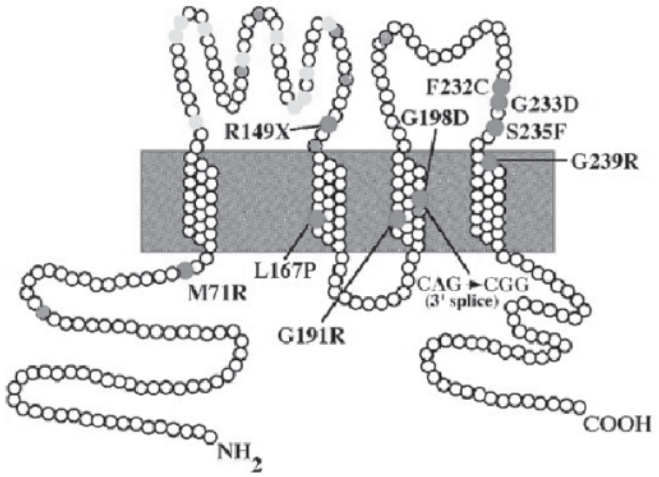


***Εικόνα 3**: Γενετικά αίτια υπομαγνησιαιμίας (Konrad et al, AJP 2004)*

Η υπομαγνησιαιμία από κληρονομικά αίτια (Πίνακας 3) αναγνωρίζεται σπάνια αλλά η μελέτη των σχετιζόμενων μοριακών διαταραχών συνέβαλε καθοριστικά στην κατανόηση των μηχανισμών διατήρησης της ομοιοστασίας του Mg^{2+}.

Νόσος	OMIM	Γονίδιο	Πρωτεΐνη
Οικογενής υπομαγνησιαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση	603959	CLDN16	Claudin 16
Οικογενής υπομαγνησιαιμία με υπερασβεστιουρία, νεφρασβέστωση και οφθαλμικές διαταραχές	610036	CLDN19	Claudin 19
Υπομαγνησιαιμία με δευτεροπαθή υπασβεστιαιμία	602014	TRPM6	TRPM6
Αυτοσωμική επικρατής υπομαγνησιαιμία με υποασβεστιουρία	154020	FXYD2	γ υπομονάδα Na^+-K^+-ATPase
Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του ασβεστιοστάτη	601199	CASR	Ca^{++} / Mg^{++} - sensing receptor
Σύνδρομο Gitelman	263800	SLC12A3	NCCT
Νεογνικό σύνδρομο Bartter τύπου I	601678	SLC12A1	NKCC2
Νεογνικό σύνδρομο Bartter τύπου II	241200	KCNJ1	ROMK
Κλασσικό σύνδρομο Bartter τύπου III	607364	CLCNKB	SLCKB
Σύνδρομο Bartter με νευροαισθητηριακή κώφωση τύπου IV	602522	BSND ή CLCNKA +CLCNKB	Barttin ή CLCKA και CLCKB

***Πίνακας 3**: Γενετικά αίτια υπομαγνησιαιμίας με νούμερα OMIMAJP 2004)*



Εικόνα 4*: Οι μεταλλάξεις του γονιδίου CLDN16 προκαλούν διαταραχή της παθητικής επαναρρόφησης μαγνησίου στις στενές συνάψεις του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης Henle*

Οικογενής υπομαγνησιαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση (FHHNC) (Εικόνα 4): Αποτελεί σπάνια γενετική διαταραχή που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οδηγεί σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου μεταξύ 2ης και 3ης 10ετίας της ζωής. Χαρακτηρίζεται από υπομαγνησιαιμία, υπερασβεστιουρία, μαγνησιουρία, υποκιτρικουρία, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και ατελή άπω νεφροσωληναριακή οξέωση. Κατά την πορεία της εμφανίζονται υποτροπιάζοντα επεισόδια νεφρολιθίασης και ουρολοιμώξεων. Η εξελισσόμενη νεφρική βλάβη σχετίζεται με την ανάπτυξη εκσημασμένης νεφρασβέστωσης στη μυελική μοίρα του νεφρού. Η FHHNC προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου CLDN-16 που εδράζεται στο 3q27-29 χρωμόσωμα και κωδικοποιεί την κλαουδίνη-16 (παρακελλίνη-1). Η κλαουδίνη-16 εντοπίζεται στις στενές συνδέσεις του TALH αλλά και του DCT και ελέγχει την παρακυττάρια μεταφορά του Mg^{2+}[85,86,87]. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου CLDN-16 προκαλούν απώλεια έκφρασης, παραμονή της πρωτεΐνης στο ενδοπλασματικό δίκτυο ή τη συσκευή Golgi και πλήρη ή μερική απώλεια της λειτουργικότητάς της παρά την έκφρασή της στις στενές συνάψεις. Η πλειονότητα των μεταλλάξεων αφορά στο πρώτο εξωκυττάριο loop της CLDN-16 και συχνότερα τη θέση Leu151Phe.

Σε 9 οικογένειες με φαινότυπο FHHNC έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις

της κλαουδίνης-19 που εδράζεται στο TALH και στον οφθαλμό. Στις περιπτώσεις αυτές εμφανίζονται οφθαλμικές διαταραχές, όπως μείωση οπτικής οξύτητας, σοβαρή μυωπία, οριζόντιος νυσταγμός και κολοβώματα της ωχράς κηλίδας. Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με CLDN-19 μεταλλάξεις και στην ηλικία των 20 ετών η επιβίωση αυτών των ασθενών ακόμη και χωρίς χρόνια νεφρική νόσο είναι μόλις 56%[88,89].

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά και συμπληρώματα Mg^{2+} δεν επηρεάζει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και η οριστική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση νεφρού. Αντίθετα σε άλλες σωληναριοπάθειες που προκαλούν νεφρασβέστωση δεν υπάρχει ανάλογη συσχέτιση με το ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, οπότε πιθανολογείται η συμμετοχή και άλλων μη αναγνωρισμένων παραγόντων[90].

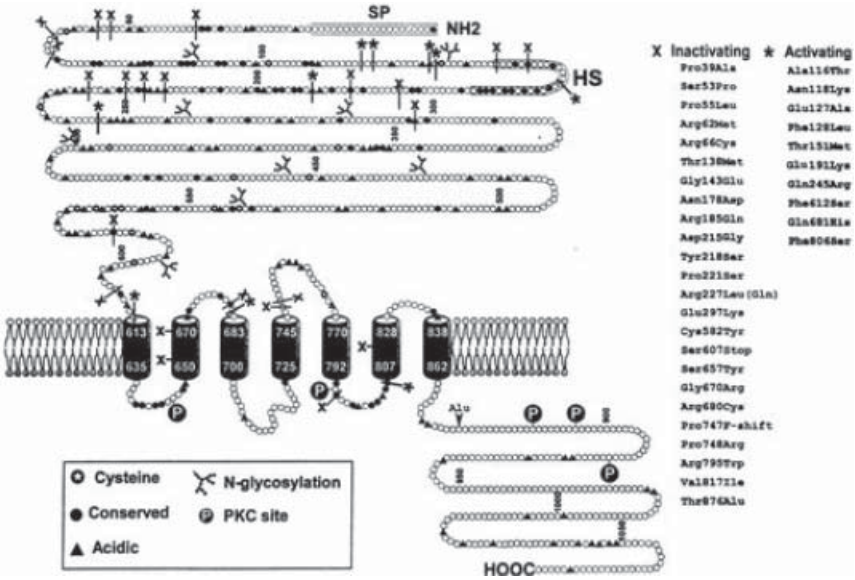
Αυτοσωμική επικρατής υπομαγνησιαιμία με υπασβεστιουρία: Η μετάλλαξη αφορά το γονίδιο FXYD2 που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11q23 και προκαλεί αντικατάσταση Glu41Arg στη γ-υπομονάδα της Na^+-K^+-ATPάσης. Η αντλία αυτή εκφράζεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια του άπω εσπειραμένου σωληναρίου που αποτελεί την κύρια θέση ενεργητικής μεταφοράς του Mg^{2+}. Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη συσσωρεύεται σε περιπυρηνικές δομές και δεν υπόκειται σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις που χαρακτηρίζουν τον wild type. Η νόσος εκδηλώνεται συχνά με γενικευμένους σπασμούς στη βρεφική ηλικία ή αργότερα κατά την εφηβεία[91,92].

Μεμονωμένη υπολειπόμενη υπομαγνησιαιμία με νορμοασβεστιουρία: Η υπεύθυνη μετάλλαξη ταυτοποιήθηκε αρχικά σε αιμομικτική οικογένεια και σχετίζεται με τη μαγνησιοτρόπο ορμόνη pro-EGF. Φυσιολογικά η προορμόνη υφίσταται πρωτεόλυση από εξωκυττάριες πρωτεάσες στο βασικοπλάγιο χώρο δίνοντας την ενεργό EGF που δρα ως αυτοκρινής ή παρακρινής ορμόνη στον συνδέτη της (EGFR). Η ενεργοποίηση του υποδοχέα αυξάνει την έκφραση και ενεργότητα της TRPM-6[93].

Υπομαγνησιαιμία με δευτεροπαθή υπασβεστιαιμία: Πρόκειται για αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή της εντερικής και νεφρικής επαναρρόφησης Mg^{2+} εξαιτίας μεταλλάξεων της TRPM-6. Κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται από τους πρώτους μήνες της ζωής και περιλαμβάνουν γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς και τετανία εξαιτίας βαριάς υπομαγνησιαιμίας και δευτεροπαθούς υπασβεστιαιμίας. Η υπομαγνησιαιμία προκαλεί αναστολή της έκκρισης PTH και αντίσταση των τελικών οργάνων στη δράση

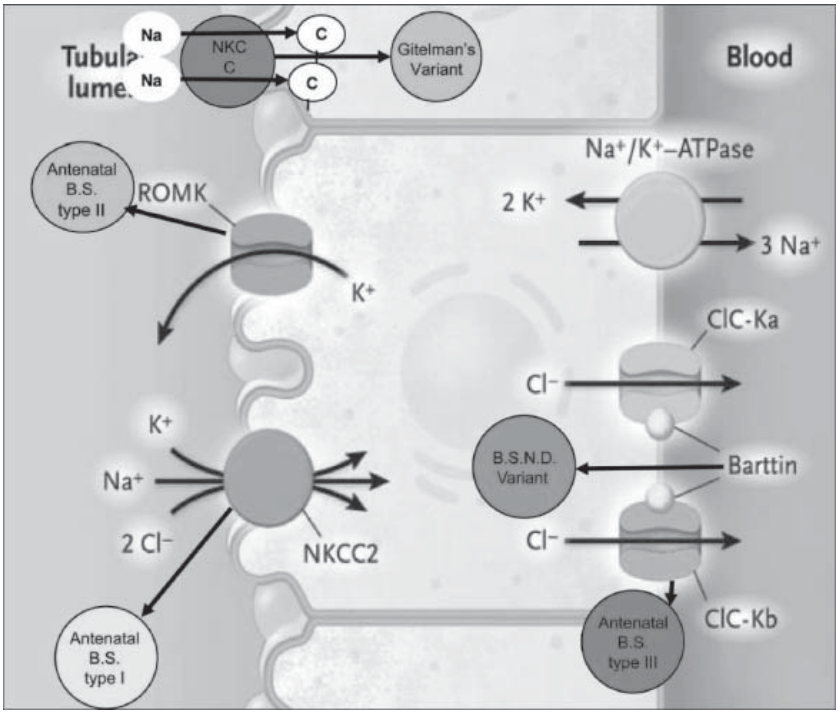
της. Η θεραπευτική της αντιμετώπιση στηρίζεται στην παρεντερική χορήγηση Mg^{2+} κατά τη διάρκεια των σπασμών και ακολούθως υψηλών δόσεων Mg^{2+} από του στόματος σ' όλη τη διάρκεια της ζωής[94].

Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του Ca^{++}/Mg^{++}-sensing receptor: Οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του ασβεστιοστάτη που ανήκει στην οικογένεια των διαμεμβρανικών υποδοχέων συνδεμένων με G-πρωτεΐνες προκαλούν αυτοσωμική επικρατή υπασβεστιαιμία. Η ενεργοποίηση του ασβεστιοστάτη αναστέλλει την έκκριση PTH αλλά και την έκφραση του γονιδίου της, ευοδώνει την απελευθέρωση καλσιτονίνης και μειώνει την παρακυττάρια επαναρρόφηση του Ca^{2+} και του Mg^{2+} (Εικόνα 5). Προκαλεί πρώιμα συμπτώματα υπασβεστιαιμίας στην παιδική ηλικία και πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από τον πρωτοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό[95].



Εικόνα 5*: Οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του ασβεστιοστάτη προκαλούν αυτοσωμική επικρατή υπασβεστιαιμία και εκσεσημασμένη μαγνησιουρία*

Κληρονομικές σωληναριοπάθειες με απώλεια άλατος (Εικόνα 6): Χαρακτηρίζονται από υποκαλιαιμική, υποχλωραιμική μεταβολική αλκάλωση και δευτεροπαθή υπερρενιναιμικό υπεραλδοστερονισμό με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Η υπομαγνησιαιμία εμφανίζεται σε ασθενείς με σύνδρομο Gitelman και κλασικό σύνδρομο Bartter.



Εικόνα 6*: Το σύνδρομο Gitelman και το σύνδρομο Bartter τύπου III προκαλούν υπομαγνησιαιμία με διαφορετικούς μηχανισμούς αφού διαφέρουν ως προς το ανατομικό επίπεδο βλάβης*

Το σύνδρομο Gitelman αποτελεί σπάνια σωληναριοπάθεια που κληρονομείται με υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα και εκδηλώνεται με παροδικά επεισόδια μυικής αδυναμίας και τετανίας που συνδυάζονται με κοιλιακά άλγη, εμέτους και δυσκοιλιότητα. Μεταξύ των επεισοδίων παρεμβάλλονται μακρά διαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων και η διάγνωση γίνεται συνήθως μετά την ηλικία των 5 ετών ή στην ενήλικο ζωή. Τα εργαστηριακά διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου είναι υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπασβεστιουρία, υποχλωραιμική μεταβολική αλκάλωση και υπερρενιναιμικός υπεραλδοστερονισμός[96,97,98].

Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου SLC12A3 που εδράζεται στα μακρά σκέλη του χρωμοσώματος 16 και κωδικοποιεί τους ευαίσθητους στη θειαζίδη συμμεταφορείς NCCT του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Οι δομικές ανωμαλίες του NCCT προκαλούν αυξημένη αποβολή NaCl, υπογκαιμία και δευτεροπαθή ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η υποκαλιαιμία στα πλαίσια δευτεροπαθούς

υπεραλδοστερονισμού θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας μειωμένης επαναρρόφησης Mg^{2+} στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια. Η απώλεια του NCCT αναστέλλει επίσης την επαναρρόφηση Mg^{2+} προς τα περισωληναρικά τριχοειδή διαμέσου μείωσης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na^+ από την οποία εξαρτάται η λειτουργία του ανταλλάκτη Na^+-Mg^{2+} στην βασικοπλάγια μεμβράνη. Το σύνδρομο Bartter τύπου III εκδηλώνεται πριν την ηλικία των 6 ετών με βαρύτερη συμπτωματολογία και οφείλεται σε διαταραχές που εντοπίζονται στο TALH. Το κλασικό σύνδρομο σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον δίαυλο Cl^- (CLC–Kβ) της βασικοπλάγιας επιφάνειας και χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιουρία και υποκαλιαιμία, ενώ η υπομαγνησιαιμία ανέρχεται σε ποσοστό έως 50%. Στην νεογνική μορφή του συνδρόμου Bartter δεν είναι συχνές οι διαταραχές της ομοιοστασίας του Mg^{2+}[99].

Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου Gitelman από το κλασικό σύνδρομο Bartter στηρίζεται στην παρουσία υπασβεστιουρίας και υπερασβεστιουρίας αντίστοιχα, ενώ η υπομαγνησιαιμία αφορά περίπου στο 1/3 των ασθενών με σύνδρομο Bartter και δεν είναι εκσημασμένη. Το ανατομικό επίπεδο της βλάβης διαφέρει και η κλινική εικόνα είναι ηπιότερη επί συνδρόμου Gitelman[100].

Στο σύνδρομο Bartter τύπου IV αναφέρεται συχνά επικάλυψη μεταξύ των 2 συνδρόμων εξαιτίας συνύπαρξης μεταλλάξεων των γονιδίων CLCNKB και CLCNKA που κωδικοποιούν τους διαύλους Cl^-.

4.4. Υπομαγνησιαιμία από ανακατανομή

Η υπομαγνησιαιμία από ανακατανομή προκαλείται από φάρμακα ή ορμόνες που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση Mg^{2+}, μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας και καταστάσεις συμπαθητικοτονίας.

Η θεοφυλλίνη προκαλεί υπομαγνησιαιμία αυξάνοντας την έκκριση επινεφρίνης και τα επίπεδα ινσουλίνης. Η αύξηση της αδρενεργικής δραστηριότητας προκαλεί είσοδο K^+ και Mg^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο, μαγνησιουρία και αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό. Η καθίζηση αδιάλυτων συμπλεγμάτων Mg^{2+} και ελεύθερων λιπαρών οξέων προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου Mg^{2+}.

Η χορήγηση β-αδρενεργικών αγωνιστών επηρεάζει την ομοιοστασία του Mg^{2+} διαμεσου διέγερσης των β_2-αδρενεργικών υποδοχέων και της

δραστηριότητας της Na^+-K^+-ATPάσης.

Η χορήγηση ινσουλίνης σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση προκαλεί σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων K^+ και Mg^{2+} εξαιτίας μαζικής εισόδου τους εντός των κυττάρων του ήπατος και των σκελετικών μυών. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι εντονότερες σε ασθενείς με αρνητικό ισοζύγιο K^+ και Mg^{2+}, εξαιτίας προηγούμενης ωσμωτικής διούρησης.

Η διγοξίνη προκαλεί υπομαγνησιαιμία που αυξάνει την τοξικότητά της περισσότερο ίσως και από την συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία και σχετίζεται με εμφάνιση δυνητικά θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών.

Το σύνδρομο επανασίτισης είναι πολυσυστηματικό και σχετίζεται με την εμφάνιση σημαντικής υπερινσουλιναιμίας μετά από τη χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων γλυκόζης σε υποσιτιζόμενους ασθενείς. Η υπερινσουλιναιμία προκαλεί ταχεία αναδιανομή K^+, Mg^{2+} και φωσφόρου εντός των κυττάρων και επικίνδυνες ηλεκτρολυτικές διαταραχές που προκαλούν αναπνευστική ανεπάρκεια, αρρυθμίες, σπασμούς, ραβδομυόλυση και οξεία ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας.

Το σύνδρομο πεινασμένου οστού εμφανίζεται σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό μετά από μεταμόσχευση νεφρού και προκαλεί υπομαγνησιαιμία εξαιτίας μαζικής επανεισόδου του Mg^{2+} στα οστά[101].

Σπάνιο αίτιο υπομαγνησιαιμίας αποτελούν όγκοι που προκαλούν διάχυτες οστεοβλαστικές μεταστάσεις, εξαιτίας καθήλωσης μεγάλων ποσοτήτων Mg^{2+} στο νεο-σχηματισθέν οστεοειδές που επιμεταλλώνεται.

Η αλκάλωση προκαλεί υπομαγνησιαιμία διαμέσου ανακατανομής του Mg^{2+} προς τον ενδοκυττάριο χώρο και εμφανίζεται συχνότερα κατά τη θεραπεία της βαριάς μεταβολικής οξέωσης. Η χρόνια μεταβολική οξέωση επηρεάζει τη νεφρική διαχείριση Ca^{2+} και Mg^{2+} διαμέσου διαταραχών της έκφρασης του TRPV5, της καλβιδίνης-D28K καθώς και του TRPM6 και οδηγεί σε μαγνησιουρία και ασβεστιουρία. Σε καταστάσεις χρόνιας μεταβολικής οξέωσης το αρνητικό ισοζύγιο Ca^{2+} και Mg^{2+} σχετίζεται με διαταραχές μεταβολισμού των οστών και εμφάνιση οστεοπόρωσης ή οστεομαλακίας.

Η υπομαγνησιαιμία αποτελεί συχνή επιπλοκή των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων εξαιτίας εκσημασμένης αύξησης των επιπέδων των κατεχολαμινών και μείωσης της συγκέντρωσης του ιονισμένου Mg^{2+} εξαιτίας μαζικών μεταγγίσεων που περιέχουν κιτρικά. Επίσης η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια προκαλεί αντιρροπιστική συμπαθητικοτονία και μετακίνηση του Mg^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο[102,103].

5. Κλινικές εκδηλώσεις υπομαγνησιαιμίας

Οι ασθενείς με υπομαγνησιαιμία παραμένουν συχνά ασυμπτωματικοί επειδή οι εκδηλώσεις της πρωτοπαθούς διαταραχής συνήθως συγκαλύπτουν ή επιπλέκουν τις εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας (Πίνακας 4). Επιπρόσθετα τα πρώιμα συμπτώματα είναι μη ειδικά και συνήθως η ένδεια Mg^{2+} συνυπάρχει με άλλες αλληλοσχετιζόμενες ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Τα σημεία και συμπτώματα της υπομαγνησιαιμίας γίνονται εμφανή όταν τα επίπεδά του στο πλάσμα μειωθούν κάτω από 0,5 mmol/l και είναι συνάρτηση του ρυθμού πτώσης του Mg^{2+} και των ολικών αποθεμάτων του στον οργανισμό.

Νευρομυικές εκδηλώσεις
Αιμωδίες, παραισθησίες, μυϊκή αδυναμία
Επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, δεσμιδώσεις, τρόμος
Καρποποδικός σπασμός, θετικό Chvostek και Trousseau
Τετανία
Λαρυγγόσπασμος, βρογχόσπασμος, δυσφαγία
Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις
Διαταραχές μνήμης και ικανότητας συγκέντρωσης
Ευερεθιστότητα
Χορεία, αθέτωση
Αταξία, νυσταγμός
Παρανοϊκός ιδεασμός, ψύχωση
Απάθεια, καταστολή, λήθαργος, κώμα
Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις
Αρρυθμίες (υπερκοιλιακές, κοιλιακές, Torssades de pointes)
Τοξικός δακτυλιδισμός
Σπασμός στεφανιαίων αγγείων
Αρτηριακή υπέρταση
Μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές
Υποκαλιαιμία ανθιστάμενη στη συμβατική θεραπεία
Δυσεξήγητη υπασβεστιαιμία
Μειωμένη έκκριση PTH και αντίσταση στη δράση της
Διαταραχές μεταβολισμού βιταμίνης D
Δυσλιπιδαιμία, υπερινσουλιναιμία

***Πίνακας 4**: Κλινικές εκδηλώσεις υπομαγνησιαιμίας*

5.1. Βιοχημικές διαταραχές[104,105.106]

Υποκαλιαιμία: οι διαταραχές ομοιοστασίας του K^+ και του Mg^{2+} είναι στενά αλληλοεξαρτώμενες. Η υποκαλιαιμία εμφανίζεται στο 40-60% των ασθενών με σημαντική ένδεια Mg^{2+}. Η υποκαλιαιμία οφείλεται στη μείωση του ενδοκυττάριου Mg^{2+} και την ενεργειακή εξάντληση των ATP αποθεμάτων καθώς και στη δυσλειτουργία της μαγνησιοεξαρτώμενης Na^+-K^+-ATPάσης. Τελικά οι δίαυλοι K^+ στο TALH και τα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια διανοίγουν και αυξάνεται σημαντικά ο ρυθμός έκκρισης K^+ στον αυλό των σωληναρίων. Η ανθιστάμενη υποκαλιαιμία στη συμβατική θεραπεία υποκατάστασης υποδηλώνει συχνά υπομαγνησιαιμία και σχετίζεται με τις καρδιακές εκδηλώσεις της, αλλά μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση τετανίας.

Υπασβεστιαιμία: Η παρουσία υπασβεστιαιμίας είναι συνήθης σε σοβαρή υπομαγνησιαιμία. Σχετίζεται με τα απρόσφορα χαμηλά επίπεδα PTH για το βαθμό της υπασβεστιαιμίας και την αντίσταση των οργάνων-στόχου στη δράση της. Η έλλειψη Mg^{2+} επηρεάζει τη βιοσύνθεση αλλά πρωτίστως το μηχανισμό έκκρισης της PTH και προκαλεί σκελετική και νεφρική αντίσταση στη δράση της όπως αντανακλάται στα χαμηλά επίπεδα cAMP των ούρων, το βαθμό επαναρρόφησης φωσφόρου και τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης. Η αντίσταση των τελικών οργάνων εντοπίζεται σε μετα-υποδοχεακό επίπεδο και οφείλεται στην ελαχιστοποίηση της διέγερσης της αδενυλκυκλάσης μετά τη σύνδεση της PTH με τον υποδοχέα (PTH1R). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της έκλυσης RANKL από τους οστεοβλάστες που αποτελεί το κλειδί της οστεοκλαστογένεσης.

Η θεραπεία υποκατάστασης προκαλεί άμεση ομαλοποίηση των επιπέδων PTH αλλά καθυστερημένη επάνοδο των επιπέδων Ca^{2+} σε αρκετές ημέρες. Δηλαδή υπάρχει άμεση διόρθωση του μηχανισμού έκκρισης και καθυστερημένη επαναφορά της ευαισθησίας των οργάνων-στόχου στο ομόλογο ερέθισμα.

Σε ασθενείς με υπομαγνησιαιμία παρατηρούνται διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις καλσιτριόλης επανέρχονται βραδέως με θεραπεία υποκατάστασης και σχετίζονται με μείωση της δραστικότητας της 1α-υδροξυλάσης, αυξημένο ρυθμό κάθαρσης του ενεργού μεταβολίτη και αντίσταση των τελικών οργάνων-στόχου[107]. Πιθανολογείται ότι η υπομαγνησιαιμία προκαλεί υπορρύθμιση των VDR υπο-

δοχέων στα οστά και τον εντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα διαταραχή της οστεοκλαστογένεσης και της έκφρασης των επιθηλιακών διαύλων ασβεστίου καθώς και της μεταφορικής-ενδοκυττάριας πρωτεΐνης στον εντερικό σωλήνα.

5.2. Νευρομυικές εκδηλώσεις[104]

Οι πρωιμότερες εκδηλώσεις της ένδειας Mg^{2+} είναι οι αιμωδίες, η μυική αδυναμία και οι παραισθησίες. Προοδευτικά εμφανίζονται σημεία αυξημένης νευρομυικής διεγερσιμότητας, αύξηση τενοντίων αντανακλαστικών, μυικός τρόμος, δεσμιδώσεις, επώδυνες μυικές συσπάσεις, καρποποδικός σπασμός και θετικά σημεία Chvostek και Trousseau. Σε βαρύτερες καταστάσεις εμφανίζονται λαρυγγόσπασμος, βρογχόσπασμος, δυσφαγία και τετανία. Βέβαια αληθής τετανία σε υπομαγνησιαιμικούς ασθενείς παρατηρείται σπάνια και η παρουσία της σχετίζεται συνήθως με σοβαρή υπασβεστιαιμία.

Η έλλειψη Mg^{2+} προκαλεί αύξηση της ταχύτητας αγωγής του ερεθίσματος και μείωση της οδού διέγερσης, ενώ η παρουσία του φαίνεται ότι σταθεροποιεί τον νευράξονα. Σε μοριακό επίπεδο δρα ανταγωνιστικά στη συναπτική σχισμή για το Ca^{2+} και αναστέλλει την είσοδό του στην προσυναπτική περιοχή της τελικής κινητικής πλάκας. Σε συνθήκες έλλειψης Mg^{2+} παρατηρείται αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+}, εκσημασμένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και εμφάνιση μυοπαθητικού ΗΜΓ/ματος υψηλών δυναμικών.

Η επίδραση της υπομαγνησιαιμίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι περίπλοκη και σχετίζεται με την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na^{+} και Ca^{2+}, των επιπέδων σεροτονίνης και ακετυλοχολίνης, ενώ παράλληλα αναστέλλεται η έκκριση γ-αμινοβουτυρικού. Οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας περιλαμβάνουν διαταραχές μνήμης, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα, διαταραχές ύπνου, λήθαργο, απάθεια και καταστολή. Επίσης η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με διαταραχές προσανατολισμού, παραληρηματικές ιδέες, παρανοϊκό ιδεασμό καθώς και αταξία, ίλιγγο, χορειακές ή αθετωσικές κινήσεις ακόμη και γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς.

5.3. Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις

Η ένδεια Mg^{2+} και οι συνυπάρχουσες διαταραχές του K^+ και του Ca^{2+} σχετίζονται με διαταραχές της ηλεκτρικής καρδιακής δραστηριότητας, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του αγγειακού τόνου. Η υπομαγνησιαιμία αποτελεί εκλυτικό παράγοντα κοιλιακών και υπερκοιλιακών αρρυθμιών, στην οποία εμπλέκεται η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης K^+ και η παράλληλη αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+}. Επιπρόσθετα η υπομαγνησιαιμία επαυξάνει την αρρυθμιογόνο δράση της δακτυλίτιδας και παρατηρείται στο 16-19% των ασθενών που λαμβάνουν καρδιοτονωτικές γλυκοσίδες. Η διγοξίνη αναστέλλει την μαγνησιο-εξαρτώμενη Na^+-K^+-ΑΤΡάση και μειώνει επιπλέον την ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+ γεγονός που αυξάνει το βαθμό σύνδεσής της με τα μυοκαρδιακά κύτταρα[108].

Οι κοιλιακές αρρυθμίες αποτελούν επικίνδυνες και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές της υπομαγνησιαιμίας που χαρακτηριστικά ανθίστανται στη συμβατική θεραπεία[109]. Αναφέρεται συσχέτιση των αρρυθμιών που εμφανίζονται σε μετεμφραγματικούς ασθενείς καθώς και σ' άλλους με βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, με τα επίπεδα Mg^{2+} πλάσματος. Η υπομαγνησιαιμία είναι παρούσα σε λιγότερο από το 10% των ασθενών με ήπια έως μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια και περισσότερο συχνή σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια[103]. Σχετίζεται με τη διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) αλλά και την εντατική διουρητική αγωγή.

Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα της υπομαγνησιαιμίας είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, οξυκόρυφα Τ, παράταση του διαστήματος PR, μη ειδικές αλλοιώσεις του ST και εμφάνιση κύματος U. Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες περιλαμβάνουν την κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό, έκτακτες συστολές και την παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία. Οι κοιλιακές αρρυθμίες παρουσιάζονται συχνότερα σε ασθενείς με υποκείμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία και περιλαμβάνουν έκτακτες κοιλιακές συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία, ριπιδοειδή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία με παράταση του QT (Torsades de pointes) και κοιλιακή μαρμαρυγή.

Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με διαταραχές της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του αγγειακού τόνου διαμέσου μείωσης επαναφοράς του

Ca^{2+} στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και τον εξωκυττάριο χώρο. Η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στη ρύθμιση του τόνου των λείων μυικών ινών και την εμφάνιση υπέρτασης, υπεραντιδραστικότητας των βρόγχων, σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών και επέκτασης του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου[110,111].

5.4. Μεταβολικές διαταραχές

Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης και αναστέλλει την οξεία φάση απελευθέρωσης της ινσουλίνης ως απάντηση στο ομόλογο ερέθισμα, εξαιτίας μείωσης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης K^+. Η μακροχρόνια υπομαγνησιαιμία προκαλεί εξάντληση των β-νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος καθώς και αντίσταση των οργάνων-στόχου στη δράση της ινσουλίνης. Η διαταραχή εντοπίζεται σε επίπεδο υποδοχέα ή μετά από αυτόν εξαιτίας πιθανής συμμετοχής του Mg^{2+} ως δεύτερου αγγελιοφόρου. Υποστηρίζεται ότι η ένδεια Mg^{2+} επηρεάζει τη γλοιότητα της κυτταρικής μεμβράνης διαταράσσοντας το βαθμό συγγένειας της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της. Εξάλλου το Mg^{2+} παρεμβαίνει άμεσα στην ομοιοστασία της γλυκόζης ως συνένζυμο κατά τη μεταφορά της μέσα στο ηπατοκύτταρο και αποτελεί καταλύτη ενζύμων κατά την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση.

Η αναπλήρωση του ελλείμματος του Mg^{2+} βελτιώνει την αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη και μειώνει τις συνολικά χορηγούμενες δόσεις ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς. Επίσης μειώνει την παραγωγή οξειδωμένων προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά.

Η υπομαγνησιαιμία φαίνεται ότι προάγει την αθηροσκληρυντική διαδικασία επιδρώντας στο μεταβολισμό των λιπιδίων, τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων, τον αγγειακό τόνο και την ομοιοστασία της γλυκόζης. Η ένδεια Mg^{2+} σχετίζεται με υπερτριγλυκεριδαιμία, αύξηση της LDL, VLDL, apo-B και μείωση της HDL και apo-A_1 καθώς και της δραστηριότητας της LCAT. Η υπεροξείδωση των λιποπρωτεϊνών επιταχύνει την αθηροσκληρυντική διαδικασία σε συνδυασμό με τις διαταραχές συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων που προκαλεί η αυξημένη συγκέντρωση TXA_2. Ο αυξημένος αγγειακός τόνος σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάριου Ca^{2+} αλλά και τις αυξημένες συγκεντρώσεις αγγειοτενσίνης-ΙΙ και αλδοστερό-

νης που επιτείνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η αποκατάσταση της υπομαγνησιαιμίας διεγείρει την παραγωγή αγγειοδιασταλτικής PGI_2 και NO ενώ μειώνει την απαντητικότητα των λείων μυικών ινών στην αγγειοτενσίνη-II[110,111,112,113].

Οι ασθενείς με οστεοπόρωση εμφανίζουν διαταραχές της ομοιοστασίας του Mg^{2+}[114,115]. Η θεραπεία υποκατάστασης μειώνει το ρυθμό οστικής απώλειας στο 80% των ασθενών, ενώ παράλληλα αυξάνει την οστική παραγωγή. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η διαταραχή της λειτουργίας της μαγνήσιο-εξαρτώμενης H^+-K^+-ATPάσης στα κύτταρα του περιοστέου και ενδοστέου. Η ένδεια Mg^{2+} τελικά οδηγεί σε διαταραχές της επιμετάλλωσης διαμέσου μείωσης του pH στο εξωκυττάριο υγρό. Οι διαταραχές του μεταβολισμού της VitD και πρωτίστως η αντίσταση του σκελετού στη δράση της σχετίζονται με την εμφάνιση ραχιτικών αλλοιώσεων ή οστεομαλακίας.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση η ανεύρεση υπομαγνησιουρίας αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα. Το Mg^{2+} αποτελεί αναστολέα της κρυσταλλικής ανάπτυξης και εμπλέκεται στη λιθογενετική διαδικασία διαμέσου μείωσης του υπερκορεσμού των ούρων σε δυσδιάλυτα άλατα οξαλικού Ca^{2+}.

Η υπομαγνησιαιμία εμπλέκεται στην υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων και την εμφάνιση βρογχικού άσθματος. Η επίπτωσή της σε ασθενείς με σοβαρό βρογχικό άσθμα ανέρχεται στο 20% και η θεραπεία υποκατάστασης φαίνεται να βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία καθώς και την απαντητικότητα των βρόγχων στο ερέθισμα της μεταχολίνης[116].

Σε πειραματικά μοντέλα η πρόκληση υπομαγνησιαιμίας προκάλεσε απρόσφορη ανοσολογική απάντηση μετά από διέγερση με ενδοτοξίνες. Πιθανολογείται ο ρόλος του Mg^{2+} στις φλεγμονώδεις διαδικασίες του shock και της σηπτικής καταπληξίας διαμέσου ρύθμισης ανοσολογικών διεργασιών, όπως η λειτουργία των κοκκιοκυττάρων, ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων, η σύνδεση των ενδοτοξινών στα μονοπύρηνα-μακροφάγα και η παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών. Η υπομαγνησιαιμία σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας σχετίζεται με ανάπτυξη σηπτικών επιπλοκών, αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης και οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα IL-1, TNF-α, INF-γ και ουσίας P[117,118].

6. Προφύλαξη

Ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου να εμφανίσουν υπομαγνησιαιμία πρέπει να ελέγχονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα και να λαμβάνουν προφυλακτικά συμπληρώματα Mg^{2+}. Στις ομάδες υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται αλκοολικοί ασθενείς, νοσηλευόμενοι σε μονάδες εντατικής θεραπείας, ασθενείς με χρόνια διάρροια ή σύνδρομα δυσαπορρόφησης με στεατόρροια και όσοι λαμβάνουν μακροχρόνια διουρητική αγωγή. Επίσης πρέπει να ελέγχονται νεοπλασματικοί ασθενείς υπό αγωγή με cetuximab ή cisplatin, ανοσοκατεσταλμένοι υπό αγωγή με αναστολείς της καλσινευρίνης και ασθενείς που λαμβάνουν αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά, αμφοτερικίνη Β, πενταμιδίνη και φωσκαρνέτη.

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας συστήνεται να λαμβάνουν προφυλακτικά 4-8 mmol/24ωρο Mg^{2+} και υψηλότερες δόσεις σε περιπτώσεις ανεπαρκούς σίτισης ή παρατεινόμενων εντερικών ή νεφρικών απωλειών Mg^{2+}.

Ασθενείς σε μακροχρόνια αγωγή με διουρητικά της αγκύλης και ιδιαίτερα οι πάσχοντες από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν και καρδιοτονωτικές γλυκοσίδες πρέπει να ελέγχονται τακτικά για εμφάνιση υπομαγνησιαιμίας και υποκαλιαιμίας. Η προφυλακτική χορήγηση αμιλορίδης αποτρέπει την εμφάνιση των παραπάνω ηλεκτρολυτικών διαταραχών που σχετίζονται με επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες. Η αμιλορίδη προκαλεί υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης αναστέλλοντας τους ENaC στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια και αυξάνει την κινητήρια δύναμη εισόδου του Mg^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο. Δηλαδή, δρα και ως μαγνησιοσυντηρητικό διουρητικό[119].

Σε περιπτώσεις ήπιας ασυμπτωματικής υπομαγνησιαιμίας το ολικό έλλειμμα Mg^{2+} υπολογίζεται σε 1-2 mEq/kgΣΒ. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει δίαιτα πλούσια σε Mg^{2+} ή από του στόματος χορήγηση Mg^{2+} (30 mEq/ημερησίως) σε 3 διαιρεμένες δόσεις. Η αρχική δόση είναι περίπου 12 mmol/24ωρο αλλά σταδιακά μπορεί να αυξηθεί σε 48 mmol/ημέρα. Το γλυκονικό Mg^{2+} αποτελεί θεραπεία εκλογής επειδή εμφανίζει καλύτερη εντερική απορρόφηση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (διάρροια) σε σχέση με τα άλλα σκευάσματα. Συνήθως απαιτείται αποκατάσταση και των συνυπαρχόντων ελλειμμάτων K^+ και Ca^{2+}.

7. Θεραπεία υπομαγνησιαιμίας

Ασθενείς με παρουσία σημείων και συμπτωμάτων υπομαγνησιαιμίας πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα. Η από του στόματος χορήγηση Mg^{2+} σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι συνήθως αναποτελεσματική εξαιτίας φτωχής γαστρεντερικής απορρόφησης, αυξημένων νεφρικών απωλειών ή λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών των μεγάλων δόσεων. Τα επίπεδα Mg^{2+} που μετρώνται σε σύντομο χρόνο μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι συνήθως πλασματικά αυξημένα εξαιτίας της βραδείας εξισορρόπησης μεταξύ εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου διαμερίσματος. Η συγκέντρωση Mg^{2+} πλάσματος αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της επαναρρόφησής του στο TALH και η απότομη αύξηση της συγκέντρωσής του στον ορό καταργεί το ερέθισμα αυξημένης κατακράτησης, οπότε το 50% του χορηγούμενου απεκκρίνεται τελικά στα ούρα. Η δόση πρέπει να τροποποιείται βάσει του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και να μην υπερβαίνει τα 100 mEq/ημερησίως (50 mmol). Τα επίπεδα Mg^{2+} του ορού συνήθως επανέρχονται εντός 48 ωρών αλλά η αναπλήρωση των ολικών αποθεμάτων Mg^{2+} απαιτεί συνέχιση της θεραπείας για 3-7 ημέρες.

Σε κοιλιακή μαρμαρυγή χορηγούνται bolus 2-4 ml διαλύματος $MgSO_4$ 50%. Σε κοιλιακή ταχυκαρδία και σύνδρομο Torsades de pointes χορηγείται επίσης διάλυμα $MgSO_4$ 50% (4-8 mmol) εντός 2 λεπτών και ακολούθως σε συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση (40 mmol) για τις επόμενες 5 ώρες[120,121]. Αν κριθεί απαραίτητο χορηγούνται επιπλέον 40 mmol τις επόμενες 10 ώρες. Η ενδοφλέβια χορήγηση $MgSO_4$ γίνεται σε διάλυμα που δεν περιέχει διττανθρακικά για τις επόμενες 3-5 ημέρες σε δόση 25 mmol/24ωρο (10 ml διαλύματος 50% = 5 gr ή 40 mEq ή 20 mmol Mg^{2+}). Σημειώνεται ότι περισσότερο από το 50% του χορηγούμενου Mg^{2+} υφίσταται νεφρική απέκκριση και σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας η χορήγηση $MgSO_4$ μπορεί αρχικά να αυξήσει την απέκκριση K^+. Τα θειικά ιόντα όπως ακριβώς και η καρβενικιλλίνη δρουν ως ένα μη επαναρροφήσιμο ανιόν στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια και μπορεί να επιδεινώσουν την υποκαλιαιμία. Κατά την συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση απαιτείται τακτική καταγραφή των ζωτικών σημείων και έλεγχος των αντανακλαστικών ανά 15 λεπτά την πρώτη ώρα και ακολούθως ανά ώρα. Επίσης συστήνεται συνεχής ΗΚΓ/κή παρακολούθηση, ωριαία μέτρηση ούρων, παρακολούθηση του επιπέδου συνείδησης και της συχνότητας των αναπνοών. Η παρακολούθηση των

επιπέδων Mg^{2+} γίνεται αρχικά ανά 6ωρο και ακολούθως ανά 12ωρο. Οι συγκεντρώσεις Mg^{2+} πρέπει να παραμένουν σε επίπεδα κάτω από 2,5 mEq/L και να αποκαθίστανται ταυτόχρονα τα ελλείμματα K^+ και Ca^{2+}. Σημεία τοξικότητας που παρατηρούνται κατά την ενδοφλέβια χορήγηση Mg^{2+} είναι η απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης, η βραδυκαρδία, η εξαφάνιση των τενοντίων αντανακλαστικών και σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 9 mg/dl η εμφάνιση τετραπληγίας, παράλυσης των αναπνευστικών μυών και καρδιακής ανακοπής.

Ασθενείς με υπομαγνησιαιμία που εμφανίζουν τετανία ή γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος $MgSO_4$ 50% σε δόση εφόδου 8-16 mEq εντός 10 λεπτών και ακολούθως 48-64 mEq ημερησίως για 3-5 ημέρες. Η διόρθωση της υποκείμενης αιτίας υπομαγνησιαιμίας δεν είναι πάντοτε εφικτή. Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σε οιδηματικές καταστάσεις προτείνεται η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών ή διουρητικών της αγκύλης με αμιλορίδη εξαιτίας της δράσης της ως μαγνησιοσυντηρητικού διουρητικού[119]. Η χορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών συστήνεται επίσης στη θεραπεία των συνδρόμων Gitelman και Bartter τύπου III καθώς και στην αντιμετώπιση της υπομαγνησιαιμίας που συνοδεύει τη θεραπεία με cisplatin.

7.1. Θεραπευτικές χρήσεις μαγνησίου

Η χορήγηση Mg^{2+} είναι καθιερωμένη θεραπεία στο σύνδρομο Torsades de pointes καθώς και σε κοιλιακές αρρυθμίες που ανθίστανται στη συμβατική αντιαρρυθμική αγωγή. Επίσης η προφυλακτική χορήγηση Mg^{2+} σε επεμβάσεις καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ασκεί καρδιοπροστατευτική δράση καθώς και σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε ζωικά μοντέλα η χορήγηση Mg^{2+} μείωσε το μέγεθος του εμφράγματος και σ' άλλες μελέτες την πρώιμη θνητότητα κατά 24% πιθανά εξαιτίας της αντιαρρυθμικής του δράσης. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι επηρεάζει τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων αναστέλλοντας την παραγωγή θρομβοξανίου ή την ενεργότητα του υποδοχέα IIb–IIIa[112,113].

Η ενδοφλέβια χορήγηση Mg^{2+} υπερέχει των άλλων σπασμολυτικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας και μειώνει κατά 50% τον κίνδυνο εμφάνισης εκλαμψίας. Πιθανολογείται ότι βελτιώνει την αγγειακή

εγκεφαλική διαπερατότητα σε βαθμό ακόμη μεγαλύτερο και από τη νιμοδιπίνη. Ο νευροπροστατευτικός του ρόλος στο οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Φαίνεται ότι η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου συμβάλλει στην επιβίωση των νευρικών κυττάρων και επηρεάζει τη φλεγμονώδη απάντηση. Η ευνοϊκή επίδραση του Mg^{2+} στον αγγειακό τόνο φαίνεται επίσης ότι ανταγωνίζεται την ισχαιμία στην penubra[122].

Η χορήγηση Mg^{2+} στο βρογχικό άσθμα έχει ένδειξη μόνο σε ασθενείς με πολύ σοβαρές εκδηλώσεις[123]. Πιθανολογείται ότι η ευεργετική του δράση ασκείται διαμέσου ανταγωνισμού με το ασβέστιο στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων καθώς και στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις του που σχετίζονται με την παραγωγή οξειδωτικών ριζών στα πολυμορφοπύρηνα των ασθματικών ασθενών[124].

8. Βιβλιογραφία

1. Elin RJ. Magnesium. The fifth but forgotten electrolyte Am J Clin Path 1994; 102; 616-622.
2. Ryan MF. The role of Magnesium in clinical biochemistry: an overview. Ann Clin Biochem 1991; 28: 19-26.
3. Rude RK, Oldham S. Disorders of magnesium metabolism. In: Cohen RD, Lewis B, Alberk KG, et al, eds. The metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease. London: Bailliere Tindall 1990: 1124-1148.
4. Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment.Intensive Care Med 2002; 28: 667-679.
5. Lauvoint P, Tokyz RM. Physiological and pathophysiological vale of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. J Hypertens 2000; 18: 177-1191.
6. Kayne LH, Lee DB. Intestinal magnesium absorption Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 210-217.
7. Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Intestinal absorption of Magnesium from food and supplements. J Clin Invest 1991; 88: 396-402.
8. Behar J. Magnesium absorption by the rat illum and colon. Am J Physiol 1974; 227: 334-340
9. Wallach S. Effects of magnesium on skeletal metabolism. Magnes Trace El 1990; 9: 1-14.

10. Rude RK, Kirchen ME, Grueber HE, Meger MH, Luck IS, Crawford DL. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: Uncoupling of bone formation and bone resoption. Magnes Res 1999; 12: 257-267.

11. Yu AS. Evolving concepts in epithelial magnesium transport. Curr Opin Nephrol Hypertension 2001; 10: 649-653.

12. Quamme GA, de Rouffignac C. Epithelial magnesium transport and regulation by the Kidney, Frout Biosci 2000; 5: D694- D711.

13. al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency:pathophysiologic and clinical overview. Am J Kidney Dis1994; 24; 7: 737-752.

14. van Hallie CM, Anderson JM. The role of claudins in determining paracellular charge selectioity. Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 38-41.

15. Balkovetz DF. Claudins at the gate: Determinants of renal epithelial tight junction paracellular permeability. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 290: F572-F579.

16. Angelow S, El-Hussein R, Kanzama SA, Yu AS. Renal localization and function of the toght junction protein-19. Am J Physiol Renal Physiol 2007; 293: F166-F177.

17. Hon J, Paul DL, Goodenough DA. Paracellin and modulation of ion selectivity of junctions J Cell Sci 2005; 118: 5109-5118.

18. Ikari A, Hivain N, Shimora M, et al. Association of paracellin-1 with ZO-1 augments the reabsorption of divalent cautions in renal epithelial cells. J Biol Chem 2004; 279(52): 54826-54832. Epub 2004 Oct 20.

19. Brown EM, Mc Lead RJ. Extracellular Calcium sensing and extracellular calcium signaling. Physio Rev 2001; 81: 239-297.

20. Hebert SC. Extracellular calcium-semsing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. Kidney Int 1996; 50: 2129.

21. De Roffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. Physiol Rev 1994; 74: 305.

22. Quamme G. renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. Kidney Int 1997; 52: 1180.

23. Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole De, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. Physiol Rev 2001; 81: 51-84.

24. Voets T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 from the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} absorption. J Biol Chem 2004; 279:

19-25.

25. Li M, Du J, Jiang J, Ratzan W, Su LT, Runnels LW, Yue L. Molecular determinants of Mg^{2+} and Ca^{2+} permeability and PH sensitivity in TRPM6 and TRPM7. J Biol Chem 2007; 25817-25830.

26. Schlingmann KP, Gudermann T. A critical role of the TRPM channel-kinase for human magnesium transport. J Physiol 2005; 566: 301-308.

27. Cao G., Theboult S, van der Wijst J, et al. RACK1 inhibits TRPM6 activity via phosphorylation of the fused alpha-kinase domain. Curr Biol 2008; 18: 168-176.

28. Groenestege WM, Thebault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. J Clin Invest 2007; 117: 2260-2267.

29. Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with lipidermal-growth factor-receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: A prospective study. Lancet Oncol 2007; 8: 387-394.

30. Muallem S, Moe OW. When EGF is offside, magnesium is wasted. J Clin Invest 2007; 117: 2086-2089.

31. Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop JG, Bindels RJ. Acid-base status determines the renal expression of Ca^{2+} and Mg^{2+} transport proteins Jam Soc Nephrol 2006; 17: 617-626.

32. Dai lJ,Friedman DA, Quamme GA. Acid-base changes after Mg^{2+} uptake in mouse distal convoluted tubule cells. Am J Physiol 1997; 272: F759.

33. Stuiver M , Lainez S, Will C, et al. CNNM2, encoding a basolateral protein required for renal Mg2+ handling, is mutated in dominant hypomagnesemia. Am J Hum Genet 2011; 88: 333.

34. Kroll Mh, Elin RJ. Relactionships between magnesium and protein concentrations in serum. Clin chem 1985; 31: 244-246.

35. Young DS. Effects of preanalytic variables on clinical laboratory tests. 2nd Ed. Washington, AACC 1997.

36. Saris NE, Mervaala E,Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstain A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Act 200; 294: 1-26.

37. Ryzen E. Magnesium homeostasis in critically ill patients. Magnesium 1989; 8: 201-212.

38. Boyd JC, Bruns DE, Wills MR. Frequency of hypo-magnesemia in hypokalemic patients. Clin Chem 1983; 29: 178-179.

39. R. Swaminathan. Magnesium Metabolism and its disorders. Clin Bioch Rev 2003; 24: 47-66.

40. Ryan MP. Interractionships of magnesium and potassium homeostasis. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 290-295.

41. Swaminathan R, hypo-Hypermagnesemia. In: Oxford Textbook of Nephrology. Eds:Davison AM, Cameron IS, Gunfiled J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford 1998; 271-310.

42. Elin RJ, Hosseini JM, Gill JR. Erythrocyte and mononuclear blood cell magnesium concentrations are normal in hypomagnesemic patients with chronic renal magnesium wasting. J Am Coll Nutr 1994; 13: 463-466.

43. Martin BJ, Lyon TD, Walker W, Fell GS. Mononuclear blood cell magnesium in older subjects: evaluation of its use in clinical practice. Ann Clin Biochem 1993; 30: 23-27.

44. Faw WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth 1999; 22: 377-395.

45. Ryzen E, Elbaum N, Singer FR, Rude RK. Parenteral magnesium deficiency. Magnesium 1985; 4: 137.

46. Drueke TB, Lacour B. Magnesium homeostasis and disorders of magnesium metabolism. In Feehally I, Johnson RJ, eds. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby 2007: 136-138.

47. La Sala MA,Lifshitz F, Silverberg M, Wapmir RA. Children with chronic inflammatory disease of the bowel. J. Ped. Gastr Nutr 1985; 4: 75-81.

48. Garrison M, Tong. Tong G, Rude R. Magnesium deficiency in critical illness. J Int Care Med 2005; 20: 3-17.

49. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton – pump inhibitors. Ann Intern Med 2009; 151: 755-756.

50. Knipers MJ, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesemia due to use of proton pump inhibitors- a review. Neth J Med 2009; 67: 169-172.

51. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Moin RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Am J Kidney Dis 2010; 56: 112-116.

52. Cundy T, Mckay J. Proton Pump inhibitors and severe hypomagnesemia. Curr Opin Gastr 2011; 27(2): 180-185.

53. MacKay DJ, Bladon TP. Hypomagnesemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. Oxford J Med 2010; 103(6): 387-

395.

54. Yu ASL. Disturbances of magnesium metabolism In: The Kidney. Ed: Brenner BM, WB Saunders 6th Ed, Philadelphia 1999; 1055-1070.

55. Tattersall JE, Dick C, Doyle S, Greenwood RN, Farrington K. Alkalosis and hypomagnesemia: unwanted effects of a low calcium CAPD solution. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 258-262.

56. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, et al. Activating mutations of the Ca SR: management of hypocalcemia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5313-5323.

57. Tosiello Lorraine. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. Arch Intern Med 1996: 156.

58. De Valk VH. Magnesium in diabetes mellitus. Neth I Med 1999; 54: 139-146.

59. Grafton G,Nunce CM, Sheppard MC, Brown G,Baxter MA. Effect of Mg^{2+} on Na^{+} - dependent inositol transport. Role for Mg^{2+} in etiology of diabetic complications. Diabetes 1992; 41: 35-39.

60. Dai LJ, Friedman DA, Quamme GA. Cellular mechanisms of chlorothiazide and cellular depletion on Mg^{2+} uptake in mouse distal convoluted tubule cells. Kidney Int 1997; 51: 1008.

61. Quamme GA. Effect of furosemide on calcium and magnesium transport in the rat nephron. Am J Physiol 1981; 241(4): F340-F347.

62. Ellison Dh. Diuretics drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. Am J Kidney Dis 1994; 23: 623.

63. Ryan MP. Diuretics and potassium magnesium depletion: directions for treatment. Am J Med 1987; 82: 38-47.

64. Alexandridis G, Liberopoulos E, Elisaf M. Aminoglycoside-induced reversibile tubular dysfunction. Pharmacology 2003; 67: 118-120.

65. Zaloga GP, Chernow B., Pock A, Wood B, Zaritskya, Zucker A. Hypomagnesemia is a common complication of aminoglycoside therapy. Surg Gynecol Obstr 1984; 158: 561-565.

66. Chon CL, Chem YH, Chau T, Lin SH. Acquired barter- like syndrome associated with gentamycin administration. Am J Med Sci 2005; 329: 144-149.

67. Ali BH, Abdel Gayyoum AA, Bashir AA Gentamicin nephrotoxicity in rat: Some biochemical correlates. Pharmacol Toxical 1992; 70: 419-423.

68. Koch NP, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunoit- Mentigny M,

Cochat. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide and methrotexate in osteosarcoma. Pediatr Nephrol 1998; 12: 572-575.

69. Townsend DM, Deng M, Zhang L, Lapus MG, Hanigan MH. Metabolism of cisplatin to a nephro-toxin in proximal tubule cells J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1-10.

70. Ikari A, Okude C, Sawada H, Takahashi T, Sugatani J, Miwa M. Down regulation of TRPM6-mediated magnesium influx by cyclosporine A. Naunym Scmiedebergs Arch Pharmacol November 17, 2007.

71. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Down regulation of Ca^{2+} and Mg^{2+} transport proteins in the kidney explains tacrolimus(FK 506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. JASN 2004; 15: 549-557.

72. Tejpar S, Piesseroux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with epidermial growth factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: A prospective study. Lancet Oncol 2007; 8: 387-394.

73. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia J Nate Cancer Inst 2005; 97(16): 1221-1224.

74. Wanzy LD, Brophy DF. Amiloride for the prevention of amphotericin B- Induced hypokalemia and hypomagnesemia. Ann Pharmacother 2000; 34: 94-97.

75. Noormohamed FH, Youle MS, Tang B, Martin- Munley S, Gazzard BG, Lant AF. Foscarnet-induced changes in plasma concentrations of total and ionized calcium and magnesium in HIV- Positive patients. Antivir Therapy 1996; 1: 172-179.

76. Shau GM, Alvarado P, Kirsheybaun MA. Symptomatic hypocalcemia and hypomagnesemia with renal magnesuium wasting associated with pentamidine therapy in a patient with AIDS. Am J Med 1990; 89: 380-382.

77. Liberopoulos E, Elisaf M. Pathophysiological mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. Alcohol Res 2002; 7: 139-142.

78. Flink EB. Magnesium deficiency in alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 1986; 10: 590-594.

79. Romani AMP. Magnesium homeostasis and Alcohol consumption. Magnesium Res 2008; 21(4): 197-204.

80. Magarian G, Lucas L, Kumar K. Clinical significance in Alcoholic Patients of Commonly Encountered Laboratory Test Results. In: Clinical laboratory Medicine, 2nd ed. Keneth D. Lippincott Williams and Wilkins, 2002.

81. Deheinzelin D, Negri FM, Tucci MR, et al. Hypomagnesemia in critically cancer patients: a prospective study of predictive factors. Braz J Med Biol Res 2000; 33: 1443-1448.

82. Limaye CS, Londhey VA, Nadkar MY, Borges NE. Hypomagnesemia in critically ill medical patients. JAPI 2011; 59: 19-24.

83. Liamis G, Gainoutsos C, Elisaf M. Acute pancreatitis-induced hypomagnesemia. Pancreotology 2001; 74-76.

84. Milionis HJ, Bourantas C, Siamopoulos C, Elisaf MS. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukaemia. Blood 1977; 49: 345-353.

85. Kuwertz E, Frund S, Kisters K. Famillial hypomagnesemia, hypercalciuria in two siblings. Clin Nephrol 2001: 56(2): 155-161.

86. Weber S, Schneider L, Konrad M. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with FHHNC JASN 2001; 12: 1872-1881.

87. Naderi A, Reilly R. Hereditary causes of hypomagnesemia and the affected genes and proteins. Nature Clinical Practice Nephrology 2008; 4: 80-89.

88. Beningo V, Scanonica C, Bettinelli X. Hypomagnesemia, hypercalciuria. Nephrocalcinosis is a report of nine cases and a review. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 605-610.

89. Kornad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in the tight junctions gene claudin 19 are associated with renal magnesium wasting, renal failure and severe ocular involvement. Am J Hum Genet 2006; 79: 949-957.

90. Nicholson JC, Jones CL, Powell HR, Walker RG, McCredie DA. Familial hypomagnesemia-hypercalciuria leading to end-stage renal failure. Pediatr Nephrol 1995; 9: 74-76.

91. Du HX, Scanzano R, Blostein R. Distinct regulatory effects of the Na-K- ATPase gamma subunit. J. Biol Chem 2002; 277: 20270-20276.

92. Meij IG, Koenderink JB, De Jong JC, et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na, K-ATPase gamma-subunit. Ann NY Acad Sci 2003; 968: 437-443.

93. Groenestege WM, Thébault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF. Causes isolated recessive renal hypomagnesemia. J Clin Invest 2007; 117: 2260-2267.

94. Walder RY, Landau D, Meyer P, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. Nat Genet 2002;

31: 171-174.

95. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, et al. Association between activating mutation of calcium-sensing receptor and Barter's Syndrome. Lancet 2002; 360: 692-694.

96. Pellack MR, Delaney VB, Graham RM, Hebert SC. Gitelman's syndrome maps to the thiazide-sensitive contrasporter gene locus on chromosome 16q13 in a large Kindred. JASN 1996; 7: 2244-2248.

97. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, et al. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and healthy-related quality of life. Kidney Int 2001; 59: 710-717.

98. Riveira - Munoz E, Chang Q, Godefroid N, et al. Transriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations new clues for the pathogenesis of Gitelman Syndrome. JASN 2007; 18: 1271-1283.

99. Naeseus M, Steels P, Verbeckmoes R, Vanreuterghem Y, Kuypers D. Barrter's and Gitelman's syndromes: From gene to clinic. Nephrol Physiol 2004; 96: 65-78.

100. Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel KE, Seyberth HW. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. Pediatr Res 2000; 48: 754-758.

101. Frisch LS, Mimouni F. Hypomagnesemia following correction of metabolic acidosis: A cause of hungry bone. J Am Coll Nutr 1993; 12: 710-713.

102. Aglio LS, Stanford GG, Moddi R. Hypomagnesemia is a common following cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc 1991; 5: 201-208.

103. Eichorn EJ, Tandom PK, Di Bianco R. Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure. The promise study. J Am Coll Cardial 1993; 21: 634-640.

104. Agus ZS. Hypomagnesemia JASN 1999; 10: 1616-1622.

105. Charles P Mc Kay. Disorders of magnesium metabolism. In: Leonard G. Feld, Frederick J Kaskel. Fluid and Electrolytes in Pediatrics Humana Press New York 2011: 149-171.

106. Jeffrey S. Berns. Disorders of magnesium Homeostasis In: Arthur Greenberg, PRIMER on kidney Diseases, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 131-135.

107. Fatemi S, Ryzen E, Floves J. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25 dihydroxyvi-

tamin D metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1067-1072.

108. Martin BJ, Mc Alpine JK, Derine BI. Hypomagnesemia in elderly digitalized patients. Scott Med J 1988; 33: 273-274.

109. Varon ME, Shere DM, Abramawicz JS, Akiyama T. Maternal ventricular tachycardia associated with hypomagnesemia. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1352-1355.

110. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. Mol Aspects Med 2003; 24: 107-136.

111. Maier JA. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based link. Mol Aspects Med 2003, 24: 137-146.

112. Nadler JL, Buchanoin T, Natarayan R, Antonipillai J, Bergman R, Rude R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. Hypertension 1993; 21: 1204-1229.

113. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin and carotid arterial wall thick-ness: the ARIC study. Journal of clinical Epidemiology 1995; 48: 927-940.

114. Sojka JE, Weaver CM. Magnesium supplementation and osteoporosis. Nutr Rev. 1995; 53: 71-74.

115. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. J Nutr Biochem 2004; 15: 710-716.

116. Britton J, Pavord I, Richards K, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperactivity in a random adult population sample. Lancet 1994; 344: 357-362.

117. Wang P, Ba ZF, Morrison MH, Ayala A, Dean RE, Chaudry IH. Mechanism of beneficial effects of $MgCl_2$, following trauma hemorrhage and resuscitation: down-regulation of inflammatory cytokine release. J Surg Res 1992; 52: 364-371.

118. Salem M, Kasinski N, Munoz R, et al. Progressive magnesium deficiency increases mortality from endotoxin challenge: protective effects of acute magnesium replacement therapy. Crit Care Med 1995; 23: 108-118.

119. Dai L-J, Friedman PA, Quamme GA. Cellular mechanisms of amiloride stimulation of magnesium uptake in immortalized mouse distal convoluted tubule cells. Am J Phusiol 1997; 272: F429.

120. Banai S, Tzivoni D. Drug Therapy for torsades de pointes. J Cardiovasc Electrophysial 1993; 4: 206.

121. Kaye P, O'Sullivan I. The role of magnesium in the emergency

department.Emerg Med J 2002; 19: 288-291.

122. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JCJ. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. N.Engl Med 2003; 348: 304-311.

123. Beasley R, Aldington S. Magnesium in the treatment of asthma. Curr Opin allergy Clin Immunol 2007; 7(1):107-110

124. Agarwal SK. Role of magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma BMJ 2001; 323: 841-845.

Ερωτήσεις

1. Ποιό από τα παρακάτω φάρμακα δεν ευθύνεται για την ανάπτυξη υπομαγνησιαιμίας;

α) Αναστολείς αντλίας πρωτονίων;

β) Αμινογλυκοσίδες;

γ) Cetuximab;

δ) Cisplatin;

ε) Αμιλορίδη;

στ) Όλα τα παραπάνω;

2. Παράγοντες που επηρεάζουν την έκφραση ή την ενεργότητα του διαύλου TRPV5 είναι:

α) Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας;

β) Κυκλοσπορίνη;

γ) Συστηματική οξέωση;

δ) Ενδοκυττάριος συγκέντρωση του ιονισμένου Mg^{2+};

ε) PTH;

στ) Όλα τα παραπάνω;

3. Η οικογενής υπομαγνησιαιμία με υπερασβεστουρία και νεφρασβέστωση οφείλεται σε:

α) Μεταλλάξεις της κλαουντίνης-16 των στενών συνδέσεων στο TALH;

β) Μεταλλάξεις των διαύλων TRPM6 στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο;

γ) Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του Ca^{2+}-Mg^{2+} sensing receptor;

δ) Μεταλλάξεις του γονιδίου S1C12A1 που κωδικοποιεί την συμμεταφορά Na^{+}-$2Cl^{-}$-K^{+};

4. Η υπομαγνησιαιμία επάγει την εμφάνιση υπασβεστιαιμίας διαμέσου:

α) Λειτουργικού υποπαραθυρεοειδισμού;

β) Αυξημένης αντίστασης των οργάνων-στόχου στην δράση της PTH;

γ) Μείωσης της ενεργότητας της 1α-υδροξυλάσης;

δ) Υπορύθμισης των VDR υποδοχέων;

ε) Όλων των παραπάνω;

5. Όλα τα παρακάτω είναι σωστά εκτός από ένα:

α) Η υπομαγνησιαιμία είναι συνήθως επίκτητη διαταραχή της ομοιοστασίας του Mg^{2+};

β) Ως υπομαγνησιαιμία ορίζεται η συγκέντρωση του ιονισμένου Mg^{2+} κάτω από 1,7 mg/dl;

γ) Η συμπτωματική υπομαγνησιαιμία σχετίζεται κυρίως με εκδηλώσεις από το νευρομυικό και το καρδιαγγειακό σύστημα;

δ) Δυσεξήγητη υποκαλιαίμια ή υπασβεστιαιμία καθώς και ανθεκτικές στην συμβατική αγωγή κοιλιακές αρρυθμίες υποδηλώνουν συχνά την παρούσα υπομαγνησιαιμία;

Απαντήσεις

1. ε
2. στ
3. α
4. ε
5. β

Μαγνήσιο και καρδιά

Τζανάκης Ιωάννης
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Χανίων

Κύρια σημεία

- Τα τελευταία έτη υπάρχουν συσσωρευμένα στοιχεία τα οποία υποδηλώνουν ότι το ελαττωμένο μαγνήσιο του οργανισμού διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό

- Η υπομαγνησιαιμία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων του καρδιαγγειακού συστήματος όπως τις αρρυθμίες, την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την περιφερική αρτηριακή ισχαιμική νόσο, τις αποτιτανώσεις αγγείων και καρδιακών βαλβίδων, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, την υπέρταση και τη στεφανιαία νόσο

- Το χαμηλό μαγνήσιο ορού προκαλεί συσσώρευση ασβεστίου στα κύτταρα, οξείδωση της LDL-χοληστερόλης, οξειδωτικό στρες, χρόνια φλεγμονή του ενδοθηλίου, προάγει τις αγγειακές επασβεστώσεις και μ' αυτούς τους μηχανισμούς προκαλεί υπέρταση και αθηροσκλήρυνση, ενώ συνυπάρχει ή είναι προδιαθεσικός παράγοντας για διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και μεταβολικό σύνδρομο

- Στις λίγες μελέτες που έχουν γίνει σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχει δειχτεί ότι το υψηλό εξωκυττάριο ή/και ενδοκυττάριο μαγνήσιο επιβραδύνει την εξέλιξη των επασβεστώσεων αρτηριών και καρδιακών βαλβίδων, σχετίζεται αρνητικά με τις αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις των καρωτίδων και τέλος είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μακροχρόνιας επιβίωσης

- Απαιτούνται κλινικές μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί ότι το υψηλό μαγνήσιο μπορεί να προσφέρει καρδιαγγειακή προστασία στο γενικό πληθυσμό αλλά και σε καταστάσεις με σχετική ή απόλυτη υπερμαγνησιαιμία όπως είναι η ΧΝΝ

1. Εισαγωγή

Τα τελευταία έτη υπάρχουν συσσωρευμένα στοιχεία τα οποία υποδηλώνουν ότι το ελαττωμένο μαγνήσιο του οργανισμού διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό. Η υπομαγνησιαιμία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται μ' ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων του καρδιαγγεια-

κού συστήματος, όπως τις αρρυθμίες, την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την περιφερική αρτηριακή ισχαιμική νόσο, τις αποτιτανώσεις αγγείων και καρδιακών βαλβίδων, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, την υπέρταση και τη στεφανιαία νόσο. Το χαμηλό μαγνήσιο ορού προκαλεί συσσώρευση ασβεστίου στα κύτταρα, οξείδωση της LDL-χοληστερόλης, οξειδωτικό στρες, χρόνια φλεγμονή του ενδοθηλίου, προάγει τις αγγειακές επασβεστώσεις και μ' αυτούς τους μηχανισμούς προκαλεί υπέρταση και αρτηριοσκλήρυνση, ενώ συνυπάρχει ή είναι προδιαθεσικός παράγοντας για διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και μεταβολικό σύνδρομο. Στις λίγες μελέτες που έχουν γίνει σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) έχει δειχτεί ότι το υψηλό εξωκυττάριο ή/και ενδοκυττάριο μαγνήσιο επιβραδύνει την εξέλιξη των επασβεστώσεων αρτηριών και καρδιακών βαλβίδων, σχετίζεται αρνητικά με τις αρτηριοσκληρυντικές αλλοιώσεις των καρωτίδων και τέλος είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μακροχρόνιας επιβίωσης. Απαιτούνται κλινικές μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί ότι το υψηλό μαγνήσιο μπορεί να προσφέρει καρδιαγγειακή προστασία στο γενικό πληθυσμό, αλλά και σε καταστάσεις με σχετική ή απόλυτη υπερμαγνησιαιμία όπως είναι η ΧΝΝ.

Το μαγνήσιο διαδραματίζει 3 σημαντικούς ρόλους, σε κυτταρικό επίπεδο, στα βιολογικά συστήματα του ανθρώπου[1]:

α) Είναι απαραίτητο συστατικό σε διάφορες ενζυμικές αντιδράσεις όπως την διφωσφορυλίωση, το μεταβολισμό των υδατανθράκων, τη σύνθεση και διάσπαση του DNA, την ενεργοποίηση του ATP, ενώ επί πλέον είναι και ενεργοποιητής ενζύμων όπως η αλκαλική φωσφατάση, η όξινη φωσφατάση, η πυροφωσφατάση κ.ά. Συνολικά το μαγνήσιο καταλύει ή ενεργοποιεί πάνω από 325 ένζυμα και έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στη μεταφορά, αποθήκευση και χρησιμοποίηση της ενέργειας.

β) Ανταγωνίζεται το ασβέστιο στη δέσμευση θέσεων σε μεμβράνες και πρωτεΐνες.

γ) Ρυθμίζει την διαβατότητα των κυτταρικών μεμβρανών στους ηλεκτρολύτες και άλλες ουσίες.

Απόρροια των παραπάνω δραστηριοτήτων του μαγνησίου είναι οι πολλαπλές βιολογικές του δράσεις. Παίζει σημαντικό ρόλο στη νευρομυϊκή λειτουργία, στην καρδιακή διεγερσιμότητα και στον αγγειοκινητικό τόνο[1,2]. Μ' αυτό τον τρόπο ρυθμίζει τη νευρομυϊκή αγωγιμότητα, τη σύσπαση και τη χάλαση των μυών, την αρτηριακή πίεση και την περιφερική ροή αίματος[1,2].

Άρα όπως φαίνεται το μαγνήσιο έχει ενεργό συμμετοχή στην καρδιαγγειακή λειτουργία και κατ' επέκταση οι διαταραχές του συμμετέχουν στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων[3]. Η υπερμαγνησιαιμία αποτελεί σπάνιο πρόβλημα και απαντάται κυρίως επί νεφρικής νόσου ή υπερβολικής χορήγησης μαγνησίου για θεραπευτικούς λόγους, ενώ αντίθετα η υπομαγνησιαιμία είναι συχνότερη και αναπτύσσεται σ' ένα ευρύτερο φάσμα παθολογικών καταστάσεων.

Η υπομαγνησιαιμία ή μάλλον το χαμηλό συνολικά φορτίο μαγνησίου του έχει βρεθεί ότι σχετίζεται μ' ένα ευρύ φάσμα οξέων αλλά και χρόνιων παθολογικών καταστάσεων του καρδιαγγειακού συστήματος[3], όπως τις αρρυθμίες, την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το καρδιοπνευμονικό by-pass, την υπέρταση, τις αποτιτανώσεις αγγείων και καρδιακών βαλβίδων και την αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο (Πίνακας 1).

Οξεία υπομαγνησιαιμία *Οι εκδηλώσεις που αποδίδονται σε μείωση του ενδοκυττάριου καλίου και αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου*
Αύξηση τοξικότητας δακτυλίτιδας, αρρυθμίες
Κοιλιακές αρρυθμίες οι οποίες είναι ανθεκτικές στη χορήγηση καλίου και υποχωρούν μόνο με την χορήγηση μαγνησίου, torsades de pointes
Καρδιοπνευμονικό by-pass
Οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου, επέκταση εμφράγματος;
Μείωση συσταλτικότητας μυοκαρδίου, ανακοπή
Χρόνια έλλειψη μαγνησίου
Υπέρταση
Σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο
Επασβεστώσεις αγγείων
Αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος

Πίνακας 1*: Κλινικές εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα σχετιζόμενες με την οξεία υπομαγνησιαμία και την χρόνια έλλειψη μαγνησίου*

Στο κείμενο που ακολουθεί θα περιγραφούν οι χρόνιες επιπτώσεις του χαμηλού μαγνησίου στο καρδιαγγειακό σύστημα και συγκεκριμένα η αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς που πάσχουν από ΧΝΝ.

2. Γενικός πληθυσμός. Μαγνήσιο και αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος

Οι πρώτες ενδείξεις για τον πιθανό ρόλο του μαγνησίου στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων προέκυψαν τις 10ετίες 1970-1980, όταν διαπιστώθηκε ότι πληθυσμιακές ομάδες λευκών Αγγλοσαξόνων-Νοτιοαφρικανών, οι οποίες παρουσίαζαν αυξημένη θνητότητα από στεφανιαία νόσο, σε σχέση με ομάδες Αγγλοσαξόνων άλλων περιοχών του κόσμου που κατανάλωναν πόσιμο νερό με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε μαγνήσιο[4]. Εν συνεχεία καταδείχτηκε ότι ορισμένοι ασθενείς με στεφανιαία και ισχαιμική εγκεφαλική νόσο είχαν χαμηλή συγκέντρωση εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου μαγνησίου[5]. Διαπιστώθηκε επίσης σε μεγάλες νεκροτομικές μελέτες ότι ασθενείς οι οποίοι κατέληξαν από έμφραγμα μυοκαρδίου είχαν μικρότερες ιστικές συγκεντρώσεις μαγνησίου και υψηλότερες ασβεστίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα και στο τοίχωμα της κοιλιακής αορτής, σε σχέση με ασθενείς που κατέληξαν από μη καρδιαγγειακά αίτια[6,7].

Οι πρώτες όμως ισχυρές ενδείξεις της συσχέτισης μεταξύ υπομαγνησιαιμίας και αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου προέκυψαν πειραματικά. Ο Bloom[8] το 1985 και οι Rayssiguier και Gueux[9] το 1986 έδειξαν ότι η έλλειψη μαγνησίου προάγει αγγειακές βλάβες σε πειραματόζωα, όπως πάχυνση του τοιχώματος, υπερπλασία των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων, φλεγμονή του μέσου και έσω χιτώνα, ακόμη και ινιδοειδή νέκρωση των μικρού μεγέθους αγγείων.

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαίωσαν οι σχετικά πρόσφατες, πολύ καλά σχεδιασμένες πειραματικές εργασίες των Laurant και συν.[10] πάνω στην επίδραση του μαγνησίου στις καρωτίδες ποντικών. Σχολιάζοντας τα ευρήματά των μελετών τους οι συγγραφείς τονίζουν ότι «*η έλλειψη μαγνησίου τροποποιεί τις μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων στα νεαρά πειραματόζωα. Αυτή η έλλειψη μαγνησίου συμβάλλει στην ανάπτυξη αρτηριοσκλήρυνσης, υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου».* Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν με σαφήνεια και από μεταγενέστερες πειραματικές μελέτες. Πρόσφατα οι King και συν.[11] έδειξαν ότι δίαιτα χαμηλή σε μαγνήσιο προάγει την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών σε αρτηρίες πειραματόζωων.

Τις τελευταίες δύο 10ετίες είδαν το φως της δημοσιότητας μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες από τις ΗΠΑ, την Ευρώπη και την Ασία στις περισ-

σότερες από τις οποίες φάνηκε μία σαφής σχέση μεταξύ της μειωμένης πρόσληψης μαγνησίου ή/και των χαμηλών επιπέδων μαγνησίου ορού, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), καθώς επίσης και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής αλλά και ολικής θνητότητας[12-20]. Μία σύνοψη των κυριοτέρων αυτών μελετών φαίνεται στο Πίνακα 2.

Συγγραφείς, Έτος	**Τύπος μελέτης**	**Αριθμός**	**Αποτελέσματα**
Gartside & Glueck[12], 1995	ΠΕΜ	8.251	Το sMg ορού σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου, εισαγωγών σε νοσοκομείο και καρδιαγγειακής θνητότητας
Ford[13],1999	ΠΕΜ	25.292	Τα χαμηλά επίπεδα sMg σχετίζονται με καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα
Yanq C et al[15], 1998	ΑΕΜ	17.133	Ασθενείς που κατανάλωναν νερό με μικρότερη περιεκτικότητα σε μαγνήσιο είχαν μεγαλύτερη συχνότητα θανάτων από ΑΕΕ
Liao et al[14], 1998	ΠΕΜ	13.922	Ασθενείς που εμφάνισαν στεφανιαία νόσο είχαν χαμηλότερο sMg. Το χαμηλό sMg ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου στις γυναίκες
Song et al[18] 2005	ΠΕΜ	39.876	Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας της διαιτητικής πρόσληψης μαγνησίου και της επίπτωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ υπήρχε μία ασθενής αντίστροφη συσχέτιση με την εμφάνιση ΑΕΕ
Ohirra et al[20], 2009	ΠΕΜ	14.221	Τα χαμηλό sMg σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ
Khan et al[19], 2010	ΑΕΜ	3.531	Δε βρέθηκε σχέση μεταξύ επιπέδων μαγνησίου ορού και συχνότητας εμφάνισης υπέρτασης και ολικής θνητότητας

Zhang et al[16], 2011	ΠΕΜ	58.615	Η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου σχετίζονταν με μειωμένη θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα
Reffelmann et al[17], 2012	ΠΕΜ	4.203	Τα χαμηλά επίπεδα sMg ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή και για ολική θνητότητα

Πίνακας 2: *Επιδημιολογικές μελέτες που συσχετίζουν το μαγνήσιο με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. ΠΕΜ=προοπτική επιδημιολογική μελέτη, ΑΕΜ=αναδρομική επιδημιολογική μελέτη, ΑΕΕ=αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, sMg=μαγνήσιο ορού*

Πέρα από τα επιδημιολογικά υπάρχουν και αρκετά ενδιαφέροντα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα. Σε μία υποομάδα του πληθυσμού της ARIC study[21] η ανάλυση έδειξε μία αντίστροφη σχέση μεταξύ του μαγνησίου ορού και του πάχους του συμπλέγματος μέσου και έσω τοιχώματος καρωτίδας, όπως αυτό υπολογίστηκε με B-Mode υπερηχογραφία, ενώ ένα πολύ σημαντικό στοιχείο το οποίο προέκυψε τελευταία από την Study of Health in Pomerania[22] ήταν η ανεύρεση ότι η υπομαγνησιαιμία αποτελούσε έναν λίαν σημαντικό ($p<0,0001$) ανεξάρτητο παράγοντα αύξησης της μάζας της αριστεράς κοιλιάς εντός 5 ετών.

Βρέθηκε επίσης ότι ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν ΑΕΕ είχαν χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου ορού και εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε σχέση με υγιείς μάρτυρες[23]. Σε μία ενδιαφέρουσα μελέτη οι Amighi και συν.[24] παρακολούθησαν προοπτικά 323 ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο και διαλείπουσα χωλότητα και βρήκαν ότι οι ασθενείς με επίπεδα μαγνησίου ορού<0,76 mmol/L είχαν ένα τροποποιημένο κίνδυνο για νευρολογικά επεισόδια (ΑΕΕ και επεμβάσεις επαναιμάτωσης καρωτίδων) αυξημένο κατά 3,29 φορές, σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι είχαν επίπεδα μαγνησίου ορού>0,76 mmol/L. Οι εν λόγω συγγραφείς συστήνουν τη χορήγηση μαγνησίου σ' όλους τους ασθενείς με εκσημασμένη αθηρωματική νόσο.

Ωστόσο, όλες οι προαναφερθείσες ήταν πληθυσμιακές-επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, οι οποίες θέτουν μεν τις ενδείξεις της σχέσης του χαμηλού μαγνησίου με την αθηροσκληρυντική καρδιακή νόσο, αλλά δεν

τεκμηριώνουν αιτιολογική σχέση και δεν εδραιώνουν τη θέση ότι το χαμηλό μαγνήσιο είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Μόνο κλινικές μελέτες μπορεί να απαντήσουν σ' αυτό το ερώτημα αλλά επί του παρόντος λείπουν.

2.1. Πιο είναι το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της αθηρογόνου δράσης του μειωμένου μαγνησίου;

Η συστηματική έρευνα των τελευταίων ετών έχει εν πολλοίς αποσαφηνίσει τους υπεύθυνους μηχανισμούς της σχέσης χαμηλού μαγνησίου-αθηροσκλήρυνσης. Σήμερα η αθηροσκλήρυνση θεωρείται μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του ενδοθηλίου που είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών, μακροφάγων, Τ-κυττάρων και φυσιολογικών συστατικών του αρτηριακού τοιχώματος. Αρκετές μελέτες, κυρίως σε πειραματόζωα, έχουν δείξει ότι η έλλειψη μαγνησίου σχετίζεται ή και συμμετέχει στην έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης του ενδοθηλίου, που τελικά καταλήγει στην αθηροσκλήρυνση[25-31]. Σε μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη με πάνω από 90.000 μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φάνηκε ότι η μειωμένη πρόσληψη μαγνησίου συνδεόταν με αυξημένα επίπεδα IL-6, CRP και TNF-α[2].

Η αρχική αντίδραση «δίδει στη συνεχεία τη σκυτάλη» σ' όλους εκείνους τους γνωστούς παράγοντες δεύτερης φάσης για τη συνέχιση της φλεγμονώδους διαδικασίας (μόρια προσκόλλησης, κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, αγγειοδραστικές ουσίες, πρωτεΐνες πήξεως). Σε αρκετές πειραματικές κυρίως μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται (ή προκαλεί) με την αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης καθώς και αρκετών ουσιών του παραπάνω φάσματος[25,27,28]. Συγκεκριμένα, σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε δίαιτα με χαμηλό μαγνήσιο διαπιστώθηκε αυξημένη παραγωγή IL-1, IL-2 και IL-6, TNF-α, ενδοθηλίνης, VCAMs και αυξητικών παραγόντων[31,33].

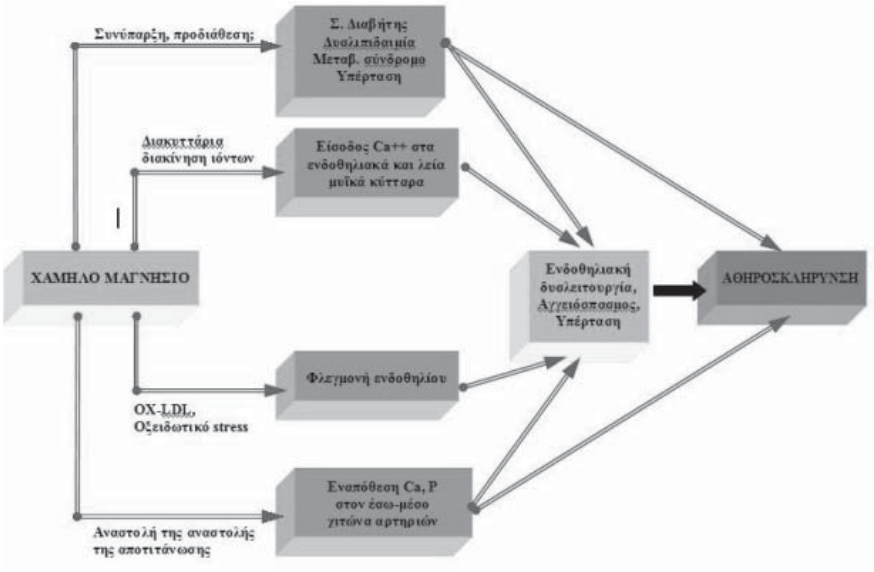
Πρόσφατα οι Wolf και συν.[25] σε μία θαυμάσια ex-vivo μελέτη εξέθεσαν ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα σε διάλυμα με χαμηλή συγκέντρωση μαγνησίου και διαπίστωσαν ότι αυτό προήγαγε την αύξηση της απελευθέρωσης IL-1 και IL-6 και ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS), κάτι που δεν παρατηρήθηκε σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων υπό φυσιολογική συγκέντρωση μαγνησίου.

Παλαιότερες, αλλά και πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι χαμηλό μαγνήσιο ορού προάγει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την θρομβωτική τάση του αίματος σε ποντικούς[25,32], ενώ σε πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι η χορήγηση μαγνησίου σε ανθρώπους αναστέλλει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων μ' ένα μηχανισμό όμοιο μ' αυτόν της κλοπιδογρέλης[34].

Το χαμηλό μαγνήσιο ορού μπορεί να δράσει επίσης ως οξειδωτικός παράγοντας. Πρώτοι οι Altura & Altura[1] και οι Wu και συν.[35] και διαπίστωσαν αυξημένη υπεροξείδωση λιπιδίων και αυξημένη παραγωγή ROS με επακόλουθη σημαντική μυοκαρδιακή βλάβη σε πειραματόζωα, τα οποία κατέστησαν υπομαγνησιαιμικά, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση ασκορβικού οξέος μείωνε ή προλάμβανε τις παραπάνω συνέπειες. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μεταγενέστερες μελέτες[25,30,33]. Στον αντίποδα πειράματα σε ποντικούς και κουνέλια παρέχουν ενδείξεις ότι υψηλή συγκέντρωση ιστικού μαγνησίου στις αρτηρίες των πειραματόζωων αυξάνει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO)[1,33].

Ενδιαφέρουσα φαίνεται να είναι η σχέση του μαγνησίου με τον ενδοθηλιακό πυρηνικό παράγοντα-*κβ* [endothelial nuclear factor-*κβ* (NF-*κβ*)], ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της αθηρωματικής βλάβης. Σύμφωνα με τον Collins, τον ερευνητή ο οποίος ανακάλυψε τον NF-*κβ*, η έλλειψη μαγνησίου είναι ένας από τους παράγοντες, οι οποίοι ενεργοποιούν τους υποδοχείς του[36] και την υπόθεση αυτή επιβεβαίωσαν πειραματικά σε καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων οι Ferre και συν.[28].

Το χαμηλό μαγνήσιο συμμετέχει στην έναρξη της φλεγμονώδους αυτής διαδικασίας με 4 τουλάχιστον μηχανισμούς, οι οποίοι σ' ένα βαθμό αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (Σχήμα 1):



Σχήμα 1*: Χαμηλό μαγνήσιο και αθηροσκλήρυνση. Σχηματική παράσταση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών*

α) αναστολή της εισόδου ασβεστίου στα λεία μυϊκά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, β) οξείδωση της LDL-χοληστερόλης, γ) εξασθένιση της ανασταλτικής δράσης στην αποτιτανωτική διαδικασία που έχει το μαγνήσιο και τέλος και 4) το χαμηλό μαγνήσιο σχετίζεται (ή και προδιαθέτει;) με διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και μεταβολικό σύνδρομο.

Αναλυτικότερα, ακρογωνιαίος λίθος της δράσης του μαγνησίου είναι η βιολογική του ιδιότητα να αναστέλει την είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα[2]. Η ενδοκυττάρια συσσώρευση ασβεστίου στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος των αρτηριών όπως είναι γνωστό προκαλεί λειτουργικές και μορφολογικές αλλοιώσεις στο αρτηριακό τοίχωμα (δυσλειτουργία ενδοθηλίου, αγγειόσπασμο, υπέρταση, πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος), οι οποίες οδηγούν σε αθηροσκλήρυνση, ενώ όπως είναι γνωστό επιταχύνει τον κυτταρικό θάνατο.

Οι Szabo και συν.[37] έδειξαν ότι ακόμη και μικρές μειώσεις στη συγκέντρωση του εξωκυττάριου μαγνησίου προκαλούν διαταραχή στην ενδοθηλιακή λειτουργία και σπασμό των μέσου μεγέθους εγκεφαλικών και των μεσεντερίων αρτηριών σε ανθρώπους, εξαιτίας διαταραχής στην παραγωγή και

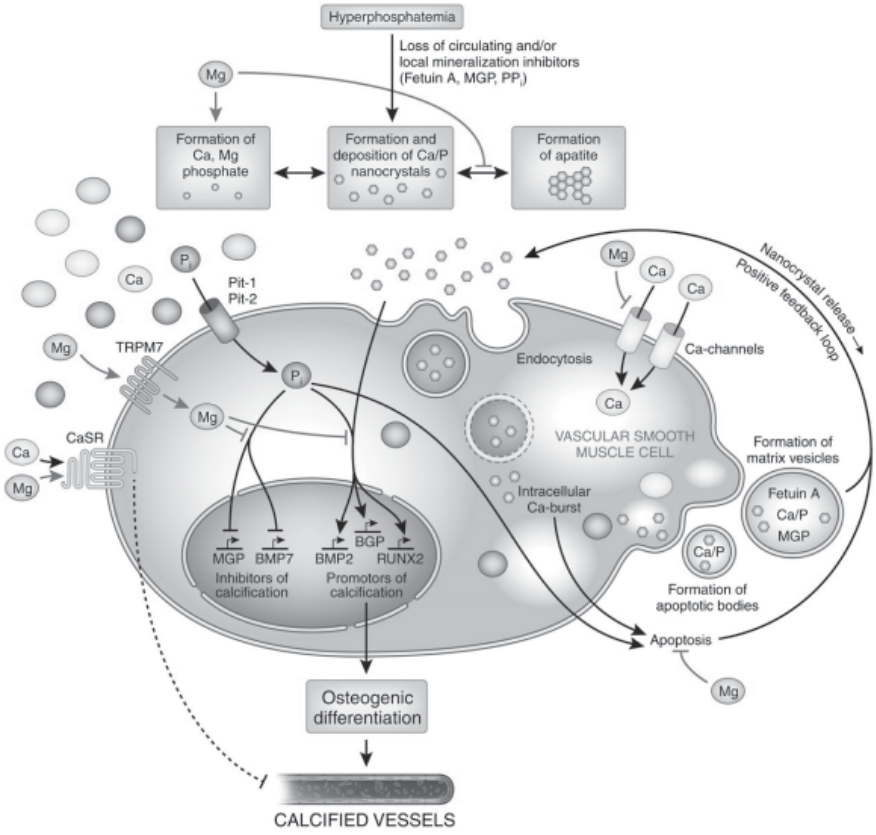
την απελευθέρωση του ενδοθηλιακού παράγοντα χάλασης (endothelium-derived relaxing factor), ενώ η αποκατάσταση της συγκέντρωσης του μαγνησίου επαναφέρει τον αγγειακό τόνο στην πρότερη κατάσταση.

Σήμερα είναι γνωστό ότι το χαμηλό μαγνήσιο προκαλεί οξείδωση της LDL-χοληστερόλης και την αύξηση των VLDL[11,29], που είναι προαθηρογόνοι παράγοντες, καθόσον το μαγνήσιο είναι συνένζυμο σε αρκετά ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων όπως lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL), Mg^{2+}-ATP[38] και peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)[39]. Η έλλειψη μαγνησίου αυξάνει με ενεργητικό μηχανισμό την μεταφορά της LDL-χοληστερόλης διαμέσου του ενδοθηλιακού φραγμού και την καθιστά ευαίσθητη στην οξείδωση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα[40]. Πράγματι, ενώ η LDL-χοληστερόλη προστατεύεται από την οξείδωση όταν βρίσκεται στο διαμέρισμα του πλάσματος, καθίσταται ευαίσθητη σε ενζυμικές και μη ενζυμικές τροποποιήσεις του μορίου της όταν κατακρατείται από εξωκυτταρικές πρωτεΐνες στο αρτηριακό τοίχωμα.

Το μαγνήσιο είναι ένας ισχυρός αναστολέας της αποτιτανωτικής διαδικασίας των μαλακών ιστών, η οποία όπως είναι γνωστό παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης των αγγείων. Η γνώση αυτή ήταν γνωστή από την 10ετία του ΄60, αλλά τα τελευταία έτη το ενδιαφέρον για το συγκεκριμένο θέμα έχει αναθερμανθεί και έχουν προκύψει ενδιαφέροντα στοιχεία. Έτσι αρκετές εξαιρετικές μελέτες σε ανθρώπους και πειραματόζωα έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων μαγνησίου πλάσματος και αυξημένης εναπόθεσης αλάτων ασβεστίου υπό τη μορφή υδροξυαπατίτη στα αγγεία, στην καρδιά, στους νεφρούς και σε άλλους μαλακούς ιστούς[41-44]. Σε ορισμένες μάλιστα από τις μελέτες σε πειραματόζωα φάνηκε ότι η διαιτητική ή φαρμακευτική χορήγηση μαγνησίου μπορεί να προλάβει τις αρτηριακές επασβεστώσεις[41-43].

Αρχικά εθεωρείτο ότι το μαγνήσιο αναστέλλει την παθητική επασβέστωση των μαλακών μορίων και των αγγείων, εμποδίζοντας το σχηματισμό κρυστάλλων υδροξυαπατίτη από τα άλατα του ασβεστίου και του φωσφόρου στον εξωκυττάριο χώρο[45]. Στη διαδικασία αυτή έχει ρόλο και η αλκαλική φωσφατάση καθόσον το μαγνήσιο είναι συνένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης, η οποία είναι παρούσα στις επασβεστώσεις. Φαίνεται ότι η συγκέντρωση του μαγνησίου τροποποιεί την δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης και επηρεάζει την αποτιτανωτική διαδικασία[46]. Σήμερα όμως

είναι γνωστό ότι το μαγνήσιο παρεμβαίνει και στη διαδικασία της ενδοκυττάριας ενεργητικής ασβεστοποίησης, μ' ένα τρόπο όπως οι γνωστοί αναστολείς φετουΐνης Α, MGP, BNP, BGP, PP κ.ά[47]. Αναλυτικά οι μηχανισμοί της αγγειακής επασβέστωσης και ο ρόλος του μαγνησίου φαίνονται στην Εικόνα 1.



***Εικόνα 1**: Χαμηλό μαγνήσιο και αρτηριακές επασβεστώσεις. Σχηματική απεικόνιση των κυριότερων μηχανισμών (από βιβλιογραφική παραπομπή 47)*

2.2. Μαγνήσιο και υπέρταση

Πειραματικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης παρέχουν ικανές ενδείξεις ότι το μαγνήσιο παίζει ρόλο στη ρύθμιση της πίεσης του αίματος[48,49]. Όμως σε κλινικές μελέτες η αποτελεσματικότητα της χορήγησης μαγνησίου, είτε διαιτητικά, είτε ως σκεύασμα, στο να ελαττώνει την αρτηριακή

πίεση παραμένει υπό αμφισβήτηση και αποτελεί αντικείμενο έρευνας.

Πειραματικά δεδομένα: Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η έλλειψη μαγνησίου αυξάνει την αγγειοσυσπαστική δράση των κατεχολαμινών και της αγγειοτενσίνης, ενώ επίσης οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου του τοιχώματος των αρτηριών και περαιτέρω αγγειόσπασμο[48,50].

Σε μία πειραματική εργασία που έχει ήδη αναφερθεί οι Laurant και συν.[10] έδειξαν ότι η υπομαγνησιαιμία τροποποιεί τις μηχανικές ιδιότητες στις καρωτίδες των πειραματοζωών τους προκαλώντας σπασμό και υπερτροφία του τοιχώματός τους, ενώ η αναπλήρωση του μαγνησίου υποστρέφει τις παραπάνω δράσεις. Αυτές και άλλες παρατηρήσεις οδήγησαν τους Iseri και French[51] στο να χαρακτηρίσουν το μαγνήσιο ως τον φυσικό βιολογικό ανταγωνιστή του ασβεστίου.

Μελέτες παρατήρησης: Σε πληθυσμιακές μελέτες, οι οποίες έγιναν στη 10ετία του ΄70 στη Μ. Βρετανία και στις ΗΠΑ διαπιστώθηκε μία ευθεία συσχέτιση μεταξύ σκληρότητας του πόσιμου ύδατος και υπέρτασης[52]. Για να ερμηνευτεί αυτή η συσχέτιση προτάθηκε η ύπαρξη κάποιου καρδιακού παράγοντα του ύδατος (cardiac water factor) και ο ρόλος αυτός αποδόθηκε στο μαγνήσιο. Αργότερα όμως φάνηκε ότι ο λόγος της περιεκτικότητας Ca^{2+}-Mg^{2+} στο νερό και όχι η σκληρότητα του ύδατος καθεαυτή ίσως παίζει ρόλο στην πίεση του αίματος. Ακολούθησαν επιδημιολογικές μελέτες που προσπάθησαν να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης μαγνησίου και υπέρτασης στους ανθρώπους, οι οποίες έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πρώτοι Οι Thulin και συν.[53] το 1980 βρήκαν ότι το προσλαμβανόμενο μαγνήσιο σχετίζεται αρνητικά με την πίεση του αίματος σε Βορειο-Ευρωπαίους που μελέτησαν. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από την The Honolulu Heart Study[54] την WHO-CARDIAC Study[55] και την Women's Health Study[56]. Στον αντίποδα οι Tian και συν.[57] καθώς και η Intersalt Study[58] δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα Το γεγονός πάντως ότι το μαγνήσιο κατά κανόνα συνυπάρχει στα τρόφιμα με άλλα κατιόντα, όπως το κάλιο, το νάτριο και το ασβέστιο, τα οποία επίσης εμπλέκονται στη γένεση της υπέρτασης, καθιστά δυσδιάκριτο το ρόλο ενός εκάστου κατιόντος στην αρτηριακή πίεση.

Κλινικές μελέτες: Υπάρχουν σήμερα λίγες κλινικές μελέτες, οι οποίες έχουν εξετάσει τη δράση της φαρμακευτικής χορήγησης μαγνησίου στην πίεση του αίματος. Όμως η ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι επισφαλής, εξαιτίας του μικρού αριθμού των ασθενών που συμμετείχαν και των σημαντικών ανε-

παρκειών που υπάρχουν στο σχεδιασμό τους. Μία σύνοψη των κυριοτέρων κλινικών μελετών της τελευταίας 20ετίας φαίνεται στον Πίνακα 3.

Συγγραφείς, έτος	**Ασθενείς**	**Ομάδα ελέγχου**	**Διάρκεια μελέτης**	**Αποτελέσματα**
Hadjistavri et al[61], 2010	24, ανεπίπλεκτη υπέρταση	NAI	12 εβδομάδες	Πτώση συστολικής/ διαστολικής Π.Α.
Wu et al[62], 2006	35, ιδιοπαθή υπέρταση	NAI	4 εβδομάδες	Πτώση συστολικής/ διαστολικής Π.Α.
Kawano et al[63], 2006	60, υπερτασικοί	NAI	8 εβδομάδες	Πτώση της μέσης 24ωρης Π.Α.
Sanjuliani et al [64], 1996	15, ήπια/ μέτρια υπέρταση	NAI	6 εβδομάδες	Πτώση συστολικής/ διαστολικής Π.Α.
Yamamoto et al [65], 1995	698, υψηλή φυσιολογική διαστολική Π.Α.	NAI	6 εβδομάδες	Καμία επίδραση
Ferrara et al [66], 1992	14, ήπια/ μέτρια υπέρταση	NAI	6 εβδομάδες	Καμία επίδραση
Lind et al[67], 1991	71, ήπια υπέρταση	NAI	6 εβδομάδες	Καμία επίδραση

Πίνακας 3*: Κλινικές μελέτες επίδρασης του μαγνησίου στην πίεση του αίματος.* ***Π.Α.=****πίεση αίματος*

Φαίνεται ότι το μαγνήσιο έχει αληθή υποτασική δράση σε δύο τουλάχιστον περιπτώσεις[50,59,60]: α) σε υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονται μακροχρονίως με διουρητικά και οι οποίοι έχουν αναπτύξει υπομαγνησιαιμία ή/και υποκαλιαιμία, οπότε η αναπλήρωση των δύο αυτών κατιόντων ενισχύει την υποτασική δράση των διουρητικών και β) όταν το μαγνήσιο χορηγείται σε υψηλές δόσεις, 20-40 mmol ημερησίως.

2.3. Σχέση του μαγνησίου με τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο

Σακχαρώδης διαβήτης: Επιπλέον των παραπάνω υπάρχουν ενδιαφέ-

ρουσες σχέσεις του χαμηλού μαγνησίου με 3 μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τον διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο. Σήμερα είναι εδραιωμένη γνώση ότι η μειωμένη διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου προδιαθέτει στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ από την άλλη πλευρά διαβητικοί και των δύο τύπων έχουν συχνά υπομαγνησιαιμία, η οποία σχετίζεται με ινσουλινοαντοχή, μειωμένο σακχαραιμικό έλεγχο και αυξημένη συχνότητα επιπλοκών[68,69].

Σε μία εθνικής κλίμακας επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ, η οποία οργανώθηκε και διεκπεραιώθηκε από τη Σχολή Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Harvard και δημοσιεύτηκε το 2004, 85.060 γυναίκες και 42.872 άνδρες χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου και κακοήθους νεοπλάσματος παρακολουθήθηκαν για 12-18 έτη και διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη ήταν μεγαλύτερος σ' αυτούς οι οποίοι είχαν μικρότερη διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου[70]. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της Women's Health Study[71] αλλά και της Shanghai Women's Health Study[72]. Παράλληλα οι van Dam και συν.[73] έδειξαν στην Black Women's Health Study ότι δίαιτα πλούσια σε μαγνήσιο είναι ανεξάρτητος παράγοντας σημαντικά μειωμένου κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη 2.

Στην μελέτη ARIC[74] βρέθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου ορού ήταν ένας ισχυρός, ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεξάρτητα από την ημερήσια διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση οι Larsson και Wolk[75] ανασκόπησαν όλες τις προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες πάνω στο θέμα. Περίπου 300.000 άνθρωποι είχαν συμπεριληφθεί στις 9 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στην μετα-ανάλυσή τους. Οι συγγραφείς συμπέραναν *ότι «η πρόσληψη μαγνησίου σχετίζεται αντίστροφα με την επίπτωση του διαβήτη τύπου 2. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση τροφών πλούσιων σε μαγνήσιο μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2»*[75].

Εάν τα παραπάνω σημαίνουν ότι η υπομαγνησιαιμία προδιαθέτει στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 ή ότι η υπομαγνησιαιμία είναι πιθανά πρώιμη εκδήλωση μιας υπερινσουλιναιμικής κατάστασης, η οποία θα εξελιχθεί σε κλινικό διαβήτη, αυτό μέλλει να αποδειχτεί με καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες. Πρόσφατα πάντως Κινέζοι ερευνητές έδειξαν ότι η υπομαγνησιαιμία συγκαταλέγεται μεταξύ των ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζο-

νται με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη σε προδιαβητικούς και σε πρώιμα μη θεραπευόμενους διαβητικούς[76].

Η ινσουλίνη αυξάνει τη νεφρική απώλεια μαγνησίου και αυτός ίσως είναι ο λόγος που η υπομαγνησιαιμία αναπτύσσεται σε καταστάσεις υπερινσουλιναιμίας. Ελαττωμένο ενδοκυττάριο μαγνήσιο έχει ως αποτέλεσμα την μειονεκτική δράση του ενζύμου τυροσινική κινάση που συνεπάγεται τροποποίηση της ευαισθησίας των υποδοχέων της ινσουλίνης, μειωμένη δράση της ινσουλίνης και ινσουλινοαντοχή, η οποία με τη σειρά της προκαλεί μαγνησιουρία[77]. Έχει επίσης αποδειχτεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ υπομαγνησιαιμίας και μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας[78]. Μελέτες σε διαβητικά πειραματόζωα έδειξαν ότι η χορήγηση μαγνησίου αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων της ινσουλίνης στους μύες και βελτιώνει τα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας[79].

Ενώ η σχέση μεταξύ μειωμένης πρόσληψης μαγνησίου και υπομαγνησιαιμίας με τη συχνότητα και την σοβαρότητα του διαβήτη τύπου 2 είναι αδιαμφισβήτητη, δεν είναι απολύτως σαφές εάν η χορήγηση μαγνησίου σε ανθρώπους μπορεί να προλάβει την εκδήλωσή του και αυτό επειδή λείπουν οι ανάλογες κλινικές μελέτες[80]. Πάντως σε μικρές μελέτες έχει βρεθεί ότι η χορήγηση μαγνησίου από το στόμα μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε μη διαβητικούς υπέρβαρους ανθρώπους, ακόμη και εάν έχουν φυσιολογικά επίπεδα μαγνησίου αίματος[81] ή ακόμη βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ινσουλινοεξαρτώμενους και μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς[78]. Έτσι στις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπάρχει η σύσταση για τη χορήγηση συμπληρωμάτων μαγνησίου στους διαβητικούς, οι οποίοι εμφανίζουν υπομαγνησιαιμία[82].

Διαταραχές λιπιδίων: Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η έλλειψη μαγνησίου μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, ανεξάρτητα από την ύπαρξη γλυκαιμίας. Σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε δίαιτα πτωχή σε μαγνήσιο παρατηρήθηκε αύξηση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL-χοληστερόλης[83]. Αντίθετα, η αυξημένη πρόσληψη μαγνησίου μείωσε τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων σε διαβητικά και μη διαβητικά πειραματόζωα[84,85]. Η σχέση μεταξύ υπομαγνησιαιμίας και διαταραχών των λιπιδίων δεν είναι αρκετά σαφής στους ανθρώπους, όπου τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών είναι αντιφατικά.

Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει θετική, αρνητική ή καμία συσχέτιση μεταξύ επιπέδων μαγνησίου ορού και επιπέδων χοληστερόλης ορού[86,87].

Η χορήγηση μαγνησίου έχει δώσει ποικίλα αποτελέσματα σε ανθρώπους. Υγιείς μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκε οξείδιο του μαγνησίου δεν παρουσίασαν καμία διαφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ[86]. Υπάρχουν όμως μελέτες στις οποίες η χορήγηση μαγνησίου σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία είχε ως αποτέλεσμα μία σαφή μείωση των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων πλάσματος[34], ιδίως σε διαβητικούς και των δύο τύπων[88]. Σε μία πρόσφατη Ελληνική μελέτη οι Hadjistavri και συν.[61] διαπίστωσαν ότι η χορήγηση 600 mg πινδολικού μαγνησίου ημερησίως βελτίωσε σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με μέτρια υπέρταση. Φαίνεται ότι η χορήγηση μαγνησίου, είτε διαμέσου εμπλουτισμένης διατροφής, είτε ως σκεύασμα μπορεί να έχει υπολιπιδαιμική δράση μόνο σε καταστάσεις που υπάρχει ένδεια μαγνησίου.

Ο ακριβής μηχανισμός διαμέσου του οποίου η υπομαγνησιαιμία παρεμβαίνει στο μεταβολισμό των λιπιδίων δεν είναι επαρκώς διευκρινισμένος. Πιθανολογείται μειωμένη κάθαρση τριγλυκεριδίων, ελαττωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και της LCAT, όπως επίσης και αυξημένη δραστηριότητα της HMG-COA ρεδουκτάσης[86]. Πρόσφατα πάντως Ιάπωνες ερευνητές έδειξαν ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου μειώνει την εντερική απορρόφηση των λιπών και βελτιώνει την μεταγευματική υπερλιπιδαιμία σε υγιείς εθελοντές[85].

Μεταβολικό σύνδρομο: Τα τελευταία έτη γίνεται αρκετή συζήτηση για τη σχέση του μαγνησίου με το μεταβολικό σύνδρομο[48]. Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με αυξημένο αγγειακό τόνο, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, υπέρταση, υπερινσουλιναιμία και ινσουλινοαντοχή, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία, τα οποία όλα αποτελούν «συστατικά» του μεταβολικού συνδρόμου. Για όλα αυτά έχει γίνει ήδη αρκετή συζήτηση στο παρόν κείμενο. Οι Song και συν.[89] ανέλυσαν τα δεδομένα από την παρακολούθηση 11.686 γυναικών στα πλαίσια της Women's Health Study και έδειξαν ότι η διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου σχετίζονταν με την εμφάνιση συστηματικής φλεγμονής και μεταβολικού συνδρόμου σε μεσήλικες γυναίκες, ενώ οι He και συν.[90] σε μία παρόμοια μελέτη τους έδειξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη μαγνησίου μείωνε τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου σε νεαρούς ενήλικες Αμερικανούς. Το ερώτημα ωστόσο που τίθεται είναι εάν

πρόκειται για συνύπαρξη ή εάν η χρόνια έλλειψη μαγνησίου είναι προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου. Πρόσφατα οι Rosanoff και συν.[91] διατύπωσαν την ενδιαφέρουσα άποψη ότι η μεταβολή του λόγου του διαιτητικά προσλαμβανομένου ασβεστίου/μαγνησίου από <3 σε >3 τις τελευταίες 10ετίας είναι ένας από τους παράγοντες που συμβάλλει στη σημαντική αύξηση της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου και των συναφών διαταραχών στον πληθυσμό των ΗΠΑ.

3. Μαγνήσιο και καρδιαγγειακή νόσος στη χρόνια νεφρική νόσο

Η υπερβολικά υψηλή καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα που παρατηρείται στους ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΤΣΧΝΝ) δεν εξηγείται επαρκώς με τους κλασικούς, αλλά και με τους αναδυόμενους (emerging) παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και έτσι η έρευνα έχει στραφεί και προς άλλες κατευθύνσεις. Έχοντας κατά νου τα προαναφερθέντα δεδομένα αναφορικά με το ρόλο του μαγνησίου στο γενικό πληθυσμό, θα μπορούσε να υποτεθεί ή να υποστηριχτεί ότι το μαγνήσιο έχει καρδιοπροστατευτικό ρόλο στη ΧΝΝ; Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν αρκετά στοιχεία αναφορικά με το ρόλο του μαγνησίου στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης και της αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και οι λόγοι είναι αρκετοί: α) γενικά η βιολογική δράση του μαγνησίου δεν είναι επαρκώς μελετημένη, β) η έννοια της πιθανής καρδιοπροστασίας από το μαγνήσιο είναι «δυσνόητη έως παράδοξη» προκειμένου για ασθενείς με νεφρική νόσο και μάλιστα τελικού σταδίου, στους οποίους το μαγνήσιο του οργανισμού είναι κατά κανόνα ήδη αυξημένο και γ) υπάρχει μία επιφυλακτικότητα έως φοβία εκ μέρους των γιατρών για τις πιθανές επιπτώσεις του αυξημένου μαγνησίου ορού σ' αυτούς τους ασθενείς.

Αρτηριακές επασβεστώσεις: Ένα από τα σημαντικότερα δομικά χαρακτηριστικά της αθηροσκλήρυνσης στους ασθενείς με νεφρική νόσο είναι οι επασβεστώσεις των αρτηριών. Οι επασβεστώσεις των αγγείων στους ασθενείς με ΧΝΝ αφορούν στο μέσο ή/και τον έσω χιτώνα των αρτηριών, προκαλώντας διαφορετικές κλινικές συνέπειες. Η εναπόθεση ασβεστίου στον έσω και μέσο χιτώνα προκαλεί αθηροσκληρυντικές-αποφρακτικές βλάβες στις μικρού και μέσου μεγέθους αρτηρίες (*αρδευτικές αρτηρίες, μυ-*

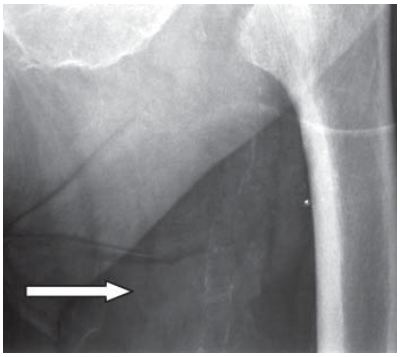
ϊκού τύπου), ενώ η εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο μέσο χιτώνα των μεγάλων αρτηριών (*αρτηρίες χωρητικότητας, ελαστικού τύπου*), έχει ως αποτέλεσμα κυρίως την σκλήρυνσή τους (stiffness). Και οι δύο τύποι σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα.

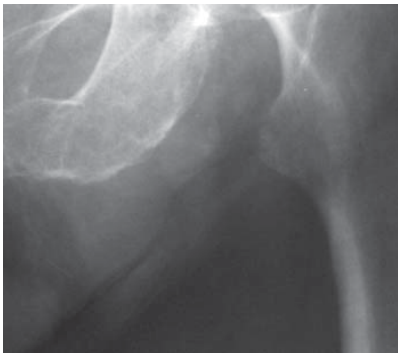
Οι αρτηριακή επασβέστωση είναι μία δυναμική, πολυπαραγοντική διαδικασία στην οποία ο ρόλος των διαταραχών του φωσφόρου και του ασβεστίου είναι πρωταρχικός και εδραιωμένος. Όπως αναπτύχθηκε προηγουμένως το μαγνήσιο είναι ένας από τους αναστολείς της διαδικασίας επασβέστωσης των μαλακών μορίων και των αγγείων, άρα πιθανά να διαδραματίζει ρόλο και σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πρώτοι οι Meema και Oreopoulos[92] το 1987 έδειξαν ότι η υπερμαγνησιαιμία την οποία προκάλεσαν σε νεφροπαθείς υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (ΣΦΠΚ) τροποποιώντας την σύσταση του διαλύματος, καθυστερεί την ανάπτυξη αποτιτανώσεων στις μέσου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες των ασθενών. Δέκα έτη αργότερα εξετάσαμε το ρόλο του μαγνησίου στην ανάπτυξη αποτιτανώσεων των καρδιακών βαλβίδων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και διαπιστώσαμε ότι τα υψηλά επίπεδα μαγνησίου του ορού σχετίζονται με μικρότερο βαθμό επασβεστώσεων στις μιτροειδείς βαλβίδες των ασθενών[93]. Αργότερα εξετάσαμε πιο άμεσα τη σχέση του μαγνησίου με την αθηρωμάτωση ασθενών με ΧΝΝ[94], μετρώντας το πάχος του συμπλέγματος έσω και μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (ΠΕΜΧΚ) με B-Mode υπερηχογραφία σε 94 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Σ' αυτούς προσδιορίσθηκε το μαγνήσιο περιφερικών λεμφοκυττάρων ως δείκτης του ενδοκυττάριου μαγνησίου. Βρέθηκε ότι, τόσο το μαγνήσιο του ορού, όσο και των λεμφοκυττάρων σχετιζόταν αρνητικά με το ΠΕΜΧΚ (p=0,038 και p=0,012 αντίστοιχα) των ασθενών. Αντίθετα το ΠΕΜΧΚ σχετίζοταν θετικά με την ηλικία και το γινόμενο ασβεστίου x φωσφόρου των ασθενών, ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση με άλλους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε δύο ακόμη μεταγενέστερες μελέτες οι Ishimura και συν.[95] και οι Okasha και συν.[96] αντίστοιχα διαπίστωσαν ότι οι αγγειακές επασβεστώσεις σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που μελέτησαν σχετίζονταν σημαντικά με χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου ορού, ανεξάρτητα από τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου των ασθενών τους.

Σε μία μικρή πιλοτική μελέτη, χωρίς όμως ομάδα σύγκρισης, οι Spiegel και Farmer[97] ανίχνευσαν την ύπαρξη και παρακολούθησαν εν συνεχεία την εξέλιξη ασβεστώσεων των στεφανιαίων αγγείων σε 7 αιμοκαθαιρόμενους

ασθενείς με Electron Beat Tomography μετά τη χορήγηση ενός μαγνησιούχου φωσφοροδεσμευτικού και έδειξαν ότι μετά από 18 μήνες υπήρξε ελάχιστη ασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων. Στη μοναδική έως τώρα προοπτική ελεγχόμενη μελέτη μελετήσαμε την επίδραση του μαγνησίου, χορηγούμενου ως φωσφοροδεσμευτικού παράγοντα, στην εξέλιξη των αρτηριακών επασβεστώσεων σε 59 ασθενείς και βρήκαμε ότι οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το σκεύασμα που περιείχε ανθρακικό μαγνήσιο + οξεικό ασβέστιο παρουσίασαν σε μικρότερο ποσοστό επιδείνωση των αρτηριακών επασβεστώσεων σε σχέση μ' αυτούς που έλαβαν οξεικό ασβέστιο μόνο[98]. Μάλιστα σε 4 ασθενείς της ομάδας αυτής οι επασβεστώσεις υποχώρησαν σημαντικά (Εικόνες 2-5).

***Εικόνες 2 και 3**: Αριστερά: επασβεστώσεις μεσοδακτύλιων αρτηριών (βέλη) άνω άκρου. Δεξιά: Εξαφάνιση των επασβεστώσεων στον ίδιο ασθενή 12 μήνες αργότερα*





***Εικόνες 4 και 5:** Αριστερά: επασβεστώσεις μηριαίας αρτηρίας (βέλος). Δεξιά: Σημαντική υποχώρηση των επασβεστώσεων στον ίδιο ασθενή 12 μήνες αργότερα*

Τα επίπεδα μαγνησίου του ορού ήταν υψηλότερα στην ομάδα που έλαβε το μαγνησιούχο σκεύασμα, ενώ τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Η πολλαπλή παλίνδρομη λογιστική ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα μαγνησίου του ορού ήταν ο μόνος από τους μελετηθέντες ανεξάρτητος παράγοντας μη επιδείνωσης των αρτηριακών επασβεστώσεων, CI=9,63 (2,76-25,38), p=0,004.

Η χρόνια υπερμαγνησιαιμία επηρεάζει τη σύνθεση και την έκκριση της παραθορμόνης στους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ. Θα μπορούσε άρα να υποτεθεί ότι τα υψηλά επίπεδα μαγνησίου του ορού των ασθενών καταστέλλουν την έκκριση της παραθορμόνης, η οποία στη συνέχεια (άμεσα ή έμμεσα διαμέσου μειωμένου φωσφόρου ή/και ασβεστίου) μειώνει το βαθμό των αγγειακών επασβεστώσεων και κατά συνέπεια την επακόλουθη αθηροσκλήρυνση. Όμως σ' όλες τις προαναφερθείσες μελέτες[92-98] η ανάλυση των δεδομένων δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ μαγνησίου του ορού ή του μαγνησίου των λεμφοκυττάρων με τα επίπεδα της παραθορμόνης, του ασβεστίου και του γινομένου ασβεστίου x φωσφόρου ορού των ασθενών.

Μαγνήσιο και επιβίωση: Υπάρχουν δεδομένα, λιγοστά προς το παρόν, που υποδηλώνουν ότι το υψηλό μαγνήσιο σχετίζεται με ευνοϊκότερη επιβίωση των ασθενών με ΤΣΧΝΝ. Σε μία προοπτική μελέτη παρακολουθήσαμε τους ασθενείς της προηγούμενης μελέτης[94] για 60 μήνες και διαπιστώσαμε ότι τα επίπεδα του μαγνησίου των λεμφοκυττάρων ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας βελτιωμένης επιβίωσης των ασθενών (OR 0,0169, 95% CI 0,0018-0,0321, p=0,029)[99]. Η σχέση μαγνησίου του ορού ήταν όμοια αλλά ασθενέστερη (OR 0,084, 95% CI 0,007-1,026, p=0,069). Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα των Ishimura και συν.[100], οι οποίοι παρακολούθησαν 515 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς για 52 μήνες. Τέλος σε μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης σ' ένα μεγάλο αριθμό 27.544 ασθενών υπό αιμοκάθαρση οι Lacson και συν.[101] διαπίστωσαν ότι τα υψηλά φυσιολογικά και τα αυξημένα επίπεδα μαγνησίου του ορού σχετίζονταν με μικρότερο κίνδυνο θνητότητας στους 12 μήνες (HR=0,87 (p=0,03). Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι όλες οι προαναφερθείσες είναι μελέτες, που συσχετίζουν το χαμηλό μαγνήσιο με τους ενδιάμεσους (surrogate) δείκτες παρατήρησης.

Αιμοδυναμική σταθερότητα στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης: Η ενδοσυνεδριακή αιμοδυναμική αστάθεια και τα επακόλουθα υποτασικά επεισόδια συνιστούν τα συχνότερα και ενίοτε σοβαρότερα συμβάματα κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Η ηλεκτρολυτική σύσταση του διαλύμα-

τος αιμοκάθαρσης είναι ένας από τους πολλούς παράγοντες που καθορίζουν την πίεση του αίματος κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Οι Kyriazis και συν.[102] μελέτησαν την επίδραση του μαγνησίου στην αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης και βρήκαν ότι όταν η συγκέντρωση του διαλύματος σε μαγνήσιο ήταν υψηλή (0,75 mmol/L), οι ασθενείς ήταν αιμοδυναμικά σταθερότεροι και ανέχοταν καλύτερα τη θεραπεία συγκριτικά με συγκέντρωση μαγνησίου 0,25 mmol/L, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο διάλυμα. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μεταγενέστερες μελέτες[103,104] και οι συγγραφείς απέδωσαν την ευνοϊκή αυτή δράση του μαγνησίου στη βελτίωση της απόδοσης της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, η οποία υπερτερεί της αγγειοδιαστολής που προκαλεί το μαγνήσιο. Οι τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρείας για την αιμοκάθαρση (European Best Practice Guidelines) συστήνουν «*σε ασθενείς με συχνά υποτασικά επεισόδια στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης να αποφεύγεται η χαμηλή συγκέντρωση (0,25 mmol/L) μαγνησίου στο διάλυμα, ιδίως σε συνδυασμό με χαμηλό ασβέστιο διαλύματος*» (Level II), Guideline 3.2.4a[105].

3.1. Έχει το μαγνήσιο καρδιοπροστατευτικό ρόλο στη χρόνια νεφρική νόσο;

Τα αποτελέσματα των μελετών οδηγούν κατά την γνώμη μας σε δύο ερωτήματα.

Ερώτημα 1: Είναι η απόλυτη ή σχετική έλλειψη μαγνησίου ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρυνση και καρδιαγγειακή νόσο στην ΧΝΝ;

Τα αποτελέσματα των μελετών που παρατέθηκαν παρέχουν αρκετά στοιχεία για να υιοθετηθεί η άποψη αυτή. Πρέπει όμως να γνωρίζουμε ότι οι προαναφερθείσες είναι μελέτες παρατήρησης ή μελέτες με καταληκτικά σημεία ενδιάμεσους δείκτες (surrogates), όπως οι αρτηριακές επασβεστώσεις. Μόνο κλινικές μελέτες παρέμβασης-έκβασης μπορεί να απαντήσουν με σιγουριά σ' αυτό το ερώτημα.

Ερώτημα 2: Πώς μπορεί να «μεταφραστεί» η (πιθανή) προστατευτική ιδιότητα του μαγνησίου σε θεραπευτική εφαρμογή στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΝ, αφού αυτοί έχουν ήδη υψηλά επίπεδα μαγνησίου ορού, χωρίς να υπάρχει ο κίνδυνος επιπλοκών από υπερμαγνησιαιμία;

Η απάντηση σ' αυτό το ερώτημα δεν είναι εύκολη, ωστόσο επισημαίνεται ότι:

α) από τα αποτελέσματα των μελετών που παρατέθηκαν φαίνεται ότι η προστατευτική δράση του μαγνησίου υφίσταται γραμμικά σ' όλο το φάσμα του φορτίου του μαγνησίου του οργανισμού, χαμηλό-φυσιολογικό-υψηλό, θα μπορούσε δηλαδή να ειπωθεί *όσο περισσότερο μαγνήσιο τόσο καλύτερα*,

β) επίπεδα μαγνησίου ορού μεταξύ 1,00 και 1,50 mmol/L (2,40-3,60 mg/dl), τα οποία θεωρούνται ως «υπερμαγνησιαιμία», είναι συνήθη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και δεν προκαλούν κανένα απολύτως πρόβλημα,

γ) τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερμαγνησιαιμίας από το νευρομυϊκό και το καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζονται όταν η συγκέντρωση του ιόντος στον ορό υπερβεί τα 2 mmol/L (4,8 mg/dl),

δ) όπως είναι γνωστό το ιονισμένο μαγνήσιο του εξωκυττάριου χώρου παριστά τη βιολογικά δραστική μορφή του ιόντος. Πρόσφατα οι Truttmann και συν.[106] επιβεβαίωσαν ότι στους ασθενείς σε ΤΣΧΝΝ το κλάσμα του ιονισμένου μαγνησίου στο ορό είναι χαμηλότερο σε σχέση με τους υγιείς, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι η «υπερμαγνησιαιμία» ίσως υπερεκτιμάται στους νεφροπαθείς.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα θεωρείται ότι υπάρχει η ευχέρεια να προσεγγιστούν με σχετική ασφάλεια αυτά τα «υψηλά επίπεδα» μαγνησίου ορού (2,50-3,50 mEq/L), να γίνει εκμετάλλευση της δράση του και να μειωθεί λίγο το βαρύ φορτίο των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου αυτών των ασθενών.

4. Βιβλιογραφία

1. Altura BM, Altura BT. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension updated: Relationship to its actions on cardiac, vascular smooth muscle and endothelial cells. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York, Raven Press, 1995, pp 1213-1242.

2. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. Magnes Res 2010; 23(2): 60-67.

3. Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. Am

J Health Syst Pharm 2004; 61(15): 1569-1576.

4. Leary WP. Content of magnesium in drinking water and deaths from ischemic heart disease in white South Africans. Magnesium 1986; 5(3-4): 150-153.

5. Altura BM and Altura BT. Magnesium and the cardiovascular system: xperimental and clinical aspects updated. In: Sigel H, Sigel A, eds. Compendium on magnesium and its role in biology, nutrition, and physiology, New York: Marcel Dekker; 1990, pp 359-416.

6. Elwood PC, Sweetnam PM, Beasley WH, Jones D, France R. Magnesium and calcium in the myocardium: cause of death and area differences. Lancet 1980; 4; 2(8197): 720-222.

7. Vlad M, Uza G, Porr PJ, Caseanu E, Petrescu M. Magnesium and calcium concentration in the abdominal aorta of patients deceased by ischemic heart disease. Magnes Res 2000; 13: 37-41.

8. Bloom S. Coronary arterial lesions in Mg-deficient hamsters. Magnesium 1985; 4(2-3): 82-95.

9. Rayssiguier Y, Gueux E. Magnesium and lipids in cardiovascular disease. J Am Coll Nutr 1986; 5(6): 507-511.

10. Laurant P, Hayoz D, Brunner H, Berthelot A. Dietary magnesium intakecan affect mechanical properties of rat carotid artery. Br J Nutr 2000; 84(5): 757-764.

11. King J, Miller R, O'Brien W, Erdman J. Inadequate dietary magnesium intake increases atherosclerotic plaque development in rabbits. Nutr Res 2009; 29(5): 343-349.

12. Gartside PS, Glueck CJ. The important role of modifiable dietary and behavioural characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: The prospective NHANES I follow-up study. J Am Coll Nutr 1995; 14: 71-79.

13. Ford ES. Serum magnesium and ischaemic heart disease: findings from a national sample of US adults. Int J Epidemiol 1999; 28(4): 645-651.

14. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am Heart J 1998; 136: 480-490.

15. Yanq CY. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from cerebrovascular disease. Stroke 1998; 29(2): 411-414.

16. Zhang W, Iso H, Ohira T, Date C, Tamakoshi A. JACC Study Group. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. Atherosclerosis 2012; 221(2): 587-595.

17. Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. Atherosclerosis 2011; 219(1): 280-284.

18. Song Y, Manson JE, Cook NR, Albert CM, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake and risk of cardiovascular disease among women. Am J Cardiol 2005 15; 96(8): 1135-1141.

19. Khan AM, Sullivan L, McCabe E, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. Lack of association between serum magnesium and the risks of hypertension and cardiovascular disease. Am Heart J 2010; 160(4):715-720.

20. Ohira T, Peacock JM, Iso H, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol 2009; 169(12): 1437-1444.

21. Ma J, Folsom AR, Melnick SL et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. J ClinEpidemiol 1995; 48(7): 927-940.

22. Reffelmann T, Dörr M, Ittermann T, et al. Low serum magnesium concentrations predict increase in left ventricular mass over 5 years independently of common cardiovascular risk factors. Atherosclerosis 2010; 213(2): 563-569.

23. Cojocaru IM, Cojocaru M, Burcin C, Atanasiu NA. Serum magnesium in patients with acute ischemic stroke. Rom J Intern Med 2007; 45(3): 269-273.

24. Amighi J, Sabeti S, Schlager O, et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. Stroke 2004; 35(1): 22-27.

25. Wolf FI, Trapani V, Simonacci M, Ferré S, Maier JA. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? Magnes Res 2008; 21(1): 58-64.

26. Nielsen FH. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. Nutr Rev 2010; 68(6): 333-340.

27. Ferrè S, Mazur A, Maier JA. Low-magnesium induces senescent

features in cultured human endothelial cells. Magnes Res 2007; 20(1): 66-71.

28. Ferrè S, Baldoli E, Leidi M, Maier JA. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFkB. Biochim Biophys Acta 2010; 1802(11): 952-958.

29. Maier JA. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. Clin Sci 2012; 122(9): 397-407.

30. Rayssiguier Y, Libako P, Nowacki W, Rock E. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. Magnes Res 2010; 23(2): 73-80.

31. Weglicki WB. Hypomagnesemia and Inflammation: Clinical and Basic Aspects. Annu Rev Nutr 2012 Mar 8. [Epub ahead of print].

32. King DE, Mainous AG, Geesey ME, Woolson RE. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. J Am Coll Nutr 2005; 24(3): 166-171.

33. Rayssiguier Y, Mazur A. Magnesium and inflammation: lessons from animal models. Clin Calcium 2005; 15(2): 245-248.

34. Shechter M, Saad T, Shechter A, Koren-Morag N, Silver BB, Matetzky S. Comparison of magnesium status using X-ray dispersion analysis following magnesium oxide and magnesium citrate treatment of healthy subjects. Magnes Res 2012; 25(1): 28-39.

35. Wu F, Altura BT, Gao J, Barbour RL, Altura BM. Ferrylmyoglobin formation induced by magnesium deficiency in perfused rat heart causes cardiac failure. Acta Mol Dis 1994; 1225: 158-164.

36. Collins T. Biology of disease. Endothelial nuclear factor-κβ and the initiation of atherosclerotic lesion. Lab Invest 1993; 68: 499-508.

37. Szabo C, Hardebo JE, Salford LG. Role of endothelium in the responses of human intracranial arteries to a slight reduction of extracellular magnesium. Exp Physiol 1992; 77(1): 209-211.

38. Inoue I. Lipid metabolism and magnesium. Clin Calcium 2005; 15(11): 65-76.

39. Fujii H. Nuclear Receptor PPARs and magnesium. Clin Calcium 2005; 15(11): 52-64

40. Maier J. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based link. Mol Aspects Med 2003; 24: 137-146.

41. Li Q, Larusso J, Grand-Pierre AE, Uitto J. Magnesium carbonate-

containing phosphate binder prevents connective tissue mineralization in Abcc6(-/-) mice-potential for treatment of pseudoxanthoma elasticum. Clin Transl Sci 2009; 2(6): 398-404.

42. Nakatani S, Mano H, Ryanghyok IM, et al. Excess magnesium inhibits excess calcium-induced matrix-mineralization and production of matrix gla protein (MGP) by ATDC5 cells. Biochem Biophys Res Commun 2006; 348: 1157-1162.

43. Kircelli F, Peter ME, Ok ES, et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 514-521.

44. Rodriquez JM. Can Magnesium alter vascular Calcification? Nefro Summit 2012, March 30- April 1, Berlin, Germany.

45. Bennett RM, Lehr JR, McCarty DJ. Factors affecting the solubility of calcium pyrophosphate dehydrate crystals. J Clin Invest 1975; 56: 1571-1579.

46. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. Am J Kidney Dis 2001; 38: 34-37.

47. Massy ZA , Drüeke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. Clin Kidney J 2012; 5: i52-i61.

48. Touyz RM. Magnesium and hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 141-144.

49. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. J Clin Hypertens 2011; 13(11): 843-847.

50. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, MF. Magnesium and Vascular Changes in Hypertension. Intern J of Hyperten 2012; 2012: 1155-1161.

51. Iseri LT, French JH. Magnesium nature's physiologic blocker. Am Heart J 1984; 108: 188-193.

52. Stitt FW, Clayton DG, Crawford MD, Morris JN. Clinical and biochemical indicators of cardiovascular disease among living in hard and soft water areas. Lancet 1973; 1: 122-126.

53. Thulin T, Abdula M, Dencker I, et al. Comparison of energy and nutrient intakes in women with high and low blood pressure levels. Acta Med Scand 1980; 208: 367-373.

54. Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relationship of magnesium intake

and other dietary factors to blood pressure. The Honolulu Heart Study. Am J Clin Nutr 1987; 45: 469-475.

55. Liu L, Mizushima S, Ikeda K et al. Y. Inverse relationships of urinary magnesium excretion to blood pressure: Comparative studies of diet-related factors and blood pressure among Chinese and Japanese: results from the China-Japan Cooperative Research of the WHO- CARDIAC Study. Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison. Hypertens Res 2000; 23(5): 413-420.

56. Song Y, Sesso HD, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake and risk of incident hypertension among middle-aged and older US women in a 10-year follow-up study. Am J Cardiol 2006; 15: 1616-1621.

57. Tian HG, Nan Y, Shao RC, et al. Association between blood pressure and dietary intake and urinary excretion of electrolytes in a Chinese population. J Hypertens 1995; 13: 49-56.

58. Elliott P, Marmot M, Dyer A et al. The INTERSALT study: main results, onclusions and some implications. Clin Exp Hypertens 1989; 11(5-6): 1025-1034.

59. MountokalakisTD. Association between magnesium and hypertension: speculation or fact? In: Theophanides & Anastassopoulou (eds). Magnesium: Current status and new developments, theoretical, biological and medical aspects. London, Kluwer Academic Publishers, 1997, pp 281-289.

60. Dickinson H, Nicolson D, Campbell F et al., «Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults,» Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; vol 3, Article ID CD004640.

61. Hadjistavri L, Sarafidis P, Georgianos P et al. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. Medical Science Monitor 2010; 6: 307-312.

62. Wu G, Tian H, Han K, Xi Y, Yao Y, Ma A. Potassium magnesium supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. Clinical and Experimental Hypertension 2006; 28: 5 pp. 489-497.

63. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home,

and ambulatory blood pressures. Hypertension 2006; 2: 260-265.

64. Sanjuliani A, de Abreu Fagundes V, Francischetti E. Effects of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. Internl J Cardiology 1996; 2: 177-183.

65. Yamamoto M, Applegate W, Klag M, et al. Lack of blood pressure effect with calcium and magnesium supplementation in adults with high-normal blood pressure: results from phase I of the Trials of Hypertension Prevention (TOHP). Ann Epidemiol 1995; 2: 96-107.

66. Ferrara L, Iannuzzi R, Castaldo A, Iannuzzi A, Dello Russo A, Mancini M, Long-term magnesium supplementation in essential hypertension. Cardiology 1992; 1: 25-33.

67. Lind L, Lithell H, Pollare T, Ljunghall S. Blood pressure response during long-term treatment with magnesium is dependent on magnesium status. A double-blind, placebo-controlled study in essential hypertension and in subjects with high-normal blood pressure. Am J Hyperten S 1991; 8: 674-679.

68. Sales CH, Pedrosa LF. Magnesium and diabetes mellitus: their relation. Clin Nutr 2006; 25(4): 554-562.

69. Del Gobbo LC. Magnesium biomarkers and cardiometabolic endpoints in multiethnic populations. Appl Physiol Nutr Metab 2012; 37(2): 392-393.

70. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. Diabetes Care 2004; 27(1): 134-140.

71. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2004; 27(1): 59-65.

72. Villegas R, Gao YT, Dai Q, et al. Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's Health Study. Am J Clin Nutr 2009; 89(4):1059-1067.

73. van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in US black women. Diabetes Care 2006; 29(10): 2238-2243.

74. Kao WH, Folson AR, Nieto FJ, Mo JP, WatsonRL, Brancati FL. Serum dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Community Study. Arch Intern Med 1999; 159(18):

2151-2159.

75. Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. J Intern Med 2007; 262(2): 208-214.

76. Liu ZM, Ho SC. The association of serum C-reactive protein, uric acid and magnesium with insulin resistance in Chinese postmenopausal women with prediabetes or early untreated diabetes. Maturitas 2011; 70(2): 176-181.

77. Hiqashiura K, Shimamoto K. Magnesium and insulin resistance. Clin Calcium 2005; 15(2): 251-254.

78. Lima MD, Cruz T, Pousada JC, et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 682-686.

79. Cong P, Zhong J, Zhang J, Sun J, Li L. Effects of magnesium intake on expression of insulin receptor in type 2 diabetes rats. Wei Sheng Yan Jiu 2012; 41(2): 264-267.

80. Bo S, Pisu E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. Curr Opin Lipidol 2008; 19(1): 50-56.

81. Mooren FC, Krüger K, Völker K, Golf SW, Wadepuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13(3): 281-284.

82. McCarty MF. Toward practical prevention of type 2 diabetes. Med Hypotheses 2000; 54: 786-793.

83. Shah N, Liu JP, Iqba J, et al. Mg deficiency results in modulation of serum lipids, glutathione, and NO synthase isozyme activation in cardiovascular tissues: relevance to de novo synthesis of ceramide, serum Mg2+ and atherogenesis. Int J Clin Exp Med 2011; 4(2): 103-118.

84. Baydas B, Karagoz S, Meral I. Effects of oral zinc and magnesium supplementation on serum thyroid hormone and lipid levels in experimentally induced diabetic rats. Biol Magnes Res 2002; 88: 247-253.

85. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, et al. Effects of magnesium on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. Br J Nutr 2010; 103(4): 469-72.

86. Purvis JR, Movahed A. Magnesium Disorders and Cardiovascular Diseases. Clin Cardiol 1992; 5: 556-568

87. Guerrero-Romero F, Rodriquez-Moran M. Hypomagnesemia is linked to low serum HDL-cholesterol irrespective of serum glucose values. Diabetes Complications 2000; 14(5): 272-276.

88. Djurhuus MS, Klitgaard NA, Pedersen KK, et al. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. Metabolism 2001; 50(12): 1409-1417.

89. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. Diabetes Care 2005; 28(6): 1438-1444.

90. He K, Liu K, Daviglus ML, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation 2006; 113(13): 1675-1682.

91. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? Nutr Rev 2012; 70(3): 153-164.

92. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapaport A. Serum magnesium level and calcification in end–stage renal disease. Kidney Int 1987; 32: 388-394.

93. Tzanakis I, Pras A, Kounali D, et al. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. Nephrol Dial Transplant 1997; 12(9): 2036-2037.

94. Tzanakis I, Virvidakis K, Tsomi A, et al. Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. Magnes Res 2004; 17(2): 102-108.

95. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, et al: Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. Clin Nephrol 2007; 68: 222-227.

96. Okasha K, Bendary A, Mourad A. Evaluation of peripheral vascular calcification and serum magnesium level in a group of Egyptian hemodialysis patients. Arab Journal of Nephrology and Transplantation 2010; 3(1): 11-16.

97. Spiegel D, Farmer B. Long term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study. Hemodial Int 2009; 13: 453-459.

98. Tzanakis I, Stamatali E, Papadaki A, Spantidakis V, Kagia S,

Poulidaki SR. Magnesium retards the progress of the artery calcifications in hemodialysis patients. Accepted for the 45th ASN Congress, San Diego, CA, USA, October 29- November 4 2012.

99. Tzanakis I, Tsomi A, Mantakas E, Papadaki AN, Kalliretakis N. The higher intracellular magnesium, the better long-term survival on hemodialysis. Paper presented at the 39th ASN Congress, San Diego, CA, USA, 16-21 November 2006.

100. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. Magnesium Research 2007; 20 (4): 237-244.

101. Lacson E, Wang W, Lazarus M, Hakim R. Magnesium and Mortality Risk in Hemodialysis Patients. Paper presented at the 42th ASN Congress San Diego, CA USA, October 27-November 1, 2009.

102. Kyriazis I, Kalogeropoulou K, Bilirakis L, et al. Dialysate magnesium level and blood pressure. Kidney Int 2004; 66(3): 1221-1231.

103. Elsharkawy MM, Youssef AM, Zayoon MY. Intradialytic changes of serum magnesium and their relation to hypotensive episodes in hemodialysis patients on different dialysates. Hemodial Int 2006; 10(Suppl. 2): S16-S23.

104. Pakfetrat M, Roozbeh Shahroodi J, Malekmakan L, et al. Is there an association between intradialytic hypotension and serum magnesium changes? Hemodial Int 2010; 14(4): 492-497.

105. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F et al. EBPG guideline on hemodynamic instability. Nephrol Dial Transplant 2007; 22(Suppl 2): 22-44.

106. Truttmann AC, Faraone R, Vigier RO et al. Maintenance hemodialysis and circulating ionized magnesium. Nephron 2002; 92: 616-621.

Ερωτήσεις

1. Το μαγνήσιο (μία σωστή):

α) Προάγει την είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα;

β) Εμποδίζει την είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα;

γ) Αναστέλλει την εκπόλωση των κυτταρικών μεμβρανών;

δ) Αναστέλλει την K^+-Na^+-ATPάση των κυττάρων;

ε) Ανταγωνίζεται τη δράση της αλδοστερόνης;

2. Στην ΧΝΝ το ιονισμένο κλάσμα του μαγνησίου (δύο σωστές):

α) Είναι αυξημένο;

β) Είναι μειωμένο;

γ) Είναι χαμηλότερο σε σχέση με τους υγιείς;

δ) Προκαλεί πτώση της πίεσης του αίματος στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης;

ε) Δεν προκαλεί πτώση της πίεσης του αίματος στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης;

3. Το μειωμένο μαγνήσιο ορού σχετίζεται με:

α) Υπέρταση;

β) Σακχαρώδη διαβήτη;

γ) Μεταβολικό σύνδρομο;

δ) Αυξημένα λιπίδια αίματος;

ε) Όλα τα παραπάνω;

4. Το αυξημένο μαγνήσιο ορού:

α) Αναστέλλει την παθητική επασβέστωση των αρτηριών;

β) Αναστέλλει την ενεργητική επασβέστωση των αρτηριών;

γ) Αναστέλλει την ενεργητική και την παθητική επασβέστωση των αρτηριών;

δ) Αναστέλλει τον FGF 23;

ε) Δεν επηρεάζει τις αρτηριακές επασβεστώσεις;

5. Το αυξημένο μαγνήσιο ορού:

α) Προκαλεί καρδιακές κοιλιακές αρρυθμίες;

β) Αυξάνει το οξειδωτικό στρες;

γ) Προάγει την αθηροσκληρυντική διαδικασία;
δ) Προστατεύει από την αθηροσκληρυντική νόσο;
ε) Απαιτούνται κλινικές μελέτες για να τεκμηριωθεί ο καρδιοπροστατευτικός του ρόλος;

Απαντήσεις

1. β
2. γ, ε
3. ε
4. γ
5. ε

Στρογγυλό τραπέζι ΙΙ: **Διουρητικά - Υπονατριαιμία**
Προεδρείο: **Ηλίας Θώδης, Νικόλαος Νικολακάκης**

Μηχανισμοί δράσης των διουρητικών
Δανάη Σταυριανάκη

Υπονατριαιμία της καρδιακής ανεπάρκειας (Παθογένεια - Θεραπεία)
Γεώργιος Απέρης

Παράγοντες κινδύνου για υπονατριαιμία από θειαζίδες
Γεώργιος Λιάμης

Η σημασία της υπονατριαιμίας σε ηλικιωμένους
Νικόλαος Καπλάνης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος**

Μηχανισμοί δράσης των διουρητικών

Σταυριανάκη Δανάη
Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ
Γενικό Νοσοκομείο Δυτικής Αττικής «Η Αγία Βαρβάρα»

Κύρια σημεία

- Η Na^+-K^+-ATPάση επιτελεί 2 κύριες δράσεις: α) επιστρέφει το Na^+ που επαναρροφήθηκε στη συστηματική κυκλοφορία και διατηρεί την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Na^+ σε σχετικά χαμηλά επίπεδα

- Το τμήμα του νεφρώνα στο οποίο ασκείται η δράση κάποιου διουρητικού, καθορίζει και την δραστικότητα του συγκεκριμένου διουρητικού

- Η χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού σε ασθενείς που λάμβαναν χρονίως διουρητικό της αγκύλης, σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo, προκαλεί σημαντική αύξηση της διούρησης

- Τα διουρητικά της αγκύλης, φαίνεται να ανταγωνίζονται με το Cl^- για τη θέση του πάνω στον μεταφορέα (Na^+-$2Cl^-$-K^+-μεταφορέας), καθιστώντας τον έτσι ανενεργό και κατά συνέπεια μειώνοντας την επαναρρόφηση Na^+

- Τα καλιο-συντηρητικά διουρητικά έχουν σχετικά χαμηλή νατριουρητική δράση, προκαλώντας το πολύ απώλεια του 1-2% του συνολικά διηθούμενου Na^+(

- Η ακεταζολαμίδη αναστέλλει τη δραστηριότητα της καρβονικής ανυδράσης που παίζει σπουδαίο ρόλο στην επαναρρόφηση διττανθρακικών, Na^+ και Cl^- από το εγγύς εσπειραμένο

- Η κύρια ένδειξη για τη χρήση ακεταζολαμίδης, είναι ως διουρητικό σε οιδηματικούς ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση στους οποίους η απώλεια των διττανθρακικών που θα προκαλέσει το φάρμακο θα αποκαταστήσει την οξεοβασική τους ισορροπία

- Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH (που λέγονται και υδατο-διουρητικά εμποδίζουν τη δράση της ADH οδηγώντας σε αποκλειστικά υδατική διούρηση

1. Εισαγωγή

Μεταξύ των ευρύτερα χρησιμοποιούμενων φαρμάκων παγκοσμίως, βρίσκονται τα διουρητικά. Η δράση τους στηρίζεται στη μείωση της επαναρρόφησης του Na^+ σε διάφορα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου, αυξάνοντας έτσι τις νεφρικές απώλειες Na^+ και ύδατος. Η ικανότητά τους να προκαλούν αρνητικό ισοζύγιο ύδατος, έκανε τα διουρητικά χρήσιμο εργα-

λείο στη θεραπεία πολλών καταστάσεων, κυρίως των οιδηματικών αλλά και της υπέρτασης.

2. Μηχανισμός δράσης

Ανάλογα με το τμήμα του νεφρικού σωληναρίου στο οποίο αναστέλλουν την επαναρρόφηση Na^+, τα διουρητικά χωρίζονται σε 4 μεγάλες κατηγορίες[1,2].

- Τα διουρητικά της αγκύλης με τόπο δράσης το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle,
- Τα θειαζιδικού τύπου διουρητικά με δράση στο άπω εσπειραμένο και το συνδετικό τμήμα (και ενδεχομένως στο αρχικό τμήμα του φλοιώδους αθροιστικού),
- Τα κάλιο-συντηρητικά διουρητικά που ασκούν τη δράση τους στα ευαίσθητα στην αλδοστερόνη θεμέλια κύτταρα (principal cells) του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου,
- Ενώ η ακεταζολαμίδη και η μαννιτόλη δρουν τουλάχιστον εν μέρει στο εγγύς εσπειραμένο.

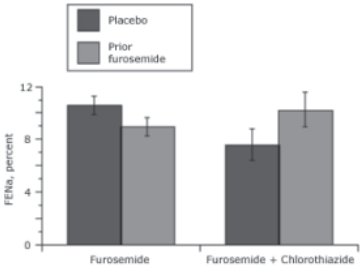
Για να γίνει αντιληπτός ο τρόπος δράσης των διουρητικών, είναι απαραίτητη μία σύντομη ανασκόπηση των γενικών μηχανισμών της επαναρρόφησης Na^+ από το νεφρικό σωληνάριο. Κάθε ένα από τα κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου που συμμετέχει στη μεταφορά Na^+ διαθέτει στη βασικοπλάγια (basolateral) πλευρά της μεμβράνης του αντλίες Na^+-K^+-ATPάσης[3]. Οι αντλίες αυτές επιτελούν 2 κύριες δράσεις: α) επιστρέφουν το Na^+ που επαναρροφήθηκε στη συστηματική κυκλοφορία και διατηρούν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Na^+ σε σχετικά χαμηλά επίπεδα. Ειδικά το τελευταίο είναι πολύ σημαντικό βήμα, δεδομένου ότι δημιουργεί το απαραίτητο πρανές συγκέντρωσης που θα επιτρέψει στο διηθούμενο Na^+ να επαναρροφηθεί διαμέσου διαμεμβρανικών πρωτεϊνικών φορέων ή καναλιών.

Οι διαμεμβρανικοί φορείς και τα κανάλια είναι ο μόνος τρόπος να περάσουν φορτισμένα σωματίδια όπως τα ιόντα Na^+ τη διπλοστιβάδα λιπιδίων της βασικής μεμβράνης του σωληναριακού κυττάρου. Κάθε τμήμα του νεφρώνα έχει έναν ή περισσότερους μοναδικούς μηχανισμούς εισόδου του Na^+ (με τη μορφή διαμεμβανικών φορέων ή καναλιών) και η ικανότητα αναστολής τους, καθορίζει το τμήμα του νεφρώνα που τα διάφορα διουρητικά δρουν. Το τμήμα του νεφρώνα στο οποίο ασκείται η δράση κάποιου διου-

ρητικού, καθορίζει και την δραστικότητα του συγκεκριμένου διουρητικού.

Η πλειονότητα του διηθούμενου Na^+ (περίπου 60-65%) επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο και 20% περίπου στην αγκύλη του Henle. Μ' αυτό το δεδομένο θα περίμενε κανείς τα διουρητικά του εγγύς εσπειραμένου, όπως είναι ο αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης ακετζολαμίδη, να έχουν τη δυνατότητα πρόκλησης σχετικά μεγάλης απώλειας Na^+ και ύδατος. Ωστόσο κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει δεδομένου ότι σχεδόν όλος ο όγκος των υγρών που θα ξεφύγει από το εγγύς εσπειραμένο, μπορεί να επαναρροφηθεί στα τμήματα του νεφρώνα που ακολουθούν, ιδίως την αγκύλη του Henle και σε μικρότερο βαθμό, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η μεταφορά σ' αυτά τα τμήματα, εξαρτάται κυρίαρχα από τη ροή (όσο μεγαλύτερος ο όγκος των υγρών που διέρχεται από τον άπω νεφρώνα, τόσο μεγαλύτερη η επαναρρόφηση), ποικίλλει δε, ανάλογα με την ποσότητα των ιόντων Cl^- του περιεχομένου του σωληναριακού αυλού[4,5].

Μία παρόμοια διεργασία προσαρμογής της επαναρρόφησης του άπω νεφρώνα, συμβαίνει και με τη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης, δεδομένου ότι κάποια ποσότητα Na^+ (του οποίου η επαναρρόφηση ανεστάλη από το διουρητικό) θα επαναρροφηθεί παρακάτω στο άπω εσπειραμένο, μετριάζοντας έτσι τη δράση του διουρητικού. Πειραματικές μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι με τη χρόνια χρήση διουρητικών της αγκύλης, στον άπω νεφρώνα παρατηρήθηκε και σωληναριακή υπερτροφία, αλλά και αύξηση της δραστηριότητα της Na^+-K^+-ATPάσης των κυττάρων των άπω νεφρικών σωληναρίων[6-8]. Παρόμοια αύξηση της επαναρρόφησης στα άπω τμήματα του νεφρώνα, πρέπει να συμβαίνει και στον άνθρωπο, δεδομένου ότι η χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού σε ασθενείς που λάμβαναν χρονίως διουρητικό της αγκύλης, σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo, προκάλεσε σημαντική αύξηση της διούρησης (Εικόνα 1)[9]. Παρόλα αυτά, δεδομένου ότι η επαναρροφητική ικανότητα των κυττάρων του άπω νεφρώνα είναι σχετικά περιορισμένη, στις περισσότερες περιπτώσεις η νατριουρητική ικανότητα του διουρητικού της αγκύλης, δεν παρεμποδίζεται σημαντικά[2].



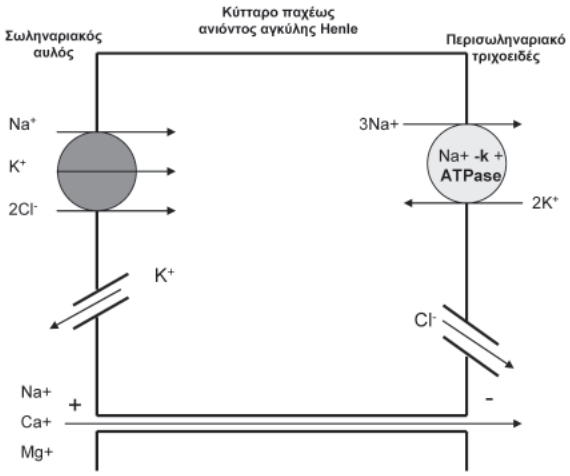
Διουρητική απάντηση στη φουροσεμίδη ασθενών που τους είχε προηγούμενα χορηγηθεί placebo ή φουροσεμίδη. Η ομάδα που είχε προηγούμενα πάρει φουροσεμίδη, εμφάνισε μικρότερη αύξηση της κλασματικής απέκκρισης νατρίου (FENa) μετά τη νέα χορήγηση φουροσεμίδης (αριστερό σκέλος), αλλά μεγαλύτερη νατριουρητική απάντηση στην προσθήκη χλωροθαλιδόνης (δεξύ σκέλος). Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση Na στα ευαίσθητα στις θειαζίδες τμήματα του άπω νεφρώνα, όταν υπάρχει χρονίως αυξημένη προσφορά Na σε αυτά τα τμήματα λόγω της φουροσεμίδης.

Data from Loon, NR, Wilcox, CS, Unwin, RJ, Kidney Int 1989; 36:682.

Εικόνα 1. *Επίδραση διουρητικών αγκύλης στην επαναρρόφηση Na από τα κύτταρα του άπω νεφρώνα*

2.1. Διουρητικά της αγκύλης

Χορηγούμενα σε μέγιστες δόσεις, τα διουρητικά της αγκύλης: φουροσεμίδη, βουμετανίδη, τορσεμίδη και αιθακρινικό οξύ, μπορούν να προκαλέσουν αποβολή 20-25% του συνολικά διηθούμενου Na^+[1,10]. Το σημείο δράσης τους είναι το παχύ ανιόν σκέλος μυελωδών και φλοιωδών αγκυλών Henle, συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων της πυκνής θηλής και του πρώιμου τμήματος του άπω εσπειραμένου. Σε κάθε μία από αυτές τις θέσεις, η είσοδος του Na^+ γίνεται διαμέσου ενός Na^+-$2Cl^-$-K^+ μεταφορέα στην αυλική πλευρά της μεμβράνης, που είναι ενεργοποιημένος εφόσον και οι 4 θέσεις του είναι κατειλημμένες (Εικόνα 2)[1,5,11,12]. Τα διουρητικά της αγκύλης, φαίνεται να ανταγωνίζονται με το Cl^- για τη θέση του πάνω στον μεταφορέα, καθιστώντας τον έτσι ανενεργό και κατά συνέπεια μειώνοντας την επαναρρόφηση Na^+[13,14]. Η αναστολή μιας ισομορφής αυτού του συμμεταφορέα στο έσω ους, φαίνεται να ευθύνεται για την ωτοτοξικότητα που μπορεί να προκαλέσουν οι μεγάλες ενδοφλέβιες δόσεις αυτών των φαρμάκων.



Σχηματική απεικόνιση των κυριότερων βημάτων που αφορούν την επαναρρόφηση NaCl από το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.

B. D. Rose: Clinical physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders

Εικόνα 2. *Σωληναριακή μεταφορά στην αγκύλη Henle*

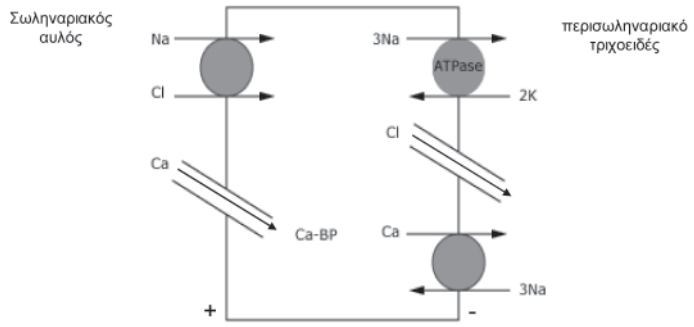
Εκτός όμως από το Na^+, τα διουρητικά της αγκύλης παίζουν σημαντικό ρόλο και στη διαχείριση του Ca^{2+} από τους νεφρούς. Η επαναρρόφηση του Ca^{2+} στην αγκύλη του Henle γίνεται κυρίως παθητικά διαμέσου της παρακυττάριας οδού με κινητήρια δύναμη το ηλεκτροχημικό πρανές που προκαλεί η μεταφορά NaCl[14,15]. Έτσι, η αναστολή της επαναρρόφησης NaCl, οδηγεί σε παράλληλη αναστολή της επαναρρόφησης και του Ca^{2+}. Εξαιτίας αυτής ακριβώς της «ασβεστιουρικής» επίδρασης, η χρόνια χρήση αυτών των διουρητικών έχει συνδεθεί με την πιθανότητα εμφάνισης νεφρολιθίασης και νεφρασβέστωσης.

2.2. Θειαζιδικά διουρητικά

Τα διουρητικά αυτού του τύπου αναστέλλουν τη μεταφορά Na^+ στο άπω εσπειραμένο[1,2,18-20], το συνδετικό τμήμα (στο τέλος του άπω σωληναρίου)[21] και ενδεχομένως τα αρχικά τμήματα των φλοιωδών αθροιστικών σωληναρίων[22-24]. Η επαναρροφητική ικανότητα των τμημάτων αυτών (συγκρινόμενη με αυτή της αγκύλης) είναι περιορισμένη. Έτσι ακόμη και χορηγούμενα σε μέγιστες δόσεις, τα θειαζιδικού τύπου διουρητικά έχουν

μικρότερη νατριουρητική δράση από τα διουρητικά της αγκύλης, προκαλώντας αποβολή, το πολύ 3-5% του διηθούμενου Na^+[1,2]. Επιπλέον, κάποια ποσότητα αυτού του Na^+, θα επαναρροφηθεί παρακάτω από τα αθροιστικά σωληνάρια μετριάζοντας έτσι περισσότερο τη νατριουρητική δράση των θειαζιδών. Για τους λόγους αυτούς τα θειαζιδικά διουρητικά δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στην αντιμετώπιση οιδηματικών καταστάσεων (εκτός αν χορηγηθούν σε συνδυασμό με διουρητικά της αγκύλης), αλλά δεν αποτελούν πρόβλημα στην αντιμετώπιση ανεπίπλεκτης ιδιοπαθούς υπέρτασης, όπου οι μεγάλες απώλειες υγρών δεν είναι, ούτε απαραίτητες αλλά, ούτε και επιθυμητές.

Η (ευαίσθητη στις θειαζίδες) είσοδος του Na^+ στα κύτταρα του άπω νεφρώνα γίνεται διαμέσου ενός συμμεταφορέα Na^+-Cl^- στην αυλική πλευρά της μεμβράνης (Εικόνα 3)[1,18,21] και σε μικρότερο βαθμό, από δύο ιοντανταλλάκτες: Na^+-H^+ και Cl^--HCO_3^-[1,21,26]. Οι θειαζίδες, εμποδίζουν την επαναρρόφηση Na^+ σ' αυτά τα τμήματα, ανταγωνιζόμενες για τις θέσεις του Cl^- στους μεταφορείς[27,28]. Ορισμένα από τα φάρμακα αυτά, όπως η χλωροθειαζίδη, παρεμποδίζουν (σε μικρό βαθμό) τη μεταφορά Na^+ και στο εγγύς εσπειραμένο διαμέσου αναστολής της καρβονικής ανυδράσης[19,29]. Όμως αυτό δεν συμβάλλει στην αύξηση της συνολικής διούρησης, δεδομένου ότι το Na^+ που θα ξεφύγει (διαμέσου αυτού του μηχανισμού) από το εγγύς εσπειραμένο, θα επαναρροφηθεί παρακάτω από την αγκύλη Henle[19].



Σχηματική απεικόνιση των κυριότερων βημάτων που αφορούν την επαναρρόφηση NaCl από τα κύτταρα του άπω εσπειραμένου.

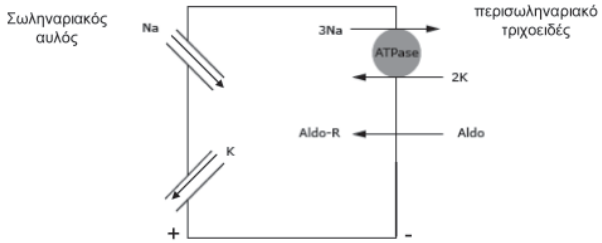
B. D. Rose: Clinical physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders

Εικόνα 3. *Σωληναριακή μεταφορά στο άπω εσπειραμένο*

Όπως με τα διουρητικά της αγκύλης, έτσι και τα θειαζιδικά διουρητικά επηρεάζουν και τη μεταφορά Ca^{2+}[30]. Το άπω σωληνάριο, είναι η κύρια θέση στο νεφρώνα όπου η επαναρρόφηση του Ca^{2+} γίνεται ενεργητικά και είναι ανεξάρτητη από τη μεταφορά του Na^{+}[14]. Παρόλο που οι θειαζίδες παρεμποδίζουν την επαναρρόφηση Na^{+} σ' αυτό το τμήμα, παράλληλα αυξάνουν την επαναρρόφηση Ca^{2+}[31]. Παρόμοια δράση έχει στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια το καλιο-συντηρητικό διουρητικό αμιλορίδη που και αυτή προάγει την επαναρρόφηση Ca^{2+}[31].

2.3. Καλιο-συντηρητικά διουρητικά

Τα 4 διουρητικά αυτής της κατηγορίας, αμιλορίδη, τριαμτερένη, σπειρονολακτόνη και επλερενόνη, δρουν στα θεμέλια κύτταρα των φλοιωδών αθροιστικών σωληναρίων (και ενδεχομένως τους θηλώδεις ή τους έσω μυελώδεις αθροιστικούς αυλούς)[1]. Η είσοδος του Na^{+} σ' αυτά τα κύτταρα γίνεται διαμέσου, ευαίσθητων στην αλδοστερόνη καναλιών Na^{+} (Εικόνα 4) [34,35]. Η επαναρρόφηση του Na^{+}, χωρίς ταυτόχρονη επαναρρόφηση ενός ανιόντος δημιουργεί μία ηλεκτραρνητικότητα στο περιεχόμενο του σωληναριακού αυλού, που ευνοεί την αποβολή K^{+} (διαμέσου ειδικών καναλιών K^{+}) και υδρογονιόντων. Έτσι, η αναστολή ης επαναρρόφησης Na^{+} σε αυτή τη θέση μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση εξαιτίας της ταυτόχρονης μείωσης της αποβολής K^{+} και υδρογονιόντων[1,2].



Σχηματική απεικόνηση μεταφοράς ιόντων από τα κύρια κύτταρα φλοιωδών αθροιστικών σωληναρίων: Na και K κινούνται από και προς το σωληναριακό αυλό σύμφωνα με τα ηλεκτροχημικά πρανή που δημιουργεί η αντλία Na-K-ATPάση. Η αλδοστερόνη (Aldo), αφού συνδεθεί με τον ενδοκυττάριο υποδοχέα της (Aldo-R) αυξάνει την επαναρρόφηση Na και αποβολή K με αύξηση και του αριθμού των ανοικτών καναλιών Na, αλλά και των αντλιών Na-K-ATPάσης. Τα καλιο-συντηρητικά διουρητικά κλείνουν τα ανοικτά κανάλια Na είτε άμεσα (αμιλορίδη, τριαμτερίνη) είτε μέσω αναστολής του Aldo-R (σπειρονολακτόνη, επλερενόνη).

Εικόνα 4. *Σωληναριακή μεταφορά στα κύρια κύτταρα του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου*

Τα καλιο-συντηρητικά διουρητικά μειώνουν τον αριθμό των ανοικτών καναλιών Na^+ με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς[36,37]:

- Η αμιλορίδη και η τριαμτερένη είναι κατιόντα, έτσι μειώνουν απευθείας τη δραστηριότητα των καναλιών Na^+ χωρίς να επηρεάζουν τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Ένα άλλο κατιόν, το αντιβιοτικό τριμεθοπρίμη, σε μεγάλες δόσεις μπορεί επίσης να δράσει ως διουρητικό αυτής της κατηγορίας.
- Η σπειρονολακτόνη και η επλερενόνη αναστέλλουν τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών[36,37]. Η χρήση της επλερενόνης μάλιστα, επειδή ακριβώς είναι εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα της αλδοστερόνης, σχετίζεται με λιγότερες ενδοκρινικές παρενέργειες (όπως λ.χ. γυναικομαστία, διαταραχές καταμήνιου κύκλου, ανικανότητα και μείωση της libido) από ότι η σπειρονολακτόνη που μη εκλεκτικά δεσμεύει τόσο τους υποδοχείς των οιστρογόνων, όσο και της προγεστερόνης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, η χρήση αναστολέων του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών μπορεί να δρουν και στο άπω εσπειραμένο μειώνοντας τον αριθμό των συμμεταφορέων Na^+-Cl^-[38].

Τα καλιο-συντηρητικά διουρητικά έχουν σχετικά χαμηλή νατριουρητική δράση, προκαλώντας το πολύ απώλεια του 1-2% του συνολικά φιλτραριζόμενου Na^+[1]. Έτσι χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά σε συνδυασμό με τα θειαζιδικά διουρητικά κυρίως για να περιορίσουν την απώλεια K^+[1,2].

Η αμιλορίδη είναι επίσης αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του νεφρογενή άποιου διαβήτη που παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως λίθιο. Η αντίσταση στην ADH σ' αυτή την περίπτωση, φαίνεται να προκαλείται από συσσώρευση του λιθίου στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων, διαμέσου των ανοικτών καναλιών Na^+. Μπλοκάροντας αυτά τα κανάλια (και εμποδίζοντας έτσι την είσοδο του λιθίου στα συγκεκριμένα κύτταρα) με την αμιλορίδη, εν μέρει αναστρέφεται ή και προλαμβάνεται αυτή την αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων[39].

2.4. Ακεταζολαμίδη

Η ακεταζολαμίδη αναστέλλει τη δραστηριότητα της καρβονικής ανυδράσης που παίζει σπουδαίο ρόλο στην επαναρρόφηση διττανθρακικών, Na^+ και Cl^- από το εγγύς εσπειραμένο. Ως αποτέλεσμα η χρήση του παράγοντα αυτού οδηγεί σε απώλεια, τόσο NaCl, όσο και $NaHCO_3$[46,47]. Η απόλυτη

διούρηση ωστόσο είναι σχετικά μέτρια για 2 λόγους:

- Η μεγαλύτερη ποσότητα των υγρών που θα φύγουν από το εγγύς, θα επαναρροφηθεί παρακάτω, ιδίως από την αγκύλη Henle.
- Η διουρητική δράση της ακεταζολαμίδης σύντομα θα διακοπεί εξαιτίας της μεταβολικής οξέωσης που θα προκαλέσει η παρατεταμένη απώλεια διττανθρακικών.

Η κύρια ένδειξη για τη χρήση ακεταζολαμίδης, είναι ως διουρητικό σε οιδηματικούς ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση στους οποίους η απώλεια των διττανθρακικών που θα προκαλέσει το φάρμακο θα αποκαταστήσει την οξεοβασική τους ισορροπία[47]. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε υπερκαπνικούς χρόνιους πνευμονοπαθείς, στους οποίους η χρήση των συμβατικών διουρητικών που προκαλούν μεταβολική αλκάλωση, αντιρροπιστικά οδηγεί σε υποαερισμό, και επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υποξαιμίας.

2.5. Μαννιτόλη

Η μαννιτόλη είναι μία δυσαπορρόφητη φυσική σακχαροαλκοόλη που δρα ως ωσμωτικό διουρητικό εμποδίζοντας την επαναρρόφηση Na^+ και ύδατος στο εγγύς αλλά και την αγκύλη Henle[48,49]. Η μαννιτόλη προκαλεί κυρίως υδατική διούρηση[48]. Γενικά δεν χρησιμοποιείται σε οιδηματικούς καταστάσεις όπου η αρχική κατακράτηση της υπέρτονης μαννιτόλης οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση του ενδαγγειακού όγκου και ίσως (σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας) μπορεί να πυροδοτήσει μία κρίση πνευμονικού οιδήματος. Κλινικά σημαντική αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος (με ότι αυτό συνεπάγεται) μπορεί να προκαλέσει η μαννιτόλη για δύο διαφορετικούς λόγους:

- Η υδατική διούρηση που προκαλεί η παρατεταμένη χορήγησή της, αν δεν αποκατασταθούν τα υδατικά ελλείμματα, οδηγεί σε αφυδάτωση και υπερνατριαιμία, ενώ
- σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η υπέρτονη μαννιτόλη μπορεί να κατακρατηθεί αυξάνοντας έτσι άμεσα την ωσμωτικότητα του πλάσματος, την μετακίνηση υγρών από τον εδοκυττάριο χώρο και υπονατριαιμία από αραίωση.

2.6. Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH (βασοπρεσσίνης)

Τα διουρητικά που αναφέρθηκαν μέχρι τώρα, προκαλούν απώλεια τόσο ύδατος όσο και Na^+. Αντίθετα, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH (που λέγονται και υδατο-διουρητικά/aquaretics) εμποδίζουν τη δράση της ADH οδηγώντας σε αποκλειστικά υδατική διούρηση. Αυτού του τύπου τα διουρητικά είναι χρήσιμα στη θεραπεία της υπονατριαιμίας (η αμιγής απώλεια ύδατος θα αυξήσει τη συγκέντρωση Na^+) και όχι στη θεραπεία οιδημάτων.

3. Πορεία διούρησης

Η δραστικότητα ενός διουρητικού εξαρτάται από ορισμένους παράγοντες όπως το σημείο δράσης τους μέσα στο νεφρώνα, η διάρκεια δράσης τους και το αλάτι στη δίαιτα του ασθενή. Ως παράδειγμα, ένα διουρητικό της αγκύλης με μικρή διάρκειας δράσης όπως η φουροσεμίδη, προκαλεί σημαντική νατριούρηση τις πρώτες 6 ώρες και στις υπόλοιπες 18 ώρες η αποβολή του Na^+ από τους νεφρούς μειώνεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα[52,53].

Το τελικό αποτέλεσμα σ' ένα ασθενή που παίρνει αλάτι με τη δίαιτα, είναι να μη χάνει τελικά καθόλου αλάτι παρά τη χρήση του διουρητικού. Για να επιτευχθεί το επιθυμητό αρνητικό ισοζύγιο άλατος πρέπει να γίνουν ορισμένοι χειρισμοί:

- Δίαιτα χαμηλή σε αλάτι: θα ελαττώσει το βαθμό της κατακράτησης άλατος όταν η δράση του διουρητικού εξαντληθεί[53]. Αυτός είναι και ο χειρισμός εκλογής επειδή έτσι αποφεύγονται και οι σημαντικές απώλειες K^+.
- Χορήγηση του διουρητικού 2-3 φορές την ημέρα
- Αύξηση της δόσης του διουρητικού, όμως προσοχή διότι οι μεγαλύτερες αρχικές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν συμπτωματική υπογκαιμία.

Αρκετοί παράγοντες συμβάλλουν στην αντισταθμιστική αντι-νατριούρηση που ακλουθεί την έναρξη κάποιας διουρητικής αγωγής. Η αρχική απώλεια υγρών οδηγεί σε αύξηση της κατακράτησης Na^+ από τους νεφρούς εξαιτίας ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος[55-57]. Ωστόσο, σε μία μελέτη με υγιείς εθελοντές που τους χορηγήθηκε φουροσεμίδη, η συγχορήγηση πραζοσίνης (α_1-αδρενεργικός αναστολέας) και ενός α-ΜΕΑ, δεν εμπόδισε αυτή τη δευτεροπαθή κατακράτηση Na^+[52], παρατηρήθηκε όμως μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης κατά μέσο όρο 13 mmHg. Η

υπόταση, ακόμη και σε απουσία νευροχυμικής διέγερσης, προάγει ευθέως την κατακράτηση Na^+[58].

4. Αποκατάσταση της ισορροπίας

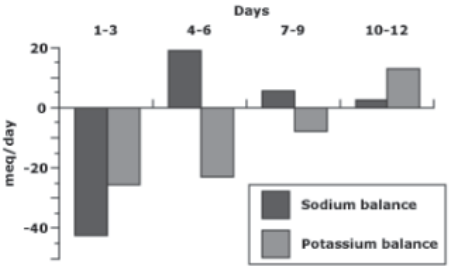
Ακόμη και αν επιτευχθεί αρχικά διούρηση, η διουρητική απάντηση στη χορήγηση σταθερής δόσης διουρητικού, είναι μικρής διάρκειας. Πολύ σύντομα, εγκαθίσταται μία νέα κατάσταση ισορροπίας όπου και πάλι το αποβαλλόμενο Na^+ εξισώνεται με το προσλαμβανόμενο, όμως, ο συνολικός εξωκυττάριος όγκος θα είναι μικρότερος (αποτέλεσμα του αρνητικού ισοζυγίου Na^+ της αρχικής φάσης). Αρκετοί παράγοντες ευθύνονται και γι αυτό το φαινόμενο[59]:

- Αύξηση της επαναρρόφησης από άλλες θέσεις στο νεφρώνα με τη μεσολάβηση νευροχυμικών παραγόντων, όπως το εγγύς εσπειραμένο (διαμέσου αγγειοτενσίνης-ΙΙ και σε μικρότερο βαθμό, νορεπινεφρίνης) και τα αθροιστικά σωληνάρια (διαμέσου αλδοστερόνης)[59,60].
- Αύξηση της επαναρρόφησης των απώτερων τμημάτων του νεφρώνα (μετά τον τόπο δράσης του διουρητικού) υποκινούμενη από τη μεγάλη ροή σ' αυτά τα τμήματα.
- Και προς το τέλος, όσο μειώνεται η νεφρική διήθηση, μειώνεται και η είσοδος των διουρητικών στις διαμεσοσωληναριακές (intratubular) θέσεις δράσης τους[61].

Αυτός ο περιορισμός της απόλυτης διούρησης είναι φυσιολογικός και απαραίτητος, διότι αν συνεχιζόταν το αρνητικό ισοζύγιο Na^+ για μεγαλύτερο διάστημα, θα οδηγούσε προοδευτικά σε υπογκαιμία και τέλος καταπληξία (shock). Όμως η επίτευξη αλλά και η διατήρηση της νέας κατάστασης ισορροπίας, προϋποθέτει σταθερότητα, τόσο της δόσης του διουρητικού, όσο και του προσλαμβανόμενου Na^+ της δίαιτας.

Πόσο γρήγορα όμως αποκαθίσταται η ισορροπία; Από μία μελέτη όπου 3 υγιείς εθελοντές τέθηκαν σε σταθερή πρόσληψη Na^+ και K^+ και τους χορηγήθηκε υδροχλωροθειαζίδη σε δόση 100 mg ημερησίως, παρατηρήθηκε ότι η απώλεια Na^+ διήρκεσε 3 μέρες, ενώ του K^+ 6-9 μέρες, μετά από αυτή την περίοδο αποκαταστάθηκε και πάλι το ισοζύγιο εισερχόμενων-εξερχόμενων Na^+ και K^+, αλλά οι αρχικές απώλειες διατηρήθηκαν (Εικόνα 5)[62]. Άλλες μελέτες (σε σταθερούς ασθενείς) έδειξαν ότι η μέγιστη διούρηση επιτυγχάνεται μετά την 1η δόση του διουρητικού και ότι μετά την αφυδάτωση

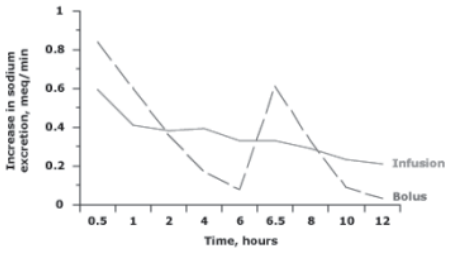
της 1ης δόσης, ενεργοποιούνται όλοι εκείνοι οι μηχανισμοί κατακράτησης Na^+ που μειώνουν την απάντηση στη 2η δόση (Εικόνα 6)[63]. Παρόμοια, η απάντηση σε συνεχιζόμενη ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών, φαίνεται να διακόπτεται προοδευτικά από την 1η μέρα.



Αλλαγές στο ισοζύγιο νατρίου και καλίου μετά χορήγηση 100mg χλωροθαλιδόνης σε 3 υγιείς εθελοντές. Το αρνητικό ισοζύγιο κράτησε μόνο 3 μέρες για το νάτριο, και 6-9 για το κάλιο μέχρι και πάλι προσλαμβανόμενα και αποβαλλόμενα περίπου να εξισωθούν.

Data from Maronde, RF, Milgrom, M, Vlachakis, ND, Chan, L, JAMA 1983; 249:237.

Εικόνα 5. *Αποκατάσταση της ισορροπίας μετά την έναρξη αγωγής με θειαζίδες*



Αύξηση του αποβαλλόμενου νατρίου μετά από ενδοφλέβια χορήγηση βουμετανίδης, χορηγημένης είτε με συνεχή έγχυση (συνεχής γραμμή), είτε σε ώσεις (bolus) (διακεκομένη γραμμή), σε σταθεροποιημένους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Η συνεχής χορήγηση προκάλεσε 30% μεγαλύτερη αποβολή νατρίου από την bolus θεραπεία (ο ρυθμός έκκρισης του διουρητικού είναι καλύτερος στη σταθερή έγχυση). Όμως η νατριουρητική δράση μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου και με τους 2 τρόπους χορήγησης, ενώ στην περίπτωση της bolus χορήγησης, η μέγιστη νατριουρητική δράση της 2ης δόσης ήταν 25% μικρότερη ΄πό αυτήν της 1ης δόσης

Data from Rudy, DW, Voelker, JR, Greene, PK, et al, Ann Intern Med 1991; 115:360.

Εικόνα 6. *Μέγιστη διούριση μετά την 1η δόση διουρητικού Αγκύλης*

Παρόμοια πορεία, με μείωση της διάρκειας διούρησης σε σταθερή διουρητική δόση, παρατηρείται και σε οιδηματικούς ασθενείς, όπως είναι οι πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια και κίρρωση. Στην καρδιακή ανεπάρκεια για παράδειγμα, η πτώση της καρδιακής πίεσης πλήρωσης, που προκαλεί το διουρητικό, οδηγεί σε μείωση της καρδιακής παροχής και ενεργοποίηση

του άξονα ΡΑΑ, που και τα δύο ευνοούν την κατακράτηση Na^+[64].

Αυτά τα ευρήματα έχουν κλινική σημασία για ασθενείς σε διουρητική αγωγή. Όσο η δόση του διουρητικού και το αλάτι της δίαιτας παραμένουν σταθερά, όλες οι επιπλοκές που αφορούν στα υγρά και στους ηλεκτρολύτες, αν εμφανιστούν, θα εμφανιστούν τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας. Για παράδειγμα, ένας ασθενής που έλαβε χλωροθαλιδόνη σε δόση 12,5 mg για θεραπεία ιδιοπαθούς υπέρτασης και σε 4 εβδομάδες η αρτηριακή του πίεση έπεσε σε επιθυμητά επίπεδα, ενώ η κρεατινίνη, το Na^+ και το K^+ του πλάσματος παρέμειναν φυσιολογικά, είναι απίθανο να υποστεί αφυδάτωση ή κάποια ηλεκτρολυτική διαταραχή μετά από το διάστημα αυτό. Εκτός αν ένα νέο πρόβλημα διαταράξει την ισορροπία όπως λ.χ. αιμορραγία από το πεπτικό ή διάρροια ή εμετοί. Διαδοχικές μετρήσεις K^+ σε ασθενείς σε θεραπεία με θειαζίδες, αποκάλυψαν ότι η πτώση του K^+ του πλάσματος, συμβαίνει τις πρώτες 2-4 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής, και σταθεροποιείται, σε χαμηλότερο όμως επίπεδο, μετά από το διάστημα αυτό[65]. Παρόμοια ισχύουν και με τη χορήγηση καλιο-συντηρητικού διουρητικού για τη διόρθωση της, μετά τη θειαζιδική αγωγή, υποκαλιαιμίας. Η συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα αυξάνει τις πρώτες 2-3 εβδομάδες και μετά παραμένει σχετικά σταθερή[66].

Η πορεία είναι διαφορετική σε ασθενείς με κυκλοφορική υπερφόρτωση εξαιτίας νεφρικής κατακράτησης Na^+ (όπως σε οξεία σπειραματονεφρίτιδα). Εδώ ο άξονας ΡΑΑ είναι κατασταλμένος και δεν θα ενεργοποιηθεί από την αρχική απώλεια Na^+ εφόσον ο ασθενείς παραμένει υπερφορτωμένος, έτσι η νατριούρηση και στις επόμενες δόσεις διουρητικού θα είναι το ίδιο αποτελεσματική μέχρι να αποβληθούν όλα τα πλεονάζοντα υγρά. Όμως ακόμη και σ' αυτή την περίπτωση η μεγαλύτερη διούρηση παρατηρείται μετά την 1η δόση του διουρητικού.

5. Βιβλιογραφία

1. Rose BD. Diuretics. Kidney Int 1991; 39: 336-352.

2. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: distal effects on electrolyte transport and acidification. Kidney Int 1985; 28: 477-489.

3. Katz AI. Distribution and function of classes of ATPases along the nephron. Kidney Int 1986; 29: 21-31.

4. Wright FS. Flow-dependent transport processes: filtration, absorption, secretion. Am J Physiol 1982; 243 :F1-F11.

5. Greger R, Velázquez H. The cortical thick ascending limb and early distal convoluted tubule in the urinary concentrating mechanism. Kidney Int 1987; 31: 590-596.

6. Ellison DH, Velázquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. J Clin Invest 1989; 83: 113-126.

7. Stanton BA, Kaissling B. Regulation of renal ion transport and cell growth by sodium. Am J Physiol 1989; 257: F1-F10.

8. Scherzer P, Wald H, Popovtzer MM. Enhanced glomerular filtration and Na^+-K^+-ATPase with furosemide administration. Am J Physiol 1987; 252: F910-F915.

9. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. Kidney Int 1989; 36: 682-689.

10. Stanton BA, Kaissling B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased Na delivery. II. Na+ and K+ transport. Am J Physiol 1988; 255: F1269-F1275.

11. Hebert SC, Reeves WB, Molony DA, Andreoli TE. The medullary thick limb: function and modulation of the single-effect multiplier. Kidney Int 1987; 31: 580-589.

12. O'Grady SM, Palfrey HC, Field M. Characteristics and functions of Na-K-Cl cotransport in epithelial tissues. Am J Physiol 1987; 253: C177-C192.

13. Amsler K, Kinne R. Photoinactivation of sodium-potassium-chloride cotransport in LLC-PK1/Cl 4 cells by bumetanide. Am J Physiol 1986; 250: C799-C806.

14. Bronner F. Renal calcium transport: mechanisms and regulation--an overview. Am J Physiol 1989; 257: F707-F711.

15. Friedman PA. Basal and hormone-activated calcium absorption in mouse renal thick ascending limbs. Am J Physiol 1988; 254: F62-F70.

16. Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, et al. Renal calcifications: a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants. Pediatrics 1982; 70: 360-363.

17. Short A, Cooke RW. The incidence of renal calcification in preterm infants. Arch Dis Child 1991; 66: 412-417.

18. Velázquez H, Wright FS. Effects of diuretic drugs on Na, Cl, and K transport by rat renal distal tubule. Am J Physiol 1986; 250: F1013-F1023.

19. Kunau RT Jr, Weller DR, Webb HL. Clarification of the site of action of chlorothiazide in the rat nephron. J Clin Invest 1975; 56: 401-407.

20. Plotkin MD, Kaplan MR, Verlander JW, et al. Localization of the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter, rTSC1 in the rat kidney. Kidney Int 1996; 50: 174-183.

21. Shimizu T, Yoshitomi K, Nakamura M, Imai M. Site and mechanism of action of trichlormethiazide in rabbit distal nephron segments perfused in vitro. J Clin Invest 1988; 82: 721-730.

22. Terada Y, Knepper MA. Thiazide-sensitive NaCl absorption in rat cortical collecting duct. Am J Physiol 1990; 259: F519-F526.

23. Rouch AJ, Chen L, Troutman SL, Schafer JA. Na+ transport in isolated rat CCD: effects of bradykinin, ANP, clonidine, and hydrochlorothiazide. Am J Physiol 1991; 260: F86-F95.

24. Leviel F, Hübner CA, Houillier P, et al. The Na+-dependent chloride-bicarbonate exchanger SLC4A8 mediates an electroneutral Na^+ reabsorption process in the renal cortical collecting ducts of mice. J Clin Invest 2010; 120: 1627-1635.

25. Garg LC, Narang N. Effects of hydrochlorothiazide on Na-K-ATPase activity along the rat nephron. Kidney Int 1987; 31: 918-922.

26. 26. Stanton BA. Cellular actions of thiazide diuretics in the distal tubule. J Am Soc Nephrol 1990; 1: 832-836.

27. Tran JM, Farrell MA, Fanestil DD. Effect of ions on binding of the thiazide-type diuretic metolazone to kidney membrane. Am J Physiol 1990; 258: F908-F915.

28. Hoover RS, Poch E, Monroy A, et al. N-Glycosylation at two sites critically alters thiazide binding and activity of the rat thiazide-sensitive Na(+):Cl(-) cotransporter. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 271-282.

29. Boer WH, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Acute effects of thiazides, with and without carbonic anhydrase inhibiting activity, on lithium and free water clearance in man. Clin Sci (Lond) 1989; 76: 539-545.

30. Sutton RA. Disorders of renal calcium excretion. Kidney Int 1983; 23: 665-673.

31. Costanzo LS. Localization of diuretic action in microperfused rat distal tubules: Ca and Na transport. Am J Physiol 1985; 248: F527-F535.

32. Gesek FA, Friedman PA. Mechanism of calcium transport stimulated by chlorothiazide in mouse distal convoluted tubule cells. J Clin Invest 1992; 90: 429-438.

33. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Loffing J, et al. Thiazide-induced hypocalciuria is accompanied by a decreased expression of Ca^{2+} transport proteins in kidney. Kidney Int 2003; 64: 555-564.

34. Frindt G, Sackin H, Palmer LG. Whole-cell currents in rat cortical collecting tubule: low-Na diet increases amiloride-sensitive conductance. Am J Physiol 1990; 258: F562-F567.

35. Sansom S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. Am J Physiol 1987; 253: F753-F759.

36. Kleyman TR, Cragoe EJ Jr. The mechanism of action of amiloride. Semin Nephrol 1988; 8: 242-248.

37. Horisberger JD, Giebisch G. Potassium-sparing diuretics. Ren Physiol 1987; 10: 198-220.

38. Abdallah JG, Schrier RW, Edelstein C, et al. Loop diuretic infusion increases thiazide-sensitive Na(+)/Cl(-)-cotransporter abundance: role of aldosterone. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1335-1341.

39. Batlle DC, von Riotte AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. N Engl J Med 1985; 312: 408-414.

40. Sica DA, Gehr TW. Triamterene and the kidney. Nephron 1989; 51: 454-461.

41. Fairley KF, Woo KT, Birch DF, et al. Triamterene-induced crystalluria and cylinduria: clinical and experimental studies. Clin Nephrol 1986; 26:

169-173.

42. Carr MC, Prien EL Jr, Babayan RK. Triamterene nephrolithiasis: renewed attention is warranted. J Urol 1990; 144: 1339-1340.

43. Farge D, Turner MW, Roy DR, Jothy S. Dyazide-induced reversible acute renal failure associated with intracellular crystal deposition. Am J Kidney Dis 1986; 8: 445-449.

44. Weinberg MS, Quigg RJ, Salant DJ, Bernard DB. Anuric renal failure precipitated by indomethacin and triamterene. Nephron 1985; 40: 216-218.

45. Woolfson RG, Mansell MA. Does triamterene cause renal calculi? BMJ 1991; 303: 1217-1218.

46. Leaf A, Schwartz WB, Relman AS. Oral administration of a potent carbonic anhydrase inhibitor (diamox). I. Changes in electrolyte and acid-base balance. N Engl J Med 1954; 250: 759-764.

47. Preisig PA, Toto RD, Alpern RJ. Carbonic anhydrase inhibitors. Ren Physiol 1987; 10: 136-159.

48. Seely JF, Dirks JH. Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dog kidney. J Clin Invest 1969; 48: 2330-2340.

49. Mathisen O, Raeder M, Kiil F. Mechanism of osmotic diuresis. Kidney Int 1981; 19: 431-437.

50. Gipstein RM, Boyle JD. Hypernatremia complicating prolonged mannitol diuresis. N Engl J Med 1965; 272: 1116-1117.

51. Aviram A, Pfau A, Czaczkes JW, Ullmann TD. Hyperosmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. Am J Med 1967; 42: 648-650.

52. Wilcox CS, Guzman NJ, Mitch WE, et al. Na+, K+, and BP homeostasis in man during furosemide: effects of prazosin and captopril. Kidney Int 1987; 31: 135-141.

53. Wilcox, CS, Mitch, WE, Kelly, RA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. J Lab Clin Med, 1983; 102: 450-458.

54. Ram CV, Garrett BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. Arch Intern Med 1981; 141: 1015-1019.

55. Liu FY, Cogan MG. Angiotensin II: a potent regulator of acidification

in the rat early proximal convoluted tubule. J Clin Invest 1987; 80: 272-275.

56. Stanton BA. Regulation of Na^+ and K^+ transport by mineralocorticoids. Semin Nephrol 1987; 7: 82-90.

57. Osborn JL, Holdaas H, Thames MD, DiBona GF. Renal adrenoceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. Circ Res 1983; 53: 298-305.

58. Guyton AC. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. Science 1991; 252: 1813-1816.

59. Bock HA, Stein JH. Diuretics and the control of extracellular fluid volume: role of counterregulation. Semin Nephrol 1988; 8: 264-272.

60. Dirks JH, Cirksena WJ, Berliner RW. Micropuncture study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog. J Clin Invest 1966; 45: 1875-1885.

61. Nomura A, Yasuda H, Minami M, et al. Effect of furosemide in congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 177-182.

62. Maronde RF, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. JAMA 1983; 249: 237-241.

63. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, et al. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. Ann Intern Med 1991; 115: 360-366.

64. Ikram H, Chan W, Espiner EA, Nicholls MG. Haemodynamic and hormone responses to acute and chronic frusemide therapy in congestive heart failure. Clin Sci (Lond) 1980; 59: 443-449.

65. Morgan DB, Davidson C. Hypokalaemia and diuretics: an analysis of publications. Br Med J 1980; 280: 905-908.

66. Ridgeway NA, Ginn DR, Alley K. Outpatient conversion of treatment to potassium-sparing diuretics. Am J Med 1986; 80: 785-788.

Ερωτήσεις

1. Ταιριάξετε την νόσο με την κατάλληλη διουρητική αγωγή:

1) Υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση εξαιτίας υπερασβεστιουρίας;

2) Ηπατική κίρρωση με ασκίτη;

3) Μεταβολική αλκάλωση που προκάλεσε η χρόνια χρήση διουρητικών σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια;

4) Οξεία σπειραματονεφρίτδα;

α) Ακεταζολαμίδη;

β) Διουρητικό αγκύλης;

γ) Θειαζίδη;

δ) Σπειρονολακτόνη;

2. Ποιό διουρητικό θα δώσετε σε ασθενή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου IV και κυκλοφορική υπερφότωση;

α) Θειαζίδη;

β) Φουροσεμίδη;

γ) Αμιλορίδη;

δ) Ακεταζολαμίδη;

3. Ποιό διουρητικό θα δώσετε για την αντιμετώπιση περιφερικού οιδήματος σε ασθενή με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και καρδιακής ανεπάρκειας;

α) Θειαζίδη;

β) Βουμετανίδη;

γ) Μανιτόλη;

δ) Ακεταζολαμίδη;

Απαντήσεις

1. 1γ, 2δ, 3α, 4β
2. β
3. δ

Υπονατριαιμία της καρδιακής ανεπάρκειας (Παθογένεια - Θεραπεία)

Απέρης Γεώργιος
Παθολόγος, Επιμελητής Α΄ Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου,
Μονάδα Τεχνητού Νεφρού

Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία αποτελεί συχνό εύρημα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και οφείλεται στην ενεργοποίηση πολλών νευροορμονικών μονοπατιών όπως του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ιδιαίτερα της αυξημένης απελευθέρωσης της αργινίνης-βαζοπρεσσίνης

- Η υπονατριαιμία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια

- Παραδοσιακά, η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας συνίσταται σε αποκλεισμό του συμπαθητικού και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σε συνδυασμό με διουρητικά της αγκύλης, θειαζιδικά διουρητικά και διαιτητικό περιορισμό του ύδατος

- Παρόλο που οι προσέγγιση αυτή μπορεί να είναι αποτελεσματική, η θεραπεία με διουρητικά δυνητικά μπορεί να έχει σοβαρές παρενέργειες, όπως βαριά υπονατριαιμία, επιδείνωση της καρδιακής και της νεφρικής λειτουργίας

- Ο ανταγωνισμός της δράσης της βαζοπρεσσίνης αποτελεί λογικό θεραπευτικό στόχο στη θεραπεία της υπονατριαιμίας των ασθενών αυτών. Διάφορες ουσίες με αυτή τη δράση έχουν δοκιμαστεί, δύο όμως η κονιβαπτάνη και οι τολβαπτάνη έχουν εγκριθεί για χρήση σ' αυτούς τους ασθενείς

- Οι παράγοντες αυτοί έχει αποδειχτεί ότι αυξάνουν την τιμή του Na^+ του ορού, την απώλεια ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών και βελτιώνουν τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας

- Ωστόσο, δεν έχουν δείξει παράταση επιβίωσης, αλλά μόνο βραχυπρόθεσμο όφελος

- Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να αποδείξουν το ρόλο των ανταγωνιστών των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια

- Μία πρόσφατη μελέτη έθεσε υπό αμφισβήτηση το κατά πόσο η υπονατριαιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για δυσμενή πρόγνωση ή αποτελεί ένα επιφαινόμενο, το οποίο σχετίζεται με βαρύτερη καρδιακή ανεπάρκεια. Εάν αυτή η διαπίστωση είναι αληθής, παρέχει εξήγηση αναφορικά με την αποτυχία των ανταγωνιστών της βαζοπρεσσίνης να βελτιώσουν την επιβίωση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

1. Εισαγωγή - επιδημιολογία

Ως υπονατριαιμία χαρακτηρίζεται η τιμή Na^+ ορού<135 mEq/L. Παρατηρείται στο 20% των νοσηλευομένων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για κακή έκβαση της νόσου[1,2].

Αναλυτικότερα, σε μία μεγάλη μελέτη η οποία περιέλαβε 40.000 νοσηλευόμενους ασθενείς υπονατριαιμία (<135 mEq/L) διαπιστώθηκε στο 28%, ενώ ένα επιπλέον 14% των ασθενών ανέπτυσσε υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του[3]. Σε μία άλλη μελέτη 98.411 νοσηλευόμενων ασθενών, η οποία κάλυψε μία περίοδο 3 ετών, το ποσοστό υπονατριαιμίας οριζόμενο ως τιμή Na^+ ορού <135 mEq/L ήταν 14,5% κατά την εισαγωγή τους[4]. Αξιοσημείωτο είναι ότι στην ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων ασθενών που έλαβαν εξιτήριο από νοσοκομεία της Ολλανδίας η υπονατριαιμία αναφέρονταν μόνο σε ποσοστό ίσο με το 1/3 των πραγματικών περιπτώσεων, υποεκτιμώντας έτσι την πραγματική επίπτωσή της[5]. Στατιστικά στοιχεία από 4 βάσεις δεδομένων ανέφεραν συχνότητα υπονατριαιμίας 20-45% σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ)[6-10].

Σε μία μελέτη από τη Ν. Κορέα η οποία περιέλαβε 3.200 εισαγωγές στο Νοσοκομείο σε μία περίοδο 5 ετών, ως παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση των ασθενών (παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης) ήταν η ηλικία, η αναιμία, η προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, η υπονατριαιμία, τα υψηλά επίπεδα NT-pro BNP και η ανάγκη για θεραπεία με β-αποκλειστές[11].

Πρόσφατα οι Bettari και συν. μελέτησαν την επίπτωση της υπονατριαιμίας και τον συσχετισμό της με την πρόγνωση σε 1.045 ασθενείς με ΚΑ εξαιτίας ανεπάρκειας της αριστεράς κοιλίας (LVEF<40% και NYHA functional class II-IV)[12]. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 4,5 έτη (μέγιστος χρόνος παρακολούθησης 10,7 έτη). Υπονατριαιμία παρατηρήθηκε στο 10,2% των ασθενών (107/1045). Σε σχέση μ' αυτούς με φυσιολογική συγκέντρωση Na^+ ορού, οι ασθενείς με υπονατριαιμία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν σοβαρότερα συμπτώματα κατά NYHA, υψηλότερη καρδιακή συχνότητα, χαμηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ), χαμηλότερη τιμή αιμοσφαιρίνης ορού και υψηλότερα επίπεδα ουρίας στον ορό. Η υπονατριαιμία σχετίζοταν με αυξημένη θνητότητα καρδιαγγειακή και μη, καθώς και αυξημένη συχνότητα νοσηλειών.

Στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) η υπονα-

τριαιμία είναι αποτέλεσμα νευρο-ορμονικών και νεφρικών μηχανισμών[1,2]. Η υπονατριαιμία θεωρείται παράγοντας κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών που πάσχουν από ΣΚΑ[13]. Πιθανά να είναι από αραίωση ή υπογκαιμική από αφυδάτωση (dilutional or depletional). Η πρώτη αποτελεί και τη συχνότερη αιτία υπονατριαιμίας[13]. Έχει επιπλέον πρωτεύοντα ρόλο και σε άλλες οιδηματικές καταστάσεις, ενώ μπορεί να υπάρξουν επακόλουθα από το ΚΝΣ.

2. Παθογένεια της υπονατριαιμίας στους ασθενείς με ΚΑ

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπονατριαιμίας στη ΣΚΑ είναι κοινοί και περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ), του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), καθώς και του συστήματος αργινίνης-βαζοπρεσσίνης (ΑΒΠ)[14-16]. Η ΣΚΑ χαρακτηρίζεται από υπερογκαιμία και υπονατριαιμία. Και οι 2 αυτές καταστάσεις οφείλονται σε διαφορετικά βιοχημικά μονοπάτια με κοινή κατάληξη και σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα[17].

Οι νευρο-ορμονικοί μηχανισμοί κινητοποιούνται εξαιτίας της αρτηριακής υποάρδευσης. Η υποάρδευση αυτή είναι υπεύθυνη, τόσο για την έναρξη, όσο και για τη διατήρηση αυτών των μηχανισμών[14]. Η χαμηλή καρδιακή παροχή και η χαμηλή αρτηριακή πίεση μεταφράζονται ως χαμηλός κυκλοφορούν όγκος αίματος, η ελάττωση των οποίων στη ΣΚΑ κινητοποιεί τον άξονα ΡΑΑ, με αποτέλεσμα την κατακράτηση ύδατος από τα αθροιστικά σωληνάρια, τον αυξημένο όγκο πλάσματος και την υπονατριαιμία. Η ενεργοποίηση των νευρο-ορμονικών μηχανισμών και συγκεκριμένα του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ κατέχουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΣΚΑ[18].

Η θεραπεία της υπονατριαιμίας στοχεύει στον αποκλεισμό της δράσης αυτών των μηχανισμών. Συγκεκριμένα, οι β-αποκλειστές, οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ), καθώς και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ (ΑΥΑ) βελτιώνουν την έκβαση των ασθενών αυτών[19].

Επιπλέον ένα νευρο-ορμονικό μονοπάτι το οποίο παίζει ουσιαστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας στην ΣΚΑ αποτελεί η ΑΒΠ[20]. Η ΑΒΠ είναι μη πεπτιδική ορμόνη, η οποία συντίθεται στον υποθάλαμο, αποθηκεύεται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης από τον οποίο και εκκρίνεται[21]. Η έκκριση της ΑΒΠ έρχεται ως απάντηση της διέγερσης των

καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων. Αυτό το φαινόμενο οφείλεται στη χαμηλή ΑΠ και στη χαμηλή καρδιακή παροχή, οι οποίες δημιουργούν συνθήκες αρτηριακής υποάρδευσης, η οποία γίνεται αντιληπτή από τους καρωτιδικούς τασεοϋποδοχείς. Όσο πιο προχωρημένη είναι η ΚΑ τόσο περισσότερο αυξάνονται τα επίπεδα της ΑΒΠ στο αίμα. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με ΣΚΑ NYHA Class III και IV έχουν περισσότερη ΑΒΠ στο αίμα τους από τους ασθενείς με λιγότερο σοβαρή ΚΑ, με αποτέλεσμα αυξημένη κατακράτηση ελεύθερου ύδατος από τα νεφρικά σωληνάρια και υπερογκαιμική υπονατριαιμία[22].

Η λόγος που ενεργοποιείται αυτός ο δυσπροσαρμοστικός μηχανισμός είναι άγνωστος. Το πιθανότερο όμως είναι ότι αντανακλά μία βραχυπρόθεσμη αιμοδυναμική προσαρμογή που σκοπό έχει να αυξήσει τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος και κατά συνέπεια την καρδιακή παροχή[23].

Τέλος, η υπονατριαιμία στη ΣΚΑ προκαλείται από τη δράση των διουρητικών, κυρίως των θειαζιδικών, αλλά και αυτών της αγκύλης, τα οποία αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας.

3. Θεραπεία της υπονατριαιμίας στους ασθενείς με ΚΑ

Στην ανασκόπηση των Romanovsky και συν. περιγράφονται με αναλυτικό τρόπο οι θεραπευτικές προσεγγίσεις του ασθενούς με υπονατριαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια[24]. Η θεραπεία της υπονατριαιμίας της ΣΚΑ είναι πολύπλοκη και στοχεύει στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, την κατά το δυνατόν διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και τη διατήρηση επαρκούς ισοζυγίου ύδατος.

3.1. Βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας

Η θεραπεία στοχεύει στη μείωση της υπερφόρτωσης σε υγρά, αλλά και στον αποκλεισμό των νευρο-ορμονικών μηχανισμών, οι οποίοι συμβάλλουν, τόσο στην υπερογκαιμία, όσο και στην υπονατριαιμία, καθώς και την μακροπρόθεσμη μυοκαρδιακή βλάβη.

Σε μία πρώτη θεώρηση αυτός ο στόχος φαντάζει εύκολος, στην πράξη όμως αποδεικνύει ακριβώς το αντίθετο. Όπως περιγράφηκε στην παθογένεια, στη ΣΚΑ ενεργοποιείται το ΣΝΣ και το ΣΡΑΑ, καθώς και η ΑΒΠ. Επομένως, η χορήγηση των β-αποκλειστών η οποίοι αναστέλλουν τα 2

πρώτα καθώς και η χορήγηση α-ΜΕΑ ή ΑΥΑ αποτελούν σημαντικές θεραπευτικές παρεμβάσεις προς αυτή την κατεύθυνση[25]. Η ενεργοποίηση των δύο πρώτων αποτελεί έναν δυσπροσαρμοστικό (maladaptive) μηχανισμό, το μπλοκάρισμα του οποίου οδηγεί σε διατήρηση της καρδιακής λειτουργίας[25]. Επιπρόσθετα, οι α-ΜΕΑ και οι ΑΥΑ ελαττώνουν το μεταφορτίο, με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου παλμού. Το ΣΡΑΑ αναστέλλουν και 2 ακόμη φάρμακα, η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης ελαττώνουν, τόσο τη θνητότητα, όσο και τις νοσηλείες των ασθενών με NYHA class II-IV[26, 27]. Η κατακράτηση ύδατος ελαττώνεται με τη χορήγηση θειαζιδικών ή/και διουρητικών της αγκύλης. Ειδικότερα τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την αποβολή Na^+ και ύδατος από τους νεφρούς και με τον τρόπο αυτό μπορούν να βελτιώσουν τα συμπτώματα των ασθενών με ΣΚΑ, ιδιαίτερα όταν συγχορηγούνται με ινότροπα και με φάρμακα που ελαττώνουν το μεταφορτίο. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση α-ΜΕΑ και νιτρωδών σε ασθενείς με οξεία επιδείνωση της ΚΑ μαζί με ινότροπα βελτιώνουν την καρδιακή παροχή και αυξάνουν τα επίπεδα του Na^+ του ορού σε ασθενείς με υπονατριαιμία[24,28].

Όπως τονίστηκε και παραπάνω, τα διουρητικά αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της ΚΑ και η επίδρασή τους στα επίπεδα Na^+ του ορού είναι περίπλοκη. Σε ασθενείς με υπερογκαιμική υπονατριαιμία η συγχορήγησή τους με φάρμακα που ελαττώνουν το μεταφορτίο, όπως και ινότροπα βελτιώνει την καρδιακή παροχή[28]. Στις περιπτώσεις αυτές τα διουρητικά της αγκύλης με ή χωρίς τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα Na^+ του ορού. Ωστόσο, η υπερβολική διούρηση οδηγεί σε υπογκαιμία, ενεργοποίηση του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, με αύξηση των τιμών της ουρίας και της κρεατινίνης. Το αποτέλεσμα σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι αντίθετο από το επιθυμητό, διότι επιδεινώνεται η καρδιακή λειτουργία και η διαχείριση του Na^+ και του ύδατος, εξαιτίας της ενεργοποίησης της ΑΒΠ που οδηγεί σε αύξηση της πίεσης πλήρωσης της ΑΚ και ελάττωση του όγκου παλμού[29]. Όπως είναι φανερό, αυτή η κατάσταση είναι επιβλαβής για τον ασθενή με ΚΑ.

Υπάρχουν μελέτες οι οποίες σχετίζουν τα διουρητικά με αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς με χρόνια ή οξεία ΚΑ[30-32]. Παρόλα αυτά τα διουρητικά συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται στην ΚΑ, παρά την έλλειψη αποδείξε-

ων για την αποτελεσματικότητά τους, διότι δεν έχει αποδειχτεί σχέση αιτίου και αιτιατού για την αυξημένη θνητότητα στην ΚΑ[24]. Επειδή δε η επίδρασή της στο Na^+ του ορού είναι πολύπλοκη όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είναι σημαντικό τα επίπεδα Na^+ του ορού να παρακολουθούνται. Επιπλέον, η συγχορήγηση μη καλιοσυντηρητικών διουρητικών πιθανά να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, οι αντίστοιχες βιοχημικές παράμετροι θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

3.2. Διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας-νεφροπροστασία

Οι ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία έχουν ελαττωμένη ικανότητα αποβολής Na^+ και ύδατος και κατά συνέπεια, αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπονατριαιμίας. Η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας γίνεται με τρεις τρόπους: α) έλεγχο της ΑΠ, β) αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων, όπως μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), αμινογλυκοσιδών και ενδοφλέβιων σκιαγραφικών και γ) υπερβολική διούρηση η οποία οδηγεί σε υπονατριαιμία. Στις περιπτώσεις όπου, παρά την συντηρητική αγωγή η υπερφόρτωση σε υγρά και η υπονατριαιμία παραμένουν εξαιτίας σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας, η αιμοκάθαρση ή η περιτοναϊκή κάθαρση θα απομακρύνουν την περίσσεια ύδατος και θα αποκαταστήσουν τα επίπεδα Na^+ του ορού[24].

3.3. Διατήρηση του κατάλληλου ισοζυγίου ύδατος με την κατάλληλη ρύθμιση των προσλαμβανόμενων υγρών

Οι ασθενείς με ΣΚΑ εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων ΑΒΠ στο αίμα έχουν περιορισμένη ικανότητα να αποβάλλουν την περίσσεια ύδατος. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς με ΣΚΑ και υπονατριαιμία θα πρέπει να περιορίζουν την πρόσληψη ύδατος. Όσο πιο ενεργοποιημένη είναι η ΑΒΠ, τόσο περισσότερος περιορισμός της λήψης ύδατος απαιτείται. Ο καλύτερος τρόπος εκτίμησης της αποτελεσματικότητας αυτού το μέτρου είναι με την παρακολούθηση του σωματικού βάρους και τη μέτρηση της συγκέντρωσης του Na^+ του ορού[24].

3.4. Χορήγηση των ανταγωνιστών βαζοπρεσσίνης

Το γεγονός ότι η ΑΒΠ παίζει πρωταρχικό ρόλο στην κατακράτηση ύδατος και στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας στην ΚΑ, οδήγησε στη σκέψη ότι φάρμακα που ανταγωνίζονται τη δράση της θα μπορούσαν ενδεχομένως να θεραπεύσουν την υπονατριαιμία στους ασθενείς αυτούς και σε τελική ανάλυση και την επιβίωση ή να ελαττώσουν τη συχνότητα νοσηλειών[33]. Επιπλέον, επειδή η ΑΒΠ προκαλεί αγγειοσύσπαση και υπερτροφία των κυττάρων του μυοκαρδίου[34], ο αποκλεισμός της δράσης της θα μπορούσε δυνητικά να έχει επιπρόσθετες ευεργετικές δράσεις στη ΚΑ.

Μέχρι σήμερα έχουν δοκιμαστεί αρκετές ουσίες που δρουν, είτε εκλεκτικά στους V_2 υποδοχείς της βαζοπρεσσίνης, είτε στους V_2 και τους V_{1a}. Αυτοί οι παράγοντες προκαλούν διούρηση με κάθαρση ελευθέρου ύδατος (aquaresis). Μέχρι σήμερα οι παράγοντες αυτοί έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία και βοηθούν στη θεραπεία της υπονατριαιμίας. Ωστόσο, καμία μελέτη δεν έδειξε αύξηση της επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν τις ουσίες αυτές.

Αναλυτικότερα, προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους έδειξαν ότι η χορήγηση ενός ανταγωνιστή των V_2 υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης οδήγησε σε αύξηση απέκκρισης ελεύθερου ύδατος από τους νεφρούς, με ελάχιστη απώλεια Na^+ και απουσία αντιρροπιστικής ενεργοποίησης του άξονα ΡΑΑ[35-37].

Αυτές οι παρατηρήσεις προέτρεψαν τους ερευνητές να διεξάγουν κλινικές μελέτες των παραγόντων αυτών σε ασθενείς με ΣΚΑ. Συγκεκριμένα οι Georghiade και συν. συνέκριναν τον ανταγωνιστή των V_2 της βαζοπρεσσίνης τολβαπτάνη (tolvaptan) με εικονικό φάρμακο σε 254 ασθενείς με ΚΑ NYHA Class III IV, οι οποίοι συνέχιζαν να λαμβάνουν την κλασική θεραπεία της ΚΑ[38]. Οι ασθενείς έλαβαν τολβαπτάνη 30, 45 ή 60 mg μία φορά την ημέρα από το στόμα ή εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 25 ημέρες. Σ' όλους παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης του Na^+ του ορού. Ωστόσο, η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε στους ασθενείς οι οποίοι είχαν υπονατριαιμία πριν την έναρξη της θεραπείας (28% του συνολικού αριθμού τους). Η συγκέντρωση Na^+ του ορού ανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα στο 80% των ασθενών ήδη από την 1η ημέρα της θεραπείας. Η ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο αντίστοιχη ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 40% των ασθενών. Στους ασθενείς που έλαβαν τολβαπτάνη παρα-

τηρήθηκε σημαντική ελάττωση του σωματικού βάρους (ΒΣ) και βελτίωση των συμπτωμάτων της ΚΑ.

Σε μία άλλη παρόμοια μελέτη έγινε σύγκριση της τολβαπτάνης (30, 60 και 90 mg ημερησίως) με εικονικό φάρμακο σε 319 ασθενείς με ΚΑ, οι οποίοι συνέχισαν να λαμβάνουν την κλασική θεραπεία της ΚΑ[39]. Σ' αυτή τη μελέτη όμως η διάρκεια της θεραπείας ήταν 60 ημέρες. Οι ασθενείς που έλαβαν τολβαπτάνη παρουσίασαν μικρή αύξηση της τιμής του Na^+ του ορού. Η αύξηση όμως αυτή ήταν εμφανέστερη στους ασθενείς με υπονατριαιμία πριν την έναρξη της θεραπείας (21,3% του συνολικού αριθμού). Επιπλέον, η ομάδα της τολβαπτάνης είχε σημαντική ελάττωση του ΒΣ ήδη από την πρώτη ημέρα της θεραπείας (μέση τιμή 2,05 kg για την ομάδα που έλαβε 90 mg ημερησίως). Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό, την ΑΠ, τις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας, ενώ δεν υπήρξαν περιπτώσεις υποκαλιαιμίας.

Σε μία μεγαλύτερη μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση της τολβαπτάνης στη βραχυ- και μακροχρόνια επιβίωση ασθενών με οξεία μη αντιρροπούμενη ΚΑ[40, 41]. Στη μελέτη αυτή 4.133 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τολβαπτάνη 30 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο μαζί με την κλασική θεραπεία της ΚΑ. Αναφορικά με τη συνολική βελτίωση στις 7 ημέρες δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Όπως και στις προηγούμενες μελέτες η τολβαπτάνη προκάλεσε σημαντική ελάττωση του ΣΒ και της δύσπνοιας. Επιπλέον, η τολβαπτάνη προκάλεσε αύξηση του αισθήματος της δίψας, πολυουρία και υπερνατριαιμία. Η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση κάλυπτε ένα διάστημα 9,9 μηνών. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη θνητότητα ανεξαρτήτως αιτίου (all-cause mortality) ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, στην καρδιαγγειακή θνητότητα, καθώς και των νοσηλειών εξαιτίας της ΚΑ. Οι βελτιώσεις στη δύσπνοια και στην τιμή του Na^+ διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια παρακολούθησης και παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως και στη μελέτη που εκτιμήθηκε το βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα της τολβαπτάνης. Από την ανάλυση των υποομάδων ένα 8% των ασθενών είχε υπονατριαιμία. Η τολβαπράνη και το εικονικό φάρμακο αύξησαν την τιμή Na^+ του ορού κατά 5,5 και 1,8 mmol/l αντίστοιχα.

Παρόμοια βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα αυξημένης διούρησης και αυξημένης συγκέντρωσης Na^+ του ορού διαπιστώθηκαν σε ασθενείς με σταθερή ΚΑ στους οποίους χορηγήθηκε λιξιβαπτάνη, η οποία είναι επίσης ανταγωνιστής των V_2 υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης[42]. Η αύξηση

της δόσεως της λιξιβαπτάνης προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της διούρησης. Δεν είναι όμως γνωστό το μακροχρόνιο αποτέλεσμα αυτού του ανταγωνιστή, αφού και δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες για το θέμα αυτό.

Ο διπλός ανταγωνισμός των V_{1a} και των V_2 υποδοχέων έχει το θεωρητικό πλεονέκτημα της ελάττωσης του μεταφορτίου εξαιτίας αναστολής της σύσπασης των λείων μυϊκών ινών που μεσολαβείται από την ΑΒΠ. Η κονιβαπτάνη (conivaptan) δρα και στους δύο προαναφερθέντες υποδοχείς και έχει εγκριθεί από τον FDA των ΗΠΑ για τη θεραπεία της υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας. Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, τυχαιοποιήθηκαν 84 ασθενείς με υπονατριαιμία να λάβουν 1 ή 2 δόσεις κονιβαπτάνης (20 mg bolus ενδοφλεβίως ακολουθούμενη από 4ήμερη ενδοφλέβια έγχυση 40 ή 80 mg την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο, επιπρόσθετα από την καθιερωμένη θεραπεία της ΚΑ[43].

Και οι 2 δόσεις της κονιβαπτάνης σχετίζονταν με σημαντική αύξηση του Na^+ του ορού. Τα επίπεδα του Na^+ του ορού αυξήθηκαν κατά 6 mmol/l κατά μέσο όρο. Η δόση των 40 mg επανέφερε τα επίπεδα Na^+ στο φυσιολογικό σε ποσοστό 69% των ασθενών, ενώ με τη δόση των 80 mg ημερησίως το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 88,5% την 4η ημέρα της θεραπείας. Η ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μόνο ένα ποσοστό 20,7% πέτυχε φυσιολογοποίηση των τιμών του Na^+ του ορού.

Αρκετές μελέτες όπου χορηγήθηκε κονιβαπτάνη σε ασθενείς με ΚΑ οδήγησαν στα ίδια συμπεράσματα με αυτά των ανταγωνιστών των υποδοχέων της V_2 της βαζοπρεσσίνης[44,45]. Στους ασθενείς που έλαβαν κονιβαπτάνη παρατηρήθηκε αύξηση του όγκου των ούρων και ελάττωση των πιέσεων πλήρωσης της αριστεράς και δεξιάς κοιλίας, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελάχιστες. Σε σύγκριση με τη φουροσεμίδη, ο συνδυασμός κονιβαπτάνης και φουροσεμίδης προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αύξηση της διούρησης[45]. Επιπλέον, ο συνδυασμός της φουροσεμίδης με υψηλές δόσεις κονιβαπτάνης (80 ή 120 mg ημερησίως) οδήγησαν σε μικρή αλλά σημαντική αύξηση της τιμής του Na^+ του ορού.

Ο ακριβής ρόλος των ανταγωνιστών της βαζοπρεσσίνης στην αντιμετώπιση της υπονατριαμίας της ΚΑ παραμένει ασαφής. Ενώ δεν έχει παρατηρηθεί αύξηση της επιβίωσης σε κλινικές μελέτες, υπάρχει ξεκάθαρη βελτίωση των συμπτωμάτων στην πλειονότητα των μελετών. Μέχρι σήμερα δεν έχει γίνει συγκριτική μελέτη των εκλεκτικών και μη ανταγωνιστών της

βαζοπρεσσίνης. Επιπλέον, σ' όλες τις παραπάνω κλινικές μελέτες οι ανταγωνιστές της βαζοπρεσσίνης χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με την κλασική θεραπεία της ΚΑ. Δεν είναι γνωστό το πώς θα ανταποκρίνονταν οι ασθενείς σε μονοθεραπεία με ανταγωνιστή των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης.

4. Συμπέρασμα

Η υπονατριαιμία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα συχνό φαινόμενο. Είναι η κοινή συνισταμένη αρκετών δυσπροσαρμοστικών αντιρροπιστικών μηχανισμών του οργανισμού και από την άλλη προκαλείται από θεραπευτικούς χειρισμούς. Σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα των ασθενών με ΚΑ. Οι θεραπευτικοί χειρισμοί αποβλέπουν στον αποκλεισμό των μηχανισμών που ενεργοποιούνται και συμβάλλουν στην ανάπτυξή της. Τελευταία αμφισβητείται το κατά πόσο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας ή είναι απλά ένα επιφαινόμενο. Οι μελέτες και ιδιαίτερα αυτές των ανταγωνιστών της βαζοπρεσσίνης ενισχύουν αυτή τη διαπίστωση, αφού δεν έχουν αποδείξει ευεργετικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από τη διόρθωση της υπονατριαιμίας στην επιβίωση των ασθενών με ΚΑ. Ωστόσο, το αντικείμενο αυτό προσφέρεται για αρκετή έρευνα και περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να χυθεί άπλετο φως αναφορικά με το ρόλο της υπονατριαιμίας στην ΚΑ.

5. Βιβλιογραφία

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

2. De Luca L, Klein L, Udelson JE, et al. Hyponatremia in patients with heart failure. Am J Cardiology 2005; 96: 19L-23L.

3. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. Clinica Chimica Acta 2003; 337: 169-172.

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

5. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Validity of hospital discharge International Classification of Diseases (ICD) codes for

identifying patients with hyponatremia. J Clin Epidemiol 2003; 56: 530-535.

6. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003; 24: 442-463.

7. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J 2003; 24: 464-474.

8. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. Eur Heart J 2006; 27: 1207-1215.

9. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. Eur J Heart Fail 2006; 8: 697-705.

10. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. Eur Heart J 2007; 28: 980-988.

11. Choi DJ, Han S, Jeon ES, et al. Characteristics, outcomes and predictors of long-term mortality for patients hospitalized for acute heart failure: a report from the korean heart failure registry. Korean Circulation J 2011; 41: 363-371.

12. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure-an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. J Cardiac Fail 2012; 18: 74-81.

13. Oren RM. Hyponatremia in congestive heart failure. Am J Cardiol 2005; 95: 2B-7B.

14. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. Am J Med 2006; 119: S47-S53.

15. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. Kidney Int 1987; 31: 1402-1415.

16. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin--angiotensin system and hyponatremia. NEJM 1984; 310: 347-352.

17. Ghali JK, Tam SW. The critical link of hypervolemia and hyponatremia in heart failure and the potential role of arginine vasopressin antagonists. J Cardiac Fail 2010; 16: 419-431.

18. Rosner MH, Ronco C. Hyponatremia in heart failure: the role of arginine vasopressin and its antagonism. Congest Heart Fail 2010; 16(Suppl 1): S7-S14.

19. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. J Cardiac Fail 1999; 5: 357-382.

20. Sica DA. Hyponatremia and heart failure-pathophysiology and implications. Congest Heart Fail 2005; 11: 274-277.

21. Ishikawa SE, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. Clin Endocrinol 2003; 58: 1-17.

22. Nakamura T, Funayama H, Yoshimura A, et al. Possible vascular role of increased plasma arginine vasopressin in congestive heart failure. Int J Cardiology 2006; 106: 191-195.

23. Hauptman PJ. Clinical challenge of hyponatremia in heart failure. J Hosp Med 2012; 7(Suppl 4): S6-S10.

24. Romanovsky A, Bagshaw S, Rosner MH. Hyponatremia and congestive heart failure: a marker of increased mortality and a target for therapy. Int J Nephrol 2011; 2011: 732-746.

25. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. Mayo Clinic Proc 2010; 85: 180-195.

26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. NEJM 1999; 341: 709-717.

27. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. NEJM 2011; 364: 11-21.

28. Shin DD, Brandimarte F, De Luca L, et al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. Am J Cardiology 2007; 99: 4A-23A.

29. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis.

Ann Intern Med 1985; 103: 1-6.

30. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. Eur Heart J 2006; 27: 1431-1439.

31. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. J Cardiac Fail 2005; 11: 200-205.

32. Hasselblad V, Gattis Stough W, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. Eur J Heart Fail 2007; 9: 1064-1069.

33. Aperis G, Alivanis P. Tolvaptan: a new therapeutic agent. Rev Recent Clin Trials 2011; 6: 177-188.

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

35. Ohnishi A, Orita Y, Takagi N, et al. Aquaretic effect of a potent, orally active, nonpeptide V2 antagonist in men. J Pharmacol Exp Therapeutics. 1995; 272: 546-551.

36. Burrell LM, Phillips PA, Risvanis J, Chan RK, Aldred KL, Johnston CI. Long-term effects of nonpeptide vasopressin V2 antagonist OPC-31260 in heart failure in the rat. Am J Physiol 1998; 275: H176-H182.

37. Hirano T, Yamamura Y, Nakamura S, Onogawa T, Mori T. Effects of the V(2)-receptor antagonist OPC-41061 and the loop diuretic furosemide alone and in combination in rats. J Pharmacol Exp Therapeutics 2000; 292: 288-294.

38. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. Circulation 2003; 107: 2690-2696.

39. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1963-1971.

40. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. JAMA 2007; 297: 1332-1343.

41. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al. Effects of oral

tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA 2007; 297: 1319-1331.

42. Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, Oren RM, Schrier RW. Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association functional class II and III chronic heart failure patients. J Am Col Cardiology 2006; 47: 1615-1621.

43. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. Am J Nephrol 2007; 27: 447-457.

44. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. Circulation 2001; 104: 2417-2423.

45. Goldsmith SR, Elkayam U, Haught WH, Barve A, He W. Efficacy and safety of the vasopressin V1A/V2-receptor antagonist conivaptan in acute decompensated heart failure: a dose-ranging pilot study. J Cardiac Fail 2008; 14: 641-647.

Ερωτήσεις

1. Οι α-ΜΕΑ στην καρδιακή ανεπάρκεια χρησιμοποιούνται επειδή:
α) Μειώνουν το μεταφορτίο;
β) Μειώνουν το προφορτίο;
γ) Μειώνουν το προφορτίο και το μεταφορτίο;

2. Τι από τα παρακάτω είναι σωστό (ένα);
α) Τα διουρητικά αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας;
β) Οι α-ΜΕΑ αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας;
γ) Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας;

3. Για τους αναστολείς των υποδοχέων της αντιδιουρητικής ορμόνης (βαπτάνες) ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό;

α) Ο ακριβής ρόλος τους όσον αφορά στην επιβίωση κατά τη χρήση τους στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ασαφής;

β) Είναι βέβαιο ότι συμβάλλουν στην παράταση της ζωής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια;

γ) Η προσεκτική χρήση τους είναι επωφελής για την επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια;

4. Η υπονατριαιμία στην καρδιακή ανεπάρκεια:

α) Σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση;

β) Δεν επηρεάζει την επιβίωση;

γ) Επηρεάζει την επιβίωση αν συνοδεύεται και από υπομαγνησιαιμία;

5. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπονατριαιμίας στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνουν:

α) Την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης;

β) Την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος;

γ) Την ενεργοποίηση του συστήματος αργινίνης-βαζοπρεσσίνης;

δ) Την ενεργοποίηση όλων των παραπάνω;

Απαντήσεις

1. α
2. α
3. α
4. α
5. δ

Παράγοντες κινδύνου για υπονατριαιμία από θειαζίδες

Λιάμης Γεώργιος
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κύρια σημεία

- Τα διουρητικά είναι μεταξύ των συχνότερων αιτίων υπονατριαιμίας ιδιαίτερα σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς

- Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από διουρητικά οφείλονται στα θειαζιδικά διουρητικά και πολύ σπάνια στα διουρητικά της αγκύλης

- Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζονται σε ηλικιωμένα άτομα (κυρίως μικρόσωμες γυναίκες)

- Αν και η υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και με μικρές δόσεις (12,5 mg/ημέρα) θειαζιδικών διουρητικών, η επιπλοκή αυτή είναι σαφώς δοσοεξαρτώμενη

- Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζεται μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου

- Η εμφάνιση υπονατριαιμίας σε περιπτώσεις χρόνιας χορήγησης θειαζιδικού διουρητικού απαιτεί την παρουσία κάποιου επιπρόσθετου παράγοντα που επηρεάζει την ομοιοστασία του ύδατος (έμετοι, διάρροιες, μείωση της πρόσληψης αλατιού, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της πρόσληψης νερού ή της δόσης του φαρμάκου)

- Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με φάρμακα που επίσης επηρεάζουν την κάθαρση ύδατος (λ.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης) ή με άλλα διουρητικά (αμιλορίδη, σπειρονολακτόνη) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας

- Η υποκαλιαιμία έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση υπονατριαιμίας από θειαζίδες

1. Εισαγωγή

Η υπονατριαιμία (Na^+ ορού<136 mEq/L) είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους, αλλά και σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς και συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Ακόμη και η ήπια υπονατριαιμία (Na^+ ορού=130-135 mEq/L) έχει σχετιστεί με

διαταραχή των νοητικών λειτουργιών, αυξημένη συχνότητα πτώσεων και καταγμάτων.

2. Παθοφυσιολογία υπονατριαιμίας

Η συγκέντρωση του νατρίου ($[Na^+]$) στον ορό εξαρτάται:

α) Από το συνολικό ποσό του ανταλλάξιμου νατρίου (Na^+_e) και του ανταλλάξιμου καλίου (K^+_e), τα οποία, μαζί με τα αντίστοιχα ανιόντα, καθορίζουν την ωσμωτική πίεση (Posm) του εξωκυττάριου και του ενδοκυττάριου χώρου και

β) Από το ολικό H_2O του οργανισμού (TBW).

Από τη συσχέτιση αυτή, η οποία εκφράζεται από την εξίσωση: $[Na^+]_{ορού} = (Na^+_e + K^+_e) / TBW$, προκύπτει ότι η υπονατριαιμία οφείλεται, είτε σε κατακράτηση H_2O, είτε σπανιότερα σε απώλεια διαλυτών ουσιών (K^+, Na^+) μεγαλύτερη από την αντίστοιχη απώλεια H_2O, όπως συμβαίνει σε ορισμένες περιπτώσεις μετά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών. Η οξεία φόρτιση με H_2O σε φυσιολογικά άτομα δεν προκαλεί υπονατριαιμία, αφού η μείωση της ωσμωτικότητας που οφείλεται στην πρόσληψη νερού έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της δίψας και την αναστολή της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε αποβολή της περίσσειας H_2O (>80% μέσα σε 4 ώρες) και σε αποκατάσταση της νορμονατριαιμίας. Η έκκριση της ADH διακόπτεται όταν η Posm μειωθεί κάτω από 275 mosmol/kg, όταν δηλαδή η συγκέντρωση του Na^+ είναι περίπου 135 mEq/L. Επί απουσίας ADH, η ωσμωτικότητα των ούρων (Uosm) μπορεί να μειωθεί σε πολύ χαμηλά επίπεδα [40-100 mosmol/kg, που αντιστοιχεί σε ειδικό βάρος (ΕΒ) ούρων 1001-1003], με τη μέγιστη ικανότητα αποβολής ελευθέρου ύδατος να υπερβαίνει τα 10 L/ημέρα, σε περιπτώσεις φυσιολογικής δίαιτας. Επομένως, υπονατριαιμία παρατηρείται όταν υπάρχει διαταραχή της ικανότητας των νεφρών να απεκκρίνουν H_2O, δηλαδή σε περιπτώσεις διαταραχής της ικανότητας αραίωσης των ούρων ή σπανιότερα, όταν η πρόσληψη H_2O υπερβαίνει τη μέγιστη ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν H_2O (ψυχογενής πολυδιψία). Επειδή η καταστολή της έκκρισης της ADH είναι καθοριστικής σημασίας για την απέκκριση ενός φορτίου H_2O, η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων ADH είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση και διατήρηση της υπονατριαιμίας. Ουσιαστικά όλοι οι υπονατριαιμικοί ασθενείς (αν εξαιρεθούν οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ψυχογενή πολυδιψία) έχουν αυξημένα επίπεδα ADH.

3. Υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά

Τα διουρητικά είναι μεταξύ των συχνότερων αιτίων υπονατριαιμίας ιδιαίτερα σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από διουρητικά οφείλονται στα θειαζιδικά διουρητικά και πολύ σπάνια στα διουρητικά της αγκύλης. Αυτή η διαφορά μεταξύ των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης σχετίζεται με τη διαφορετική θέση δράσης των φαρμάκων αυτών στο νεφρώνα. Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν την επαναρρόφηση του NaCl στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και μειώνουν την ωσμωτικότητα στο διάμεσο χώρο της μυελώδους μοίρας των νεφρών. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν υπογκαιμία, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ADH και την αύξηση της διαπερατότητας των αθροιστικών σωληναρίων στο H_2O. Ωστόσο, ο βαθμός της κατακράτησης H_2O και συνεπώς η τάση για υπονατριαιμία περιορίζεται από την απουσία υπερτονικότητας στο διάμεσο χώρο της μυελώδους μοίρας των νεφρών. Επιπρόσθετα, τα διουρητικά της αγκύλης έχουν, σε αντίθεση με τα θειαζιδικά διουρητικά, βραχεία διάρκεια δράσης (περίπου 6 ώρες). Στη συνέχεια, όμως, παρατηρείται έντονη κινητοποίηση των μηχανισμών κατακράτησης H_2O και ηλεκτρολυτών. Κατά συνέπεια, σε αντίθεση με τα θειαζιδικά διουρητικά, η πιθανότητα να παρατηρηθεί παρατεταμένη ένδεια ηλεκτρολυτών είναι μικρότερη. Αξίζει να τονιστεί ότι η φουροσεμίδη προκαλώντας υπότονες απώλειες έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία της νορμοογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας. Επιπρόσθετα, αν η νεφρικές απώλειες H_2O που προκαλεί η φουροσεμίδη δεν αναπληρωθούν επαρκώς, τότε είναι πιθανότερη η πρόκληση υπερνατριαιμίας παρά υπονατριαιμίας. Έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς με ιστορικό υπονατριαιμίας από θειαζίδες που χρειάζονται υποχρεωτικά τη λήψη διουρητικών, η φουροσεμίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς κίνδυνο επανεμφάνισης της υπονατριαιμία.

Τα θειαζιδικά διουρητικά δρουν στον άπω νεφρώνα και δεν παρεμβαίνουν στη συμπύκνωση των ούρων, δηλαδή δεν επηρεάζουν την ωσμωτικότητα στο μυελικό διάμεσο χώρο. Έτσι η υπονατριαιμία η οποία παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά οφείλεται σε απώλεια διαλυμένων ουσιών (δηλαδή K^+ και Na^+) μεγαλύτερη από την αντίστοιχη απώλεια H_2O. Επιπρόσθετοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά είναι:

α) Η αυξημένη έκκριση ADH εξαιτίας της προκαλούμενης υπογκαιμίας,

β) η υποκαλιαιμία, διαμέσου της διακυτταρικής ανταλλαγής κατιόντων. Πράγματι, σ' αυτές τις περιπτώσεις K^+ εξέρχονται από τα κύτταρα, ενώ παράλληλα Na^+ εισέρχονται σ' αυτά,

γ) η άμεση αναστολή της αραίωσης των ούρων εξαιτίας της μείωσης της επαναρρόφησης του NaCl στον άπω νεφρώνα,

δ) η αυξημένη πρόσληψη H_2O και η διέγερση της έκκρισης ADH που πιθανά προκαλούν τα ίδια τα θειαζιδικά διουρητικά.

Αν και ορισμένοι ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζουν συστολή του εξωκυττάριου όγκου, οι περισσότεροι είναι νορμοογκαιμικοί. Η μέτρηση του ουρικού οξέος και της ουρίας του ορού βοηθά στη διάκριση μεταξύ των υπογκαιμικών και νορμοογκαιμικών ασθενών με υπονατριαιμία. Σε περιπτώσεις συστολής του εξωκυττάριου όγκου, τα επίπεδα της ουρίας και του ουρικού οξέος είναι αυξημένα. Αντίθετα, σε νορμοογκαιμικούς ασθενείς τα επίπεδα της ουρίας και του ουρικού οξέος είναι φυσιολογικά και ορισμένες φορές χαμηλά. Η αυξημένη πρόσληψη νερού και η παροδική έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής αποβολής της ουρίας και του ουρικού οξέος και κατά συνέπεια την εμφάνιση υπουριχαιμίας (με τιμές ουρικού οξέος συχνά <4 mg/dl) και χαμηλών επιπέδων ουρίας ορού (συχνά <20 mg/dl).

Η επίπτωση της υπονατριαιμίας από θειαζίδες δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά. Πράγματι στις περισσότερες μελέτες με υπονατριαιμία που αποδίδεται σε θειαζιδικά διουρητικά συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες στους οποίους θα μπορούσε να αποδοθεί η χαμηλή συγκέντρωση Na^+. Συνεπώς, η επίπτωση της υπονατριαιμίας ποικίλλει ευρέως και εξαρτάται κυρίως από τον πληθυσμό της μελέτης και τα επίπεδα του Na^+ που επιλέγονται για τον ορισμό της υπονατριαιμίας.

Η υπονατριαιμία είναι συνήθως μία ήπια επιπλοκή της θεραπείας με διουρητικά. Εντούτοις, οξεία σοβαρή υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα άτομα και συγκεκριμένα σε ασθενείς που πίνουν μεγάλες ποσότητες νερού.

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζονται σε ηλικιωμένα άτομα. Υπονατριαιμία παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες (το ποσοστό ανέρχεται σε μερικές σειρές στο 80%), κυρίως σε μικρόσωμες. Όπως είναι γνωστό, σε νεαρά ενήλικα άτομα το 60% του σωματικού βάρους στους άνδρες και το 50% στις γυναίκες αποτελείται

από H_2O, ενώ στα ηλικιωμένα άτομα το 50% και το 40% του σωματικού βάρους αντίστοιχα. Έτσι, σε άτομα με μειωμένο ολικό H_2O (όπως είναι οι μικρόσωμες- ηλικιωμένες γυναίκες), μικρή αύξησή του ή/και μικρή απώλεια διαλυμένων ουσιών (Na^+ και K^+) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του Na^+ στον ορό.

Η αυξημένη ευαισθησία των ηλικιωμένων ατόμων στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας από διουρητικά αποδίδεται επίσης στη μειωμένη ικανότητά τους να απεκκρίνουν H_2O (πιθανά εξαιτίας ελαττωμένης παραγωγής νεφρικών προσταγλανδινών). Επιπρόσθετα, αν και τα θειαζιδικά διουρητικά διαταράσσουν την ικανότητα αραίωσης σ' όλες τις ηλικιακές ομάδες, η επίδραση αυτή είναι πιο έκδηλη στα ηλικιωμένα άτομα.

Σε ασθενείς με ιστορικό υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά η επαναχορήγηση του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συγκέντρωσης του Na^+, η οποία αρχίζει μέσα σε λίγες ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου, ενώ σοβαρή μείωση των επιπέδων του Na^+ εμφανίζεται σε λιγότερο από δύο ημέρες.

Αν και η υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και με μικρές δόσεις (12,5 mg/ημέρα) θειαζιδικών διουρητικών, η επιπλοκή αυτή είναι σαφώς δοσοεξαρτώμενη. Πράγματι, σε μία μελέτη με υπονατριαιμία οφειλόμενη σε θειαζίδες το 44% των υπονατριαιμικών ασθενών ελάμβανε ≥50 mg (η μέση ημερησία δόση υδροχλωροθειαζίδης για την πρόκληση υπονατριαιμίας ήταν 35 mg). Παρόμοια, σε μία άλλη μελέτη υπερτασικών ασθενών που εμφάνισαν υπονατριαιμία από διουρητικά, μόνο το 10% λάμβανε μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg/ημέρα).

Η υπονατριαιμία είναι επίσης ανεπιθύμητη ενέργεια της ινδαπαμίδης. Έχει αναφερθεί ότι αυτή προκαλεί σπανιότερα υπονατριαιμία συγκριτικά με την υδροχλωροθειαζίδη. Ωστόσο σοβαρή υπονατριαιμία (Na^+ ορού< 125 mEql/L) έχει περιγραφεί και με χαμηλή δόση ινδαπαμίδης (1,5 mg/ημέρα)

Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζεται μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Είναι γνωστό ότι η μέγιστη διούρηση παρατηρείται με την πρώτη δόση του διουρητικού, ενώ στη συνέχεια η ικανότητα διούρησης μειώνεται εξαιτίας της κινητοποίησης μηχανισμών κατακράτησης Na^+. Συνεπώς, είναι πιθανότερο οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών να εκδηλωθούν μέσα στις πρώτες ημέρες από την έναρξη της διουρητικής αγωγής, αφού στη συνέχεια αναπτύσσεται μία νέα κατάσταση

ισορροπίας, έτσι ώστε η πρόσληψη νερού και Na^+ να εξισώνονται με τις απώλειές τους. Η εμφάνιση υπονατριαιμίας σε περιπτώσεις χρόνιας χορήγησης θειαζιδικού διουρητικού απαιτεί την παρουσία κάποιου επιπρόσθετου παράγοντα που επηρεάζει την ομοιοστασία του H_2O (έμετοι, διάρροιες, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της πρόσληψης νερού ή της δόσης του φαρμάκου).

Επιπρόσθετα, η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με φάρμακα που επίσης επηρεάζουν την κάθαρση H_2O (λ.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης) ή με άλλα διουρητικά (αμιλορίδη, σπειρονολακτόνη) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας.

Τέλος, η υποκαλιαιμία έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση υπονατριαιμίας από θειαζίδες. Θα πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα ότι υπάρχουν ενδείξεις σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους που συσχετίζουν την υποκαλιαιμία με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης απομυελίνωσης κατά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας.

4. Βιβλιογραφία

1. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008; 52(1): 144-153.

2. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. QJM 2003; 96(12): 911-917.

3. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. J Investig Med 2007; 55(1): 36-44.

4. Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. Am J Nephrol 1999; 19(4): 447-52.

5. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. Ann Intern Med 1989; 110(1): 24-30.

6. Ashraf N, Locksley R, Arieff AI. Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. Am J Med 1981; 70(6): 1163-1168.

7. Ashouri OS. Severe diuretic-induced hyponatremia in the elderly. A series of eight patients. Arch Intern Med 1986; 146(7): 1355-1357.

8. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. Chest 1993; 103(2): 601-606.

9. Abramow M, Cogan E. Clinical aspects and pathophysiology of diuretic-induced hyponatremia. Adv Nephrol Necker Hosp 1984; 13: 1-28.

10. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. J Am Soc Nephrol 1994; 5(4): 1106-1111.

11. Pinnock CA. Hyponatraemia associated with hydrochlorothiazide treatment. Br Med J 1978; 1(6104): 48.

12. Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI. Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. Ann Intern Med 1987; 107(3): 309-319.

13. Fadel S, Karmali R, Cogan E. Safety of furosemide administration in an elderly woman recovered from thiazide-induced hyponatremia. Eur J Intern Med 2009; 20(1): 30-34.

14. Chapman MD, Hanrahan R, McEwen J, Marley JE. Hyponatraemia and hypokalaemia due to indapamide. Med J Aust 2002; 176(5): 219-221.

15. Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. Am J Med 1988; 84(1B): 98-103.

16. Yong TY, Huang JE, Lau SY, Li JY. Severe hyponatremia and other electrolyte disturbances associated with indapamide. Curr Drug Saf 2011; 6(3): 134-137.

17. Handler J. Well tolerated spironolactone-related hyponatremia. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10(4): 317-321.

18. Johnston C, Webb L, Daley J, Spathis GS. Hyponatraemia and Moduretic-grand mal seizures: a review. J R Soc Med 1989; 82(8): 479-83.

19. Dyckner T, Wester PO. Effects of magnesium infusions in diuretic induced hyponatraemia. Lancet 1981; 1(8220 Pt 1): 585-586.

20. Vu T, Wong RF, Hamblin PS, Zajac JF, Grossmann MF. Patients Presenting with Severe Hypotonic Hyponatremia: Etiological Factors, Assessment, and Outcomes. Hosp Pract (Minneap) 2009;37(1):128-136.

21. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. Br J Clin

Pharmacol 2006; 61(1): 87-95.

22. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. Am J Med 2011; 124(11): 1064-1072.

23. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265(24): 3255-3264.

24. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, et al. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. J Hum Hypertens 2002; 16(9): 631-615.

25. Sonnenblick M, Algur N, Rosin A. Thiazide-induced hyponatremia and vasopressin release. Ann Intern Med 1989; 110(9): 751.

26. Walker RM, Brown RS, Stoff JS. Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. Kidney Int. 1982; 21(2): 365-370.

27. Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. Int J Neuropsychopharmacol 2011: 1-10.

28. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. Ann Pharmacother. 2006; 40(9): 1618-1622.

29. Liamis G, Mitrogianni Z, Liberopoulos EN, Tsimihodimos V, Elisaf M. Electrolyte disturbances in patients with hyponatremia. Intern Med 2007; 46(11): 685-690.

30. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. Am J Med 1994; 96(5): 408-413.

31. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. J Clin Invest 1991; 88(1): 303-309.

32. Berl T, Rastegar A. A patient with severe hyponatremia and hypokalemia: osmotic demyelination following potassium repletion. Am J Kidney Dis 2010; 55(4): 742-748.

Ερωτήσεις

1. Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζονται σε:

α) Ηλικιωμένα άτομα;

β) Άτομα με μικρό σωματικό βάρος;

γ) Γυναίκες;

δ) α + β;

ε) Όλα τα παραπάνω;

2. Η υπονατριαιμία είναι συχνότερη επιπλοκή της χορήγησης:

α) Φουροσεμίδης;

β) Υδροχλωροθειαζίδης;

γ) Αμιλορίδης;

δ) Σπειρονολακτόνης;

3. Ποια ηλεκτρολυτική διαταραχή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά;

α) Υποκαλιαιμία;

β) Υποφωσφαταιμία;

γ) Υπασβεστιαιμία;

δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

4. Όλα τα παρακάτω είναι σωστά για την υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εκτός από:

α) Για την εμφάνισή της απαιτούνται μεγάλες δόσεις (>25 mg/ημέρα);

β) Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπονατριαιμία εμφανίζεται μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου;

γ) Η εμφάνιση υπονατριαιμίας σε περιπτώσεις χρόνιας χορήγησης θειαζιδικού διουρητικού απαιτεί την παρουσία κάποιου επιπρόσθετου παράγοντα που επηρεάζει την ομοιοστασία του ύδατος;

δ) Αν και ορισμένοι ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζουν συστολή του εξωκυττάριου όγκου, οι περισσότεροι είναι νορμοογκαιμικοί;

5. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με όλα τα παρακάτω φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας εκτός από:
α) Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη;
β) Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης;
γ) Σπειρονολακτόνη;
δ) Δακτυλίτιδα;

Απαντήσεις

1. ε
2. β
3. α
4. α
5. δ

Η σημασία της υπονατριαιμίας σε ηλικιωμένους

Καπλάνης Κ. Νικόλαος
Ειδικευόμενος Νεφρολογίας
Νεφρολογικό Κέντρο
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή που διαπιστώνεται στους ηλικιωμένους, ειδικά σ' αυτούς που νοσηλεύονται

- Η υπονατριαιμία, είτε διαγιγνώσκεται κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο εξαιτίας προϋπάρχουσας παθολογίας, είτε αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας από φάρμακα και θεραπευτικές οδηγίες, είτε συμβαίνει συνδυασμός των δύο

- Φυσιολογικές δομικές και λειτουργικές μεταβολές που συμβαίνουν εξαιτίας γήρανσης στον υποθάλαμο και τους νεφρούς δημιουργούν προδιάθεση για υπονατριαιμία

- Στους ηλικιωμένους παρατηρείται ιδιοπαθές σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

- Οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν διαταραχή της ικανότητας αραίωσης των ούρων, που συχνά εμφανίζεται ως υπονατριαιμία

- Η υπονατριαιμία στους ηλικιωμένους είναι τουλάχιστον στο 50% των περιπτώσεων πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην πρόκληση της διαταραχής

- Οι ηλικιωμένοι με χρόνια υπονατριαιμία είναι συνήθως ασυμπτωματικοί

- Τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας εκδηλώνονται ανάλογα με τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασης της βλάβης και συνήθως προέρχονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα

- Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν οστοπόρωση και κατάγματα εξαιτίας της υπονατριαιμίας

- Η υπονατριαιμία αποτελεί παράγοντα που επιδεινώνει την πρόγνωση των ηλικιωμένων, ως προς τη νοσηρότητα, τις ημέρες νοσηλείας και τη θνητότητα

- Η διόρθωση του Na^+ βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ογκολογικούς ασθενείς

- Η αντιμετώπιση της συμπτωματικής υπονατριαιμίας περιλαμβάνει στέρηση ύδατος, χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων και κάποιες φορές γλυκοκορτικοειδή

- Η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αντιδιουρητικής ορμόνης μπορεί να προκαλούν αύξηση των επιπέδων Na^+ ορού, όμως αμφισβητείται η χρήση τους εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Η υπονατριαιμία (Na^+ ορού<136 mEq/L) αποτελεί ένα αρκετά συχνό πρόβλημα στη καθημερινή κλινική πράξη συνολικά, αλλά αποκτά ιδιαίτερη σημασία στους ηλικιωμένους ασθενείς, αφενός επειδή απαντάται συχνότερα σε σύγκριση με τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς και αφετέρου γιατί ανάλογα με τη βαρύτητά της επηρεάζει την κλινική εικόνα, την πρόγνωση και την αντιμετώπιση διαφόρων νόσων. Σε γενικές γραμμές χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών που την εμφανίζουν έναντι των αντίστοιχων νορμονατριαιμικών ασθενών.[1,2] Η επίπτωση της υπονατριαιμίας φαίνεται να αυξάνει στους νοσηλευόμενους ασθενείς και διαπιστώνεται κατά την εισαγωγή τους σε νοσηλευτικό ίδρυμα ή αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Έχει βρεθεί ότι η ανάπτυξη υπονατριαιμίας είναι ευκολότερη και συχνότερη, όσο η ηλικία των ασθενών αυξάνει. Αυτό εξηγείται από την ανεπάρκεια των ομοιοστατικών μηχανισμών προϊούσης της ηλικίας εξαιτίας ανατομικών και λειτουργικών μεταβολών οργάνων στα πλαίσια της γήρανσης, από τη συνυπάρχουσα παθολογία και τη συνοδό φαρμακευτική αγωγή, από διαφορετικές διαιτητικές συνήθειες και από διάφορους άλλους παράγοντες που θα αναλυθούν παρακάτω.

1. Επιδημιολογία

Από 40ετίας είχε διαπιστωθεί ότι στους νοσηλευόμενους ασθενείς τα επίπεδα Na^+ του ορού παρουσιάζονταν χαμηλότερα κατά 5-6 mEq/L, από τις μετρήσεις αντίστοιχου υγιή πληθυσμού.[3] Σε πιο πρόσφατες μελέτες οι μετρήσεις Na^+ ορού σε νοσηλευόμενους ασθενείς έδειξαν ότι στο σύνολο η επίπτωση της υπονατριαιμίας αγγίζει το 1-5%[4], ενώ στους ηλικιωμένους νοσηλευόμενους ασθενείς φάνηκε ότι το ποσοστό αυτό φθάνει το 18-24%[5], στοιχείο που δείχνει σαφώς ότι η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη υπονατριαιμίας, ιδιαίτερα βαριάς μορφής. Πρέπει, όμως, να αναφερθεί ότι σε ορισμένες μελέτες η επίπτωση της υπονατριαιμίας στους ηλικιωμένους φθάνει ακόμη και το 42,6% επί του συνόλου των μετρήσεων, με το 28,2% να την εμφανίζει κατά την εισαγωγή και το 14,4% να αναπτύσσει υπονατριαιμία κατά τη νοσηλεία.[6] Η διαφορά αυτή πιθανά οφείλεται στη διαφορετική αξιολόγηση των μετρήσεων του Na^+, που μπορεί να υποεκτιμά ή να υπερεκτιμά το πρόβλημα. Σε οίκους ευγηρίας το 18% των φιλοξενουμένων εμφάνισε στον πρόσφατο εργαστηριακό έλεγχο

τιμή Na^+<135 mEq/L, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην κοινότητα είναι 8%, ενώ το 53% είχε τουλάχιστον μία μέτρηση που διαπιστώθηκε υπονατριαιμία το τελευταίο έτος.[7] Στον αμιγή γηριατρικό πληθυσμό θεωρείται ότι όσο αυξάνεται η ηλικία πέραν των 70 ετών επηρεάζεται περισσότερο η βαρύτητα της βλάβης και όχι τόσο η επίπτωση της, ενώ μεταξύ των δύο φύλων φαίνεται να επικρατεί το θήλυ στον επιπολασμό της υπονατριαιμίας,[8] αν και η κλινική εικόνα είναι ηπιότερη.[9]

2. Φυσιολογία - Μεταβολές στους ηλικιωμένους

Σε υγιείς ενηλίκους, το ύδωρ αποτελεί το 55-65% του συνολικού σωματικού βάρους. Το ποσοστό αυτό μειώνεται αξιοσημείωτα με την αύξηση της ηλικίας, διότι ο λόγος της μυικής μάζας προς ιστούς πτωχούς σε ύδωρ, όπως το λίπος και τα οστά μειώνεται σε σημαντικό βαθμό, επηρεάζοντας και τον ενδοκυττάριο όγκο. Τα παραπάνω στοιχεία δημιουργούν προϋποθέσεις για ανάπτυξη υπονατριαιμίας στους ηλικιωμένους.

Η ομοιοστασία του Na^+ και του ύδατος βασίζεται κατά κύριο λόγο σε 3 μηχανισμούς, οι οποίοι είναι: α) η παραγωγή και η δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), β) η νεφρική λειτουργία και η ικανότητα των νεφρών για συμπύκνωση και αραίωση των ούρων και γ) το αίσθημα της δίψας. Οι μηχανισμοί αυτοί σε συνέργια μεταξύ τους διατηρούν την ωσμωτικότητα τους πλάσματος σταθερή. Στους ηλικιωμένους μπορεί να συνυπάρχουν στα πλαίσια της γήρανσης μία ή περισσότερες διαταραχές αυτών των μηχανισμών, με συνέπεια την εμφάνιση διαταραχής στα επίπεδα του Na^+, είτε ως υπερνατριαιμία, είτε συνηθέστερα ως υπονατριαιμία.

Αντιδιουρητική ορμόνη (ADH): Η αντιδιουρητική ορμόνη (ή βαζοπρεσσίνη) παράγεται από τον παρακοιλιακό και τον υπεροπτικό πυρήνα του υποθαλάμου και εκκρίνεται στο οπίσθιο τμήμα της υπόφυσης. Η μείωση ή η αύξηση της έκκρισή της καθορίζεται από μεταβολές της τονικότητας και της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Η μείωση της τονικότητας προκαλείται από υπογκαιμία ή από μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας του αίματος, γίνεται αντιληπτή από τους ταση εϋποδοχείς του καρωτιδικού σωματίου, του αορτικού τόξου, των καρδιακών κόλπων και των πνευμονικών φλεβών και προκαλεί αύξηση της έκκρισης της ADH. Ανάλογο αποτέλεσμα έχει και η αύξηση της ωσμωτικότητας, η οποία γίνεται αντιληπτή από τους ωσμωυποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος. Άλλα ερεθίσματα

που επηρεάζουν την έκκριση και τη δράση της ADH αποτελούν ο πόνος, η ναυτία και η λήψη διαφόρων φαρμάκων, κυρίως στους ηλικιωμένους (Πίνακας 1).

Κοινά χρησιμοποιούμενα φάρμακα που χρησιμοποιούνται από τους ηλικιωμένους και επηρεάζουν την έκκριση ADH		
Νικοτίνη[1]	Αλκοόλη[3]	Λίθιο[4]
Μορφίνη (υψηλή δόση)[1]	Μορφίνη (χαμηλή δόση)[3]	Κολχικίνη[4]
Επινεφρίνη[1]	Κλονιδίνη[3]	Δεμεκλοκυκλίνη[4]
Κυκλοφωσφαμίδη[1]	Γλυκοκορτικοειδή[3]	Γλυμπουρίδη[4]
Τολβουταμίδη[2]	Αλοπεριδόλη[3]	Διουρητικά της αγκύλης[4]
Χλωροπροπαμίδη[2]	Σισπλατίνη[3]	Βινμπλαστίνη[4]
ΜΣΑΦ[2]	Καρβαμαζεπίνη[3]	Μεθοξυφλουράνιο[4]
1=αυξάνει την έκκριση της ADH, 2=αυξάνει την ανταπόκριση του νεφρικού σωληναρίου, 3=μειώνει την έκκριση της ADH, 4=μειώνει την ανταπόκριση του νεφρικού σωληναρίου, ΜΣΑΦ=μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα		

Πίνακας 1*: Κοινά χρησιμοποιούμενα φάρμακα που χρησιμοποιούνται από τους ηλικιωμένους και επηρεάζουν την έκκριση ADH*[10]

Η ADH δρα στο αθροιστικό σωληνάριο του νεφρώνα και συνδεόμενη με τον υποδοχέα της, προκαλεί μετακίνηση ορισμένων κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών, των υδατοπορινών (aquaporins) στην κυτταρική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων του ουροφόρου σωληναρίου και έτσι επιτυγχάνεται επαναρρόφηση ύδατος. Η αυξημένη έκκριση ή δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης προκαλεί μεγαλύτερη κατακράτηση ελεύθερου ύδατος, με αποτέλεσμα να προκύπτουν πυκνά ούρα, αραιό πλάσμα και υπονατριαιμία.

Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH): Το συγκεκριμένο σύνδρομο προκύπτει συνήθως εξ αποκλεισμού των υπολοίπων αιτιών της υπονατριαιμίας. Στο 1/3 των περιπτώσεων παρατηρείται φυσιολογική σε ποσότητα έκκριση ADH, χωρίς να έχει προηγηθεί αντίστοιχη αύξηση της ωσμωτικότητας του ορού. Επομένως, δημιουργείται ερέθισμα έκκρισης ακόμη και με χαμηλότερες του φυσιολογικού τιμές ωσμωτικότητας ορού και αυτό χαρακτηρίζεται ως επαναρρύθμιση του ωσμωστάτη. Στα υπόλοιπα 2/3 η έκκριση της ADH είναι ανεξάρτητη των τιμών Na^+ και τελικά παράγονται πυκνά ούρα και εγκαθίσταται μία εξ αραιώσεως υπονατριαιμία. Στο 10% των ασθενών τα επίπεδα της ADH δεν είναι μετρήσιμα

που υποδηλώνει ότι το σύνδρομο περιγράφει μία οξεία κατάσταση. Τα κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2.

Διαγνωστικά Κριτήρια για το Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης
Πρωταρχικά Διαγνωστικά Κριτήρια
Μειωμένη δραστική ωσμωτικότητα εξωκυττάριου υγρού (<270 mOsm/kg H_2O)
Απρόσφορη συμπύκνωση των ούρων(>100 mOsm/kg H_2O)
Κλινική ευογκαιμία
Υψηλή συγκέντρωση Na^+ ούρων κάτω από κανονικές συνθήκες πρόσληψης ύδατος και άλατος
Απουσία επινεφριδιακής, θυρεοειδικής, υποφυσιακής ή νεφρικής βλάβης ή πρόσφατης λήψης διουρητικού
Δευτερεύοντα Κριτήρια
Διαταραγμένη δοκιμασία φόρτισης με νερό (αδυναμία αποβολής τουλάχιστον του 90% της φόρτισης με 20 mg/kgΣΒ νερού σε 4 ώρες ή/και αδυναμία αραίωσης των ούρων με ωσμωτικότητα <100 mosm/kg
Επίπεδα ADH στο πλάσμα αυξημένα δυσανάλογα σε σχέση με την ωσμωτικότητα του πλάσματος
Μη σημαντική διόρθωση του Na^+ του πλάσματος με την έκπτυξη του όγκου, αλλά βελτίωση μετά τον περιορισμό του ύδατος

***Πίνακας 2**: Διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης*[11]

Σε αρκετές μελέτες τα επίπεδα της ADH στο πλάσμα ανευρίσκονται αυξημένα σε κατά τα άλλα υγιείς ηλικιωμένους[12,13], ενώ παρατηρείται, επίσης, ότι σε συνθήκες ανάλογης αυξημένης ωσμωτικότητας του πλάσματος οι ηλικιωμένοι θα εκκρίνουν μεγαλύτερη ποσότητα ADH συγκριτικά με νεότερους ασθενείς.[14] Στην προσπάθεια να εκτιμηθεί το αίτιο της υπονατριαιμίας σε γηριατρικό πληθυσμό, βρέθηκε ότι σε ποσοστό 51% το SIADH ήταν η αιτία. Στους μισούς περίπου από αυτούς τους ασθενείς το σύνδρομο είχε προφανή αιτία (κακοήθεια, πνευμονική βλάβη, φάρμακα), ενώ στους υπόλοιπους το σύνδρομο ήταν ιδιοπαθές, με αποτέλεσμα να τίθεται η υποψία ενός σχετιζόμενου με την ηλικία συνδρόμου SIADH.[15] Σε αντίστοιχα συμπεράσματα κατέληξαν και πιο πρόσφατες μελέτες[16] θεωρώντας δεδομένη την ύπαρξη ιδιοπαθούς συνδρόμου στους ηλικιωμένους, κυρίως σε ηλικίες μεγαλύτερες των 75 ετών. Υπάρχουν, βέβαια και απόψεις που αμφισβη-

τούν τον ιδιοπαθή χαρακτήρα του συνδρόμου στους ηλικιωμένους, υποστηρίζοντας ότι απλά το γενεσιουργό αίτιο του συνδρόμου δεν έχει ακόμη ανακαλυφθεί.[17]

Νεφροί: Ο νεφρός αποτελεί ένα από τα βασικότερα όργανα που υφίστανται δομικές και λειτουργικές μεταβολές με την πάροδο της ηλικίας.[18] Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η νεφρική ροή πλάσματος μειώνονται στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεότερους. Το βάρος του νεφρού μειώνεται από 400 gr στην ηλικία των 40 ετών στα 300 gr στην 9η 10ετία ζωής, ενώ αντίστοιχη μείωση εμφανίζει και το μέγεθος κατά 10-30% στην ηλικία των 80 ετών.[19] Οι μειώσεις στο βάρος και στο μέγεθος είναι αποτέλεσμα της σπειραματοσκλήρυνσης που εμφανίζεται στην επιφανειακή στιβάδα του νεφρικού φλοιού. Η σκλήρυνση αυτή εξελίσσεται με τη πάροδο των ετών από <5% στα 40 έτη στα 10-30% στα 80 έτη. Άλλα ιστολογικά ευρήματα του «γηρασμένου» νεφρού αποτελούν η διάμεση ίνωση με διήθηση μονοκυττάρων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων, η ατροφία των σωληναρίων με αποτέλεσμα την εκφύλιση του επιθηλίου, η μείωση του αριθμού, του μήκους και του όγκου των σωληναρίων και η υαλίνωση των αρτηριολίων. Οι παραπάνω μεταβολές οδηγούν και σε αντίστοιχες λειτουργικές διαταραχές των νεφρών, όπως αυτές στη συμπύκνωση και την αραίωση των ούρων, στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και σ' άλλους μηχανισμούς.[20] Ιδιαίτερα η ικανότητα αραίωσης μειώνεται, είτε εξαιτίας της πτώσης της σπειραματικής διήθησης, είτε εξαιτίας μειωμένης ανταπόκρισης του ουροφόρου σωληναρίου στην αντιδιουρητική ορμόνη. Σε πειραματικό μοντέλο, επιπλέον, έχει φανεί ότι σε μεγαλύτερα σε ηλικία πειραματόζωα υπάρχει μείωση της έκφρασης του μεταφορέα Na^+-$2Cl^-$-K^+ στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle σε σύγκριση με νεαρότερα σε ηλικία πειραματόζωα, κατάσταση που προδιαθέτει για διαταραχή της αραίωσης.[21]

Δίψα: Το αίσθημα της δίψας αμβλύνεται στους ηλικιωμένους και αυτό ευνοεί περισσότερο την ανάπτυξη υπερνατριαιμίας έναντι της υπονατριαιμίας.

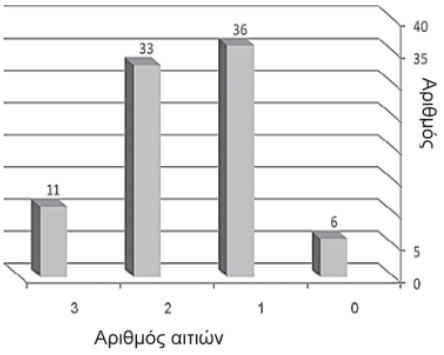
3. Αίτια υπονατριαιμίας

Οι φυσιολογικές δομικές και λειτουργικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα σε διάφορα όργανα και ιδιαίτερα στους νεφρούς στα πλαίσια της γήρανσης και προαναφέρθηκαν, δημιουργούν από μόνες τους προϋποθέσεις για την ανάπτυξη υπονατριαιμίας, όμως η επιβάρυνση της διαταραχής αυτής συμβαίνει με τη συνέργεια και άλλων παραγόντων. Τέτοιοι παράγοντες είναι τα συνυπάρχοντα νοσήματα από τα οποία μπορεί να πάσχει ο ασθενής, η αλλαγή διαιτητικών συνηθειών για οποιοδήποτε λόγο, αλλά και η ανθρώπινη παρέμβαση με τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων ή με ιατρικές παρεμβάσεις. Η ταξινόμηση των αιτιών της υπονατριαιμίας στους ηλικιωμένους δε διαφέρει πολύ από τη γενική ταξινόμηση των περιπτώσεων υπονατριαιμίας. Συνοπτικά όλα τα αίτια που αφορούν τους ηλικιωμένους περιλαμβάνονται στον Πίνακα 3.

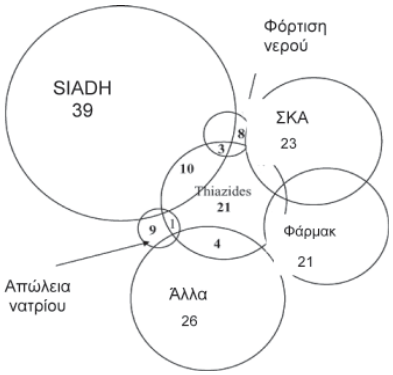
Κοινά αίτια υπονατριαιμίας στους ηλικιωμένους		
Μειωμένο ολικό Na^+ σώματος	**Φυσιολογικό ολικό Na^+ σώματος (περίσσεια ύδατος)**	**Αυξημένο ολικό Na^+ σώματος**
Θειαζιδικά διουρητικά (>50% των περιπτώσεων)	Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Νεφρική απώλεια άλατος	Υποθυρεοειδισμός	Ηπατική κίρρωση
Νόσος Addison	Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών	Νεφρωσικό σύνδρομο
Έμετοι, διάρροιες	Ψυχογενής πολυδιψία	Νεφρική ανεπάρκεια
Χαμηλή πρόσληψη διαλυτών (λ.χ. υδρική δίαιτα)	Χορήγηση υπότονων διαλυμάτων	
Χαμηλή ωσμωτική σίτιση με ρινογαστρικό σωλήνα		

***Πίνακας 3**: Κοινά αίτια υπονατριαιμίας στους ηλικιωμένους*[11]

Στην προσπάθεια ανεύρεσης της αιτίας της υπονατριαιμίας για να επιτευχθεί η καλύτερη αντιμετώπιση, σε μεγάλο ποσοστό που μπορεί να φτάσει και το 50% βρίσκονται περισσότερα του ενός αίτια (Εικόνα 1).



Εικόνα 1*: Αριθμός αιτιών υπονατριαιμίας σε μελέτη σε νοσηλευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς. Το SIADH προσμετράται μόνο ως ιδιοπαθές*[8]



Εικόνα 2*: Συνδυασμός παραγόντων που προκαλούν υπονατριαιμία,*[8] *ΣΚΑ=Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια*

Τα θειαζιδικά διουρητικά αποτελούν το συνηθέστερο αίτιο που συμβάλει σε μία πολυπαραγοντική υπονατριαιμία, ενώ αντίθετα σπανιότερα θα συναντηθεί ως το μοναδικό αίτιο της διαταραχής αυτής (Εικόνα 2). Η υπονατριαιμία από τα θειαζιδικά διουρητικά προσβάλλει ευκολότερα τους ηλικιωμένους, τις γυναίκες και ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος. Χαρακτηρίζεται από γρήγορη εμφάνιση μετά την έναρξη του φαρμάκου (περίπου 2 εβδομάδες)[22] και σχετικά γρήγορη ύφεση μετά τη διακοπή του. Είναι αξιοσημείωτο ότι στους ηλικιωμένους τα θειαζιδικά διουρητικά προκαλούν αισθητή μείωση της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος σε σύγκριση με μικρότερες ηλικίες, ακόμη και όταν δεν έχει διαπιστωθεί υπονατριαιμία στον εργαστηριακό έλεγχο.[23] Αρκετά άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία, δρώντας κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και προκαλώντας σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης. Συνοπτικά τα κυριότερα αίτια υπονατριαιμίας προκαλούμενης από φάρμακα και ο συνοδός μηχανισμός αναφέρονται στον Πίνακα 4.

Φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιόσταση Na^+ και ύδατος

Διουρητικά

Θειαζιδικά

Ινδαπαμίδη

Αμιλορίδη

Διουρητικά της αγκύλης

Φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιόσταση μόνο του ύδατος

Αυξημένη υποθαλαμική παραγωγή ADH

Αντικαταθλιπτικά

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτρυπτιλίνη, προτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη)

Ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης

Αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης

Αντιψυχωσικά φάρμακα

Φαινοθειαζίνες (θειοριδαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη)

Βουτυροφαινόνες (αλοπεριδόλη)

Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη

Βαλπροϊκό νάτριο

Αντικαρκινικοί παράγοντες

Αλκαλοειδή της vinca (βινκριστίνη, βινπλαστίνη)

Παράγωγα πλατίνης (σισπλατίνη, καρβοπλατίνη)

Κυκλοφωσφαμίδη, μελφαλάνη, ιφωσφαμίδη

Διάφορα (μεθοτρεξάτη, ιντερφερόνη και λεβαμιζόλη, πεντοστατίνη, μονοκλωνικά αντισώματα)

Οπιοειδή

Ενίσχυση της δράσης της ADH

Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Καρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη

Αντιδιαβητικά φάρμακα

Χλωροπροπαμίδη, τολβουταμίδη

Αντικαρκινικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες (ΕΦ κυκλοφωσφαμίδη)

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Επανατοποθέτηση του ωσμωστάτη

Αντικαταθλιπτικά

Βενλαφαξίνη

Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Καρβαμαζεπίνη

***Πίνακας 4**: Κύριες αιτίες και υποκείμενοι μηχανισμοί της προκαλούμενης από φάρμακα υπονατριαιμίας*[24]

Ειδικότερα οι ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης έχουν ενοχοποιηθεί για 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης υπονατριαιμίας στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αντικαταθλιπτικά, αν και τόσο η εμφάνιση, όσο και η υποχώρηση της διαταραχής συμβαίνει λίγες μόνο ημέρες από την έναρξη και διακοπή της αγωγής, αντίστοιχα.[25] Υπάρχουν λίγα στοιχεία για το ποιος είναι ο αποτελεσματικότερος τρόπος αντιμετώπισης της κατάθλιψης, όταν κάποια αγωγή προκαλέσει υπονατριαιμία.[26] Ορισμένα από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα προκαλούν και αυτά υπονατριαιμία, αλλά με μικρότερη συχνότητα (Πίνακας 5).

Αντιϋπερτασικά
- Αναστολείς ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης
- Αμλοδιπίνη

Ανοσοσφαιρίνη (ΕΦ)

3,4-Μεθυλενεδιοξυμεθυλαμφεταμίνη (ecstasy)

Αντιβιοτικά
- Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη
- Σιπροφλοξασίνη
- Κεφοπεραζόνη/σουλμπακτάμη

Αντιαρρυθμικά
- Αμιωδαρόνη, λορκαϊνίδη, προπαφαινίνη

Θεοφυλλίνη

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Βρωμοκρυπτίνη

Τερλιπρεσσίνη

Ντουλοξετίνη

Φθοριοαγγειογραφία

Βουπροπιόνη

Πίνακας 5*: Σπάνια αίτια προκαλούμενης από φάρμακα υπονατριαιμίας*[24]

Ο κίνδυνος ανάπτυξης υπονατριαιμίας μετά τη χορήγηση του όποιου σκευάσματος δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί. Εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τα συνυπάρχοντα παθολογικά προβλήματα και κυρίως από τη νεφρική λειτουργία.[27] Μπορεί, μάλιστα, να αποτελέσει και πρώτη ένδειξη νεφρικής βλάβης, διότι υποδηλώνει ανεπάρκεια των ομοιοστατικών μηχανισμών.[28]

Μία σημαντική διαφορά για την ανάπτυξη της υπονατριαιμίας που σχε-

τίζεται με την ηλικία είναι αυτή που αφορά στην ψυχογενή πολυδιψία. Σε ηλικιωμένους ψυχιατρικούς ασθενείς διαπιστώνεται αρκετά σπανιότερα ως αίτιο, σε σύγκριση με τους νεότερους ψυχιατρικούς ασθενείς, αν και η αντιμετώπιση δεν διαφοροποιείται πολύ.[29]

4. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της υπονατριαιμίας στους ηλικιωμένους ποικίλλει ανάλογα με τη ταχύτητα εγκατάστασης και τη βαρύτητα της διαταραχής. Πολλοί ηλικιωμένοι έχουν μετρήσεις Na^+ ορού 130-135 mEq/L σε χρόνια βάση και δεν εμφανίζουν κανένα σύμπτωμα, όμως είναι επιρρεπείς στην εγκατάσταση βαριάς διαταραχής και την εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων και σημείων, όταν εκτεθούν σε συνθήκες που ευνοούν την υπονατριαιμία.[30]

Τα συμπτώματα εστιάζονται κυρίως στο ΚΝΣ και περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, λήθαργο, σύγχιση, σπασμούς, γνωσιακές διαταραχές, διαταραχές της μνήμης, διαταραχές στη βάδιση με συνέπεια συχνές πτώσεις και κατάγματα και μπορεί να φθάσουν μέχρι το κώμα. Οι εκδηλώσεις αυτές οφείλονται κατά κύριο λόγο στο οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων, που προκαλείται από μετακίνηση υγρού εντός του κυττάρου από ένα υπότονο εξωκυττάριο περιβάλλον. Όταν η διαταραχή είναι χρόνια, το εγκεφαλικό κύτταρο προσαρμόζεται μειώνοντας την παραγωγή ενδοκυττάριων ωσμωλίων. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται το οίδημα και δεν αναπτύσσεται κλινική συμπτωματολογία, σε αντίθεση με οξύτερες μεταβολές.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στα κατάγματα που προκαλούνται από την υπονατριαιμία. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι διαταραχές βάδισης και η αταξία που αναφέρθηκαν ήδη, αλλά εξίσου σπουδαία είναι και η οστεοπόρωση που αναπτύσσεται ακόμη και στην χρόνια υπονατριαιμία. Η οστεοπόρωση αυτή οφείλεται στην αυξημένη οστεοκλαστική και μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στο οστούν, με επακόλουθο την αισθητή μείωση της οστικής πυκνότητας. Μπορεί να υποτεθεί ότι εκκρίνονται ορμόνες και κυτοκίνες για να αναπληρωθεί το έλλειμμα Na^+ από τα οστά. Τα κατάγματα συμβαίνουν συνηθέστερα στο ισχίο και στον αυχένα του μηριαίου οστού. Η παραπάνω κατάσταση μπορεί να λάβει χώρα, ακόμη και σε ήπια υπονατριαιμία.[31]

Η συσχέτιση υπονατριαιμίας, υποθρεψίας και αναιμίας στους ηλικιωμένους δεν είναι πλήρως καθορισμένη. Οι υπονατριαιμικοί νοσηλευόμενοι

ασθενείς συχνά παρουσιάζουν πτώση του δείκτη σωματικής μάζας (ΔΜΣ), όταν έχουν παρατεταμένη νοσηλεία και γίνονται προσπάθειες διόρθωσης των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.[32] Σε μελέτη, όμως, που μέτρησε και άλλους δείκτες θρέψης, όπως την αιμοσφαιρίνη και την αλβουμίνη, δεν βρέθηκαν αξιόλογες διαφορές μεταξύ νορμονατριαιμικών και υπονατριαιμικών. Επιπλέον, η πτώση του ΔΜΣ εξηγείται από τη μείωση των προσλαμβανόμενων υγρών στην οποία υποβάλλονται οι υπονατριαιμικοί ηλικιωμένοι ασθενείς.[33]

5. Πρόγνωση

Η υπονατριαιμία στο γενικό γηριατρικό πληθυσμό, αλλά και σε επιμέρους υποομάδες του σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, με χρονική παράταση μιας ενδεχόμενης νοσηλείας, με καθυστερημένη αποκατάσταση των ασθενών και τέλος με αυξημένη θνητότητα, είτε υφίσταται κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, είτε αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.[34] Όσο βαρύτερη διαταραχή διαγιγνώσκεται κατά την εισαγωγή, τόσο φτωχότερη γίνεται η πρόγνωση.[35,36] Αυτό πιθανά οφείλεται στη ταχύτερη διόρθωση της διαταραχής που συμβαίνει στο νοσοκομείο.

Αν και η βαριά υπονατριαιμία (Na^+<125 mEq/L) έχει κυρίως σχετιστεί με αύξηση της θνητότητας κατά τη νοσηλεία, καθώς και μείωση της μονοετούς και 5ετούς επιβίωσης, η ήπια διαταραχή (Na^+=130-135 mEq/L) δεν είναι αθώα, προκαλώντας και αυτή ανάλογα αποτελέσματα. Ο ρόλος της διόρθωσης της υπονατριαιμίας είναι ιδιαίτερα κρίσιμος σε ότι αφορά στη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κακοήθη νεοπλασία ή μυοσκελετικά, χειρουργικά προβλήματα σε αντίθεση με καταστάσεις, όπως η πνευμονία ή σήψη, όπου τα ποσοστά επιβίωσης δε βελτιώνονται ανεξάρτητα της διόρθωσης.[37]

Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η πτώση του Na^+ ορού κατά 3 mEq/L προκαλεί αύξηση της θνητότητας κατά 19,5% στο νοσοκομείο και κατά 10% στη μετέπειτα πορεία του ασθενή. Είναι αδιευκρίνιστο, εάν η θνητότητα αυξάνεται από την υπονατριαιμία αυτή καθαυτή, αν η μείωση του Na^+ αποτελεί δείκτη βαρύτερης υποκείμενης νόσου ή αν απλά η υπονατριαιμία είναι μία διαταραχή που αναπτύσσεται από τα χορηγούμενα φάρμακα.[38] Στους ηλικιωμένους με καρδιακή ανεπάρκεια, η υπονατριαιμία είναι δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για τη μακροχρόνια επιβίωση,

ακόμη και αν φαίνεται να διατηρείται σχετικά η συστολική επάρκεια της αριστεράς κοιλίας.[39]

Ανάλογα με τα παραπάνω ισχύουν και για τους ογκολογικούς ασθενείς, στους οποίους είναι δύσκολη η αιτιολογική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας, διότι είναι πολυπαραγοντική (SIADH από πρωτοπαθή ή μεταστατικές εστίες, αντινεοπλασματικά φάρμακα, θεραπευτικά πρωτόκολλα ενυδάτωσης). Αν και μπορεί να αποδοθεί η επιδείνωσή της σε αντίστοιχη όξυνση του πρωτοπαθούς νοσήματος, η διόρθωσή της βοηθά την επιβίωση στις 90 ημέρες, ενώ μειώνει και τις ημέρες νοσηλείας.[40]

6. Αντιμετώπιση

Τα μέτρα αντιμετώπισης τέτοιων διαταραχών στους ηλικιωμένους δε διαφοροποιούνται σημαντικά σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, όταν οι διαταραχές αυτές είναι οξείες και συμπτωματικές. Πρωταρχική σημασία έχει η αντιμετώπιση της γενεσιουργού αιτίας, όπως λ.χ. η διακοπή χορήγησης του υπεύθυνου φαρμακευτικού σκευάσματος, ενώ πρέπει να τονιστεί η σπουδαιότητα του περιορισμού του ύδατος και η ενδεχόμενη χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων πάντα υπό αυστηρή παρακολούθηση.

Στην περίπτωση των χρόνιων διαταραχών, η κατάσταση χαρακτηρίζεται πιο περίπλοκη, γιατί αφενός η διόρθωση είναι δυσχερέστερη με συντηρητικά μέτρα, αφετέρου νέες θεραπείες που εφαρμόζονται μπορεί να διορθώνουν την υπονατριαιμία ως μέτρηση, αλλά έχουν σημαντικές παρενέργειες και δεν επηρεάζουν την πρόγνωση. Τέτοια συζήτηση έχει αναπτυχθεί για τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αντιδιουρητικής ορμόνης (vaptans), που χορηγούνται σε ενδοφλέβια ή από τους στόματος μορφή σε περιπτώσεις ευογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας.

Οι βαπτάνες προκαλούν αξιόλογη διόρθωση του Na^+ στον ορό, τόσο σε οξεία, όσο και σε χρόνια βάση[41], όμως το αποτέλεσμα αυτό είναι προσωρινό, αφού το 68% των ασθενών είχαν υποτροπή της υπονατριαιμίας 7 ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Επίσης, δε φαίνεται πολύ αποδοτικό στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος και συνοδεύεται από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ορισμένες από αυτές είναι η πολλακισουρία, η ξηροστομία, η δίψα, η πολυουρία και πολυδιψία, ενώ αναφέρθηκε ακόμη και επεισόδιο ηπατονεφρικού συνδρόμου σε ασθενή με κίρρωση. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η χρήση των βαπτανών δεν έχει

βελτιώσει τη θνητότητα παρά τη διόρθωση του Na^+.[42] Το τελικό ερώτημα είναι αν πρέπει και πότε να χορηγηθούν βαπτάνες σε ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία, που στην πλειοψηφία τους είναι ηλικιωμένοι.[43]

Εναλλακτική αντιμετώπιση αποτελεί η χορήγηση αλατο-και γλυκοκορτικοειδών σε ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία. Αυτή μπορεί να οφείλεται σε υποσημαινόμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια, όμως φαίνεται να έχει δράση και στο ΚΝΣ, διορθώνοντας εν μέρει την εγκεφαλική απώλεια άλατος. Η μέση δόση που είναι σχετικά ασφαλής σχετικά με τις γνωστές παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών είναι τα 10 mg υδροκορτιζόνης ημερησίως.[44,45]

7. Βιβλιογραφία

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and Prevalence of Hyponatremia. Am J Med 2006; 119(7A): 530-535.
2. Miller M, Hyponatremia. age-related risk factors and therapy decisions. Geriatrics 1998;; 53(7): 32-33, 37-38, 41-42.
3. Owen JA, Cambell DG. A comparison of plasma electrolyte and urea values in healthy persons and in hospital patients. Clin Chim Acta 1968; 22: 611-618.
4. Al-Salman J, Kemp D, Randall D. Hyponatremia. West J Med 2002; 176: 173-176.
5. Hoyle GE et al. Prevalence of hyponatremia in elderly patients. J Am Geriatr Soc 2006; 54(9): 1473; author reply 1473-1474.
6. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hypernatremia and hyponatremia. Clin Chim Acta 2003; 337: 169-172.
7. Miller M, Morley JE, Rubenstein LZ. Hyponatremia in nursing home population. J Am Geriatr Soc 1995; 43(12): 1410-1413.
8. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatremia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. In Med J 2010; 40: 574-580.
9. Rao MY. Hospital-based descriptive study of symptomatic hyponatremia in elderly patients, J Assoc Physicians India 2010; 58: 667-669.
10. Tareen N, Martins D, Nagami G, Levine B, Norris KC. Sodium Disorders in the Elderly. J of Nat Med Assoc 2005; 97(2): 217-224.
11. Parikh C, Berl T. Disorders of water metabolism. Comprehensive

Clinical Nephrology 4th edition, Elsevier 100-117

12. Johnson AG, Crawford GA, Kelly D, Nguyen TV, Gyory AZ. Arginine vasopressin and osmolality in the elderly. J Am Geriatr Soc 1994; 42(4): 399-404.

13. Froklis VV, Kvitnitskaya-Ryzhova TY, Dubiley TA. Vasopressin, hypothalamo-neurohypophyseal system and aging. Arch Gerontol Geriatr 1999; 29(3):193-214.

14. Helderman, Vestal RE, Rowe JW, Tobin JD, Andres R, Robertson GL. The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man: the impact of aging. J Gerontol 1978; 33(1): 39-47.

15. Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) Possibly related to sging. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 788-792.

16. Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, Carter JM. Apparent idiopathic hyponatremia in the ambulatory geriatric population. J Am Geriatr Soc 1996; 44(4): 404-408.

17. Sterns RH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion of unknown origin. Am J Kidney Dis 1999; 33: 161-165.

18. Melk A. Senescense of renal cells: molecular basis and clinical implications. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2474-2478.

19. Epstein M. Aging and the kidney. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 1106-1122.

20. Schlanger LE. Electrolytes in the aging. Adv Chronic Kidney Dis 2010; 17(4): 308-319.

21. Musso CG, Macias-Nunez JF. Dysfunction of the thick loop of Henle and senescence: from molecular biology to clinical geriatrics. Int Urol Nephrol 2011; 43(1): 249-252. Epub 2010 Nov 12.

22. Palmer BF, Naderi. Metabolic complications associated with use of thiazide diuretics. J Am Soc Hypertens 2007; 1(6): 381-392.

23. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased Susceptibility to thiazide induced hyponatremia in the elderly, J Am Soc Nephrol 1994; 5: 1106-1111.

24. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008; 52(1): 144-153.

25. Covyeou JA, Jackson CW. Hyponatremia associated with escit-

alopram. N Eng J Med 2007; 356: 94-95.

26. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reutake inhibitors in older adults. Ann Pharmacother 2006; 40(9): 1618-1622.

27. Baglin A, Prinseau J, Aegerter P, et al. Electrolyte abnormalities in elderly people. Prevalence and relation to drug treatment. Multicenter study of 631 subjects aged 70 years and over. Presse Med 1992; 21(31): 1459-1463.

28. Burkhardt H, Bruckner D, Gladisch R. Risk factors of worsening renal function in hospitalized elderly patients. J Nephrol 2005; 18 (2): 166-173.

29. Vieweg V, Lombana A, Lewis R. Hyper- and hyponatremia among geropsychiatric inpatients. J Geriatr Psychiatry Neurol 1994; 7(3): 148-152.

30. Rosner MH. Hyponatremia in the elderly: etiologies, implications and therapy. Aging Health 2011; 7(5): 775-785.

31. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia- induced osteoporosis. J Bone Min Res 2010; 25 (3): 554-563.

32. Tseng CK, Lin CH, Hsu HS, et al. In addition to malnutrition and renal function impairment, anemia is associated with hyponatremia in the elderly. Arch Gerontol Geriatr 2012; 55(1): 77-81.

33. Chen LK, Lin MH, Hwang SJ, Chen TW. Hyponatremia among the institutionalized elderly in 2-long term care facilities in Taipei. J Chin Med Assoc 2006; 69(3): 115-119.

34. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. Arch Intern Med 2010; 170(3): 294-302.

35. Chua M, Hoyle GE, Soiza RL. Prognostic implications of hyponatremia in elderly hospitalized patients. Arch Gerontol Geriatr 2007; 45(3): 253-258.

36. Terzian C, Frye EB, Piotrowski ZH. Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. J Gen Inter Med 1994; 9(2): 89-91.

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

38. Romanovsky A. Hyponatremia and congestive heart failure: a

marker of increase mortality and a target for therapy. Int J Nephrol 2011; 2011: 732-746.

39. Barsheshet A, Shotan A, Cohen E, et al. Predictors of long-term (4 year) mortality in elderly and young patients with acute heart failure. Eur J Hear Fail 2010; 12(8): 833-840.

40. Doshi SM. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. Am J Kidney Dis 2012; 59 (2): 222-228.

41. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010; 21(4): 705-712.

42. Nemerovski C, Hutchinson DJ. Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. Clin Ther 2010; 32(6): 1015-1032.

43. Greenberg A, Lehrich RW. Treatment of chronic hyponatremia: now we know how, but do we know when or if? J Am Soc Nephrol 2010; 21: 552-555.

44. Takei M, Suzuki S, Sato A, Yamazaki M, Shi S, Sato Y, Hashizume K. Five cases of severe hyponatremia in the elderly successfully treated with low doses of hydrocortisone. Geriatr Gerontol Int 2009; 9: 391-394.

45. Lee P, Jones GR, Center JR. Successful treatment of adult cerebral salt wasting with fludrocortisone. Arch Intern Med 2008; 168: 325-326.

Ερωτήσεις

1. Ποιο όργανο του ανθρωπίνου οργανισμού δεν ευνοεί με την γήρανση την ανάπτυξη της υπονατριαιμίας;

α) Νεφρός;

β) Κέντρο της δίψας;

γ) Υποθάλαμος;

δ) Καρδιά;

2. Ποια αιτία της υπονατριαιμίας συνδυάζεται συχνότερα με άλλους αιτιολογικούς παράγοντες;

α) Καρδιακή ανεπάρκεια;

β) Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης;
γ) Διουρητικά της αγκύλης;
δ) Θειαζιδικά διουρητικά;

3. Ποια από τις παρακάτω κατηγορίες νευροτρόπων και ψυχοτρόπων φαρμάκων αναπτύσσουν συχνότερα υπονατριαιμία στους ηλικιωμένους;
α) Ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης;
β) Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικα;
γ) Αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης;
δ) Φαινοθειαζίνες;

4. Σε ποια από τις παρακάτω περιπτώσεις η διόρθωση της υπονατριαιμίας δε θα βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση:
α) Μυοσκελετικά προβλήματα;
β) Καρδιακή ανεπάρκεια;
γ) Πνευμονία;
δ) Καρκίνος προστάτη;

5. Γιατί το ύδωρ του οργανισμού μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας;
α) Επειδή μειώνεται η συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών;
β) Επειδή είναι μειωμένο το αίσθημα της δίψας;
γ) Επειδή μειώνεται η μυϊκή του μάζα που είναι υδρόφιλη, σε σχέση με το λίπος και τα οστά που είναι υδρόφοβα;
δ) Επειδή αυξάνεται η έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης;

Απαντήσεις

1. β
2. δ
3. α
4. γ
5. γ

Στρογγυλό τραπέζι ΙΙΙ: **Υπονατριαιμία**
Προεδρείο: **Νικόλαος Αφεντάκης, Πηνελόπη Κούκη**

Επιδημιολογία της υπονατριαιμίας. Πόσο κοστίζει το νάτριο του ορού;
Κωνσταντίνος Παππάς

Η υπονατριαιμία στο νοσοκομειακό ασθενή (Συχνότητα - Αίτια)
Παρθένα Κυρικλίδου

Υπονατριαιμία της άσκησης
Σπυρίδων Μιχαήλ

Ο εγκέφαλος και η υπονατριαιμία (Ένοχος ή θύμα);
Ευάγγελος Γιαννάτος

Θεραπεία της υπονατριαιμίας
Δημήτριος Πετράς

Σχόλια - Παραδείγματα: **Γεώργιος Μπαλτόπουλος**

Επιδημιολογία της υπονατριαιμίας. Πόσο κοστίζει το νάτριο του ορού;

Παππάς Κωνσταντίνος,
Επιμ. Α' Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Λαμίας

Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή, με σοβαρές επιπτώσεις στη νοσηρότητα και τη θνητότητα ανάλογα με τη βαρύτητά της

- Συχνά υποεκτιμάται στην κλινική πράξη και δε λαμβάνονται οι πρέπουσες προληπτικές και θεραπευτικές αποφάσεις

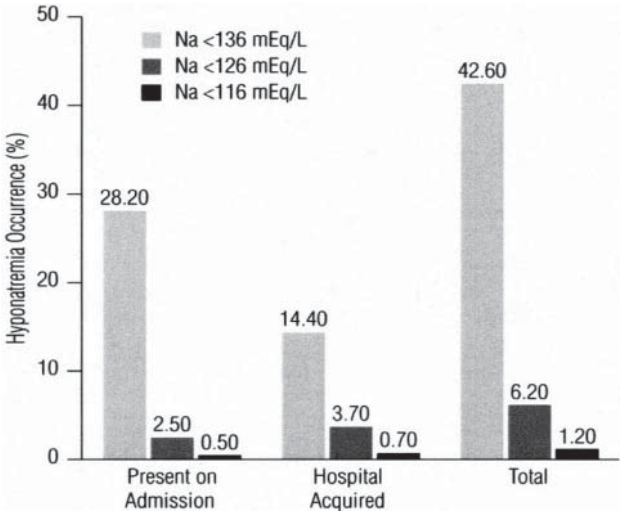
- Η αύξηση της διάρκειας νοσηλείας των υπονατριαιμικών ασθενών, η αύξηση των επιπλοκών και η συχνή ανάγκη εισαγωγής σε ΜΕΘ αποτελούν παράγοντες με μεγάλο κόστος για το σύστημα υγείας

1. Εισαγωγή

Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή. Η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης στη βιβλιογραφία ποικίλλει ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται και τον πληθυσμό ασθενών που εξετάζεται[1]. Η υπονατριαιμία έχει σχετιστεί από παλιά με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα[2,3]. Θα αναφερθούμε στις επιπτώσεις της σε νοσοκομειακούς ασθενείς και σε ειδικές κατηγορίες εξωνοσοκομειακών ασθενών, καθώς και σε ειδικές μελέτες που αναδεικνύουν το οικονομικό κόστος της.

2. Νοσοκομειακή υπονατριαιμία

Ο συνδυασμός απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) συνεπεία φαρμάκων, πόνου, ναυτίας, ανεπάρκειας οργάνων και άλλων αιτίων, με τη λήψη καθαρού ύδατος σε ποσότητα που υπερβαίνει τη δυνατότητα των νεφρών να το αποβάλουν, οδηγεί σε εμφάνιση ή επιδείνωση υπονατριαιμίας. Οι μελέτες που διερευνούν τα επιδημιολογικά δεδομένα της νοσοκομειακής υπονατριαιμίας, είτε αναφέρονται στο συνολικό επιπολασμό της διαταραχής, είτε, συχνότερα, τη διαχωρίζουν σε δύο οντότητες, την εξωνοσοκομειακή (παρούσα κατά την έναρξη νοσηλείας) και εκείνη με ενδονοσοκομειακή εμφάνιση[1] (Εικόνα 1).



***Εικόνα 1**: Επίπτωση νοσοκομειακής υπονατριαιμίας*

Επιδημιολογία: Το 1985 οι Anderson και συν.[4], σε μία προοπτική μελέτη 96 ημερών σε ενήλικες νοσηλευόμενους ασθενείς ενός μεγάλου κέντρου ανέφεραν ημερήσια επίπτωση και επιπολασμό υπονατριαιμίας (Na^+ ορού<130 mEq/L) 1,0% και 2,5% αντίστοιχα, αν και μάλλον τα ποσοστά αυτά υποεκτιμούν το πρόβλημα, διότι περίπου οι μισοί ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες δεν είχαν μέτρηση Na^+ ορού. Το 12% των ασθενών είχε Na^+ ορού κάτω από 125 mEq/L και πάνω από τα 2/3 εμφάνισαν την υπονατριαιμία ενδονοσοκομειακά. Παρόμοιο ποσοστό ενδονοσοκομειακά εμφανισθείσας υπονατριαιμίας (Na^+ ορού<128 mEq/L) περιγράφουν και οι Baran και Hutchinson[2]. Οι Hoorn και συν.[5] σε μία προοπτική μελέτη 3 μηνών στην Ολλανδία με 2.900 ασθενείς αλλά με διαφορετικό ορισμό (Na^+ ορού<136 mEq/L) περιέγραψαν πολύ υψηλότερη συχνότητα: 30%, με το 2,6% των ασθενών να έχει Na^+<125 mEq/L. Ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι οι μισοί από τους ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία, εμφάνισαν τη διαταραχή κατά την πορεία της νοσηλείας, ενώ κατά την εισαγωγή τους είχαν κατά μέσο όρο συγκέντρωση 133 mEq/L. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται σε μία νεότερη ανάλυση μιας μεγάλης βάσης δεδομένων από τη Σιγκαπούρη με 300.000 μετρήσεις Na^+ σε 120.000 νοσοκομειακούς ασθενείς[6]. Ο συνολικός επιπολασμός υπονατριαιμίας (Na^+< 136 mEq/L) ήταν 42%, εκ των οποίων το 28% στην εισαγωγή και το 14% κατά την πορεία της νοσηλείας. 7% είχαν Na^+ κάτω από 126 mEq/L. Αυτές, όπως και άλλες

μελέτες[7,8] αναδεικνύουν ότι η υπονατριαιμία είναι συνηθισμένο πρόβλημα σε νοσοκομειακούς ασθενείς, αλλά στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι ήπια και χωρίς κλινικές επιπτώσεις. Εντούτοις η συχνή νοσοκομειακή *«de novo»* εμφάνιση, καθώς και η επιδείνωση της διαταραχής από την είσοδο του ασθενούς υποσημαίνουν ότι συχνά το θέμα παραμελείται από τους κλινικούς γιατρούς.

Κλινικές συνέπειες: Λίγες σχετικά μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις κλινικές επιπτώσεις και την έκβαση των ασθενών και τα αποτελέσματα ποικίλλουν εξαιτίας των μεγάλων διαφορών των μελετώμενων πληθυσμών ασθενών. Οι Baran και Hutchinson[2] σε 78 νοσοκομειακούς ασθενείς με Na^+<128 mEq/L αναφέρουν συνολική θνητότητα 46% σε χρονικό διάστημα 3 μηνών παρακολούθησης. Το πολύ υψηλό ποσοστό ίσως οφείλεται στη σοβαρή συνολικά υπονατριαιμία και στο υψηλό ποσοστό νευρολογικών συμπτωμάτων (46%) από την υπονατριαιμία ή από άλλα αίτια. Κατά τους Anderson και συν.[4] οι ασθενείς με Na^+<130 mEq/L είχαν 60 φορές αυξημένη θνητότητα, ενώ οι Tierney και συν.[7] για τον ίδιο πληθυσμό υπολογίζουν 7 φορές αυξημένη θνητότητα. Σε μία μεγάλη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κατά το 2004-2005[8] η υπονατριαιμία εισόδου (<135 mEq/L) ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ενδονοσοκομειακή θνητότητα (+55%), εισαγωγή σε ΜΕΘ (+64%) και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (+68%).

3. Υπονατριαιμία σε ειδικές κατηγορίες ασθενών

3.1. Μετεγχειρητική υπονατριαιμία

Οι Chung και συν.[9] μελέτησαν προοπτικά πάνω από 1.000 ασθενείς σε χρονική περίοδο 96 ημερών και ανέφεραν ποσοστό μετεγχειρητικής υπονατριαιμίας (<130 mEq/L) 4,4% την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα. Οι μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων, τα καρδιακά, τα γαστρεντερολογικά και τα χειρουργεία τραύματος είχαν κατά σειρά τη μεγαλύτερη συχνότητα υπονατριαιμίας. Σημαντικό εύρημα ήταν ότι το 94% των ασθενών λάμβανε υπότονα υγρά κατά την έναρξη της διαταραχής. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, επίσης αναφέρεται μετεγχειρητική υπονατριαιμία, ορισμένες φορές με σημαντικές νευρολογικές διαταραχές και θάνατο[10,11]. Τα υπότονα υγρά την περιεγχειρητική περίοδο αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μετεγχειρητικής

υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας, ιδιαίτερα σε παιδιά και νέες γυναίκες[12].

3.2. Υπονατριαιμία στις ΜΕΘ

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του σε ΜΕΘ ένας στους 4 ασθενείς θα αναπτύξει υπονατριαιμία[13]. Μία μεγάλη αναδρομική μελέτη σε πάνω από 2.000 ασθενείς στη Γαλλία ανέδειξε 14% συχνότητα υπονατριαιμίας (Na^+<130 mEq/L) κατά την εισαγωγή σε ΜΕΘ[14]. Οι μισοί ασθενείς εκτιμήθηκαν ως νορμοογκαιμικοί, το 25% ως υπογκαιμικοί και το 25% ως υπερογκαιμικοί. Η θνητότητα ανήλθε στο 38% με σημαντικότερο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου την βαριά υπονατριαιμία (Na^+<125 mEq/L).

3.3. Υπονατριαιμία στα τμήματα επειγόντων

Οι Hsu και συν. σε ανασκόπηση των φακέλων 44.000 ασθενών σε τμήματα επειγόντων περιστατικών μέτρησαν συνολική συχνότητα υπονατριαιμίας (Na^+<130 mEq/L) 3%[15]. Παρόμοια συχνότητα (4%) βρέθηκε σε προοπτική μελέτη 2 μηνών σε 3.700 ασθενείς[16]. Αντίθετα με τους νοσοκομειακούς ασθενείς, όπου συνήθως υπάρχει φυσιολογικός ή αυξημένος συνολικός όγκος υγρών, εδώ το 65% των ασθενών ήταν υπογκαιμικοί, κυρίως από αίτια προερχόμενα από το γαστρεντερικό.

3.4. Υπονατριαιμία στους ηλικιωμένους

Ήδη από το 1973 είχε επισημανθεί η αυξημένη συχνότητα της διαταραχής σε άτομα άνω των 65 ετών[17]. Οι ασθενείς αυτοί έχουν όπως είναι αναμενόμενο αυξημένη συχνότητα νόσων ή λήψης φαρμάκων που σχετίζονται με υπονατριαιμία, ενώ παράλληλα η ικανότητα των νεφρών για αποβολή ελευθέρου ύδατος είναι μειωμένη. Οι Terzian και συν.[18] σε 4.000 ηλικιωμένους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους σε νοσοκομείο βρήκαν επιπολασμό (Na^+<130 mEq/L) 4%. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών αυτών ήταν 16%, ακριβώς 2πλάσια εκείνων με φυσιολογικό Na^+. Μία μελέτη 10 μηνών σε ηλικιωμένους με μόνιμη φιλοξενία σε ιδρύματα έδειξε ότι το 11% των ατόμων αυτών είχε σημαντική υπονατριαιμία (<130 mEq/L) και το 4,5% σοβαρή (<125 mEq/L)[19]. Η συνολική θνησιμότητα ήταν 2πλάσια του μέσου όρου.

3.5. Υπονατριαιμία από φάρμακα

Πολλά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία[20] αλλά η πλειοψηφία της σχετικής βιβλιογραφίας αφορά περιγραφή μεμονωμένων περιστατικών. Τα θειαζιδικά διουρητικά θεωρούνται το συχνότερο φαρμακευτικό αίτιο. Μία μελέτη 951 ασθενών υπό τέτοια αγωγή στη Μεγάλη Βρετανία ανέφερε συχνότητα 14% (Na^+<135 mEq/L)[21]. Οι ασθενείς άνω των 70 ετών είχαν 4πλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν τη διαταραχή. Οι θειαζίδες αναφέρονται και ως αίτιο μέτριας προς σοβαρή ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας (Na^+<125 mEq/L) στο 27% των περιπτώσεων[22]. Η διαταραχή συνήθως εμφανίζεται τις πρώτες 2 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής[23]. Σημειώνεται ότι τις παλαιότερες χρονικές περιόδους τα διουρητικά, ελλείψει των νεωτέρων κατηγοριών αντιυπερτασικών, ήταν η κύρια αγωγή για την υπέρταση και σε δόσεις πολύ μεγαλύτερες των σημερινών.

Μία άλλη φαρμακευτική κατηγορία που έχει μελετηθεί είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (ΕΑΕΣ). Σε 736 ασθενείς με απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης που ελάμβαναν ΕΑΕΣ (>75% φλουοξετίνη), η διαταραχή αναπτύχθηκε κατά μέσο όρο 13 ημέρες από την έναρξη της αγωγής[24]. Οι Wilkinson και συν. υπολογίζουν την ετήσια επίπτωση υπονατριαιμίας από φλουοξετίνη και παροξετίνη στο 6,3‰ και 3,5‰ αντίστοιχα[25]. Στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου ήταν η μεγάλη ηλικία και η μικρή μάζα σώματος. Η πολυφαρμακία που συχνά παρατηρείται σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με ψυχικά νοσήματα αναγνωρίζεται συχνά ως αίτιο σοβαρών ηλεκτρολυτικών διαταραχών, συχνά με μοιραίες συνέπειες[26,27].

3.6. Υπονατριαιμία από άσκηση

Η υπονατριαιμία σε αθλήματα αντοχής οφείλεται στην κατανάλωση υπότονων υγρών σε δυσανάλογα μεγάλη ποσότητα σε σχέση με τις νεφρικές και τις άδηλες απώλειες, καθώς και στην αδυναμία μέγιστης καταστολής της αντιδιουρητικής ορμόνης[28]. Σε μία προοπτική μελέτη 488 δρομέων στο Μαραθώνιο της Βοστώνης το 2002 βρέθηκε υπονατριαιμία στο 13% των αθλητών, ενώ το 0,6% είχε σοβαρή διαταραχή (<120 mEq/L)[29]. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου ήταν η αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια του αγώνα, αγώνας άνω των 4 ωρών και δείκτης μάζας σώματος κάτω από 20. Έχουν

αναφερθεί πολλά περιστατικά συμπτωματικής υπονατριαιμίας (πονοκέφαλος, ναυτία, έμετοι, αλλά και σοβαρότερες νευρολογικές διαταραχές, όπως σπασμοί, κώμα ακόμα και θάνατος)[30,31].

3.7. Υπονατριαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια

Αρκετές νευροορμονικές διαταραχές που εμφανίζονται στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και του συμπαθητικού, απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης) καθώς και η χρήση διουρητικών, επηρεάζουν την ικανότητα νεφρικής αποβολής ύδατος[32]. Οι μελέτες που έχουν αναδείξει τη μεγάλη συχνότητα και την προγνωστική αξία της υπονατριαιμίας στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα είναι πάρα πολλές. Ενδεικτικά αναφέρεται η ανάλυση ενός μη επιλεγμένου δείγματος 47.000 νοσηλευόμενων από 259 κέντρα (μελέτη OPTIMIZE-HF)[33]. Η υπονατριαιμία εισόδου ήταν 20% και ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας ενδονοσοκομειακής θνητότητας (6% έναντι 3%), εξωνοσοκομειακής θνητότητας για τους πρώτους 3 μήνες μετά το εξιτήριο (12% έναντι 7%) και διάρκειας νοσηλείας (6,4 έναντι 5,5 ημερών). Επιπλέον υπήρχε αυξημένη συχνότητα μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, αιμοκάθαρσης και χρήσης συσκευών υποβοήθησης της καρδιακής λειτουργίας. Εντυπωσιακά είναι και τα αποτελέσματα μιας ανάλυσης 430 ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, όπου διαπιστώθηκε ότι το 69% των ασθενών με υπονατριαιμία στην εισαγωγή, είχε επίσης τη διαταραχή και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο[34]. Υπολογίστηκε πως κάθε μείωση του Na^+ κατά 3 mEq/L συνεπάγεται 23% αύξηση της θνητότητας το επόμενο εξάμηνο.

3.8. Υπονατριαιμία και κίρρωση

Πολλοί νευροορμονικοί μηχανισμοί, όπως και στην καρδιακή ανεπάρκεια, εμποδίζουν την αποβολή ελευθέρου ύδατος στους κιρρωτικούς ασθενείς. Μία εξάμηνη προοπτική μελέτη από την Ισπανία αναφέρει 35% συχνότητα υπονατριαιμίας σε ασθενείς νοσηλευόμενους εξαιτίας επιπλοκών της κίρρωσης[35]. Εξαιρώντας συμπαρομαρτούντα αίτια, όπως λοίμωξη ή υπογκαιμία, οι ασθενείς με «αυτόματη» υπονατριαιμία είχαν θνητότητα 93% έναντι 25% τις επόμενες 141 ημέρες. Οι υπονατριαιμικοί κιρρωτικοί

έχουν αυξημένη συχνότητα επιπλοκών όπως μη σοβαρό ασκίτη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ηπατονεφρικό σύνδρομο και αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα[36]. Οι Dawwas και συν. αξιολογώντας την επίδραση της υπονατριαιμίας στη μεταμόσχευση ήπατος σε πάνω από 5.000 ασθενείς αναφέρουν αύξηση 55% της θνητότητας το πρώτο τρίμηνο μετά τη μεταμόσχευση[37].

3.9. Υπονατριαιμία και πνευμονία

Η πνευμονία αποτελεί κλασικό αίτιο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης και η συχνότητα εμφάνισής της είναι μεγάλη. Σε 340 νοσηλευόμενους ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας, το 28% είχε υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή, ενώ ένα επιπλέον 11% ανέπτυξε τη διαταραχή εντός του νοσοκομείου[38]. Οι ασθενείς αυτοί είχαν σοβαρότερη νόσο με μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και θνητότητα. Σε άλλη μελέτη οι υπονατριαιμικοί ασθενείς εμφάνισαν 58% αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής σε ΜΕΘ, 75% αύξηση μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και 30% αύξηση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας[39].

3.10. Υπονατριαιμία και HIV

Η υπογκαιμία εξαιτίας γαστρεντερικών απωλειών και η απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης είναι οι δύο πιθανότεροι μηχανισμοί υπονατριαιμίας στο σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας[1]. Σε μία 3μηνη προοπτική μελέτη 259 νοσηλειών 167 ασθενών, η συνολική εμφάνιση υπονατριαιμίας ήταν 38% (22% στην εισαγωγή)[40]. Οι επιπτώσεις ήταν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (17 έναντι 9 ημερών) και αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (37% έναντι 20%).

4. Το οικονομικό κόστος της υπονατριαιμίας

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σε σχέση με το ακριβές κόστος της υπονατριαιμίας στις υπηρεσίες υγείας. Οι κυριότεροι λόγοι αναδεικνύονται ήδη από τις μελέτες που προαναφέρθηκαν, όπου δεν υπάρχει ενιαίος ορισμός της διαταραχής, ενώ συχνά δεν ανιχνεύεται ή υποεκτιμάται. Στον ανεπτυγμένο κόσμο (κυρίως στις ΗΠΑ), έχει επικρατήσει στην μηχανοργάνωση των υπηρεσιών υγείας το Διεθνές Σύστημα Ταξινόμησης των Νοσημάτων

(International Classification of Diseases – ICD). Το σύστημα αυτό παρέχει μία ακριβή καταγραφή των διαγνώσεων και επιτρέπει το σωστό σχεδιασμό των υγειονομικών πόρων, αλλά σε σχέση με την υπονατριαιμία χαρακτηρίζεται από πολύ μικρή ευαισθησία[41,42]. Μόνο το ένα τρίτο των ασθενών με υπονατριαιμία καταχωρείται με αντίστοιχη διάγνωση και οι υπόλοιποι με άλλες διαγνώσεις. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει σαφώς και την έλλειψη ευαισθησίας των κλινικών γιατρών.

Δύο είναι οι μελέτες που αφορούν αποκλειστικά στο κόστος της υπονατριαιμίας. Στην πρώτη, το 2006, οι Boscoe και συν. χρησιμοποίησαν μία δημόσια βάση νοσοκομειακών δεδομένων σε συνδυασμό με δημοσιευμένες μελέτες και γνώμες ειδικών[43]. Υπολόγισαν (με 2 διαφορετικά σενάρια) την ετήσια επίπτωση υπονατριαιμίας στις ΗΠΑ μεταξύ 3,2 και 6,1 εκατομμυρίων ασθενών, δηλαδή περίπου το 1-2% του πληθυσμού. Από τους ασθενείς αυτούς το 75-80% έχει χρόνια ασυμπτωματική υπονατριαιμία, 15-20% χρόνια συμπτωματική, 4% οξεία ασυμπτωματική και 1% οξεία συμπτωματική. Η αρχική αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας γίνεται στο 55-63% εντός νοσοκομείου, 25% στα τμήματα επειγόντων περιστατικών και στο 13-20% εξωνοσοκομειακά. Το άμεσο ετήσιο κόστος στις ΗΠΑ υπολογίστηκε μεταξύ 1,6 και 3,6 δις δολλάρια (1,1-2,5 δις δολλάρια για τα νοσοκομεία). Ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι μόνο το 1/5 του συνολικού νοσοκομειακού κόστους αφορά περιστατικά που εισάγονται με κύρια διάγνωση την υπονατριαιμία, ενώ τα 4/5 αφορούν ασθενείς με άλλες διαγνώσεις αλλά με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας εξαιτίας της υπονατριαιμίας. Η παρακολούθηση των ασθενών μετά το εξιτήριο κοστίζει 263-693 εκατ. δολλάρια.

Η δεύτερη μελέτη, του 2008, επικεντρώθηκε στο ετήσιο *ατομικό* κόστος της υπονατριαιμίας και υπολογίσθηκε σε 11.078 δολλάρια στους 6 μήνες και 19.215 δολλάρια στο έτος[44]. Πάνω από το μισό κόστος, όπως αναμένεται, αφορούσε νοσηλεία. Χρησιμοποιήθηκε μία ανώνυμη βάση δεδομένων ασφαλιστικής εταιρείας και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα συνολικού κόστους για τον πληθυσμό.

5. Βιβλιογραφία

1. Upadhyay A, Jaber B, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med 2006; 119(Suppl 1): S30-S35.

2. Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. Clin Nephrol 1984; 22: 72-76.

3. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. Science 1981; 211: 1068-1070.

4. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med 1985; 102: 164-168.

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

6. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. Clin Chim Acta 2003; 337: 169-172.

7. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. J Gen Intern Med 1986; 1 380-385.

8. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. Curr Med Res Opin 2008; 24: 1601-1608.

9. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Postoperative hyponatremia; A prospective study. Arch Intern Med 1986; 146: 333-336.

10. Walker MR, Fuhr PG, Koyle MA. Fatal hyponatremia in a 7-year-old girl with cloacal exstrophy after cystoscopy for a bladder stone. J Pediatr Urol 2008; 4: 231-233.

11. Moritz MLAJ. Risk factors for death or neurologic impairment from hyponatremic encephalopathy in children in the new millennium. J Am Soc Nephrol 2006; 17: p. 38A.

12. Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia-why are hypotonic parenteral fluids still being used? Nat Clin Pract Nephrol 2007; 3: 374-382.

13. DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. Clin Nephrol 1990;

34: 163-166.

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

15. Hsu YJ, Chiu JS, Lu KC, Chau T, Lin SH. Biochemical and etiological characteristics of acute hyponatremia in the emergency department. J Emerg Med 2005; 29: 369-374.

16. Lee CT, Guo HR, Chen JB. Hyponatremia in the emergency department. Am J Emerg Med 2000; 18: 264-268.

17. Caird FI, Andrews GR, Kennedy RD. Effect of posture on blood pressure in the elderly. Br Heart J 1973; 35: 527-530.

18. Terzian C, Frye EB, Piotrowski ZH. Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. J Gen Intern Med 1994; 9: 89-91.

19. Sunderam SG, Mankikar GD. Hyponatraemia in the elderly. Age Ageing 1983; 12: 77-.

20. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008; 52: 144-153.

21. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. Br J Clin Pharmacol 2006; 61: 87-95.

22. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. QJM 2006; 99: 505-511.

23. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. Chest 1993; 103: 601-606.

24. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. CMAJ 1996; 155: 519-527.

25. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 211-217.

26. Ruiz Gines MA, Garcia Garcia S, Ruiz Gines JA, Tze Kiong E, Fernandez Rodriguez E. Symptomatic secondary hyponatraemia due to combined treatment anticonvulsant and antidepressant: risk of sudden death in epilepsy? Ann Med Intern 2007; 24: 335-338.

27. Vucicevic Z, Degoricija V, Alfirevic Z, Vukicevic-Badouin D. Fatal hyponatremia and other metabolic disturbances associated with psychotropic drug polypharmacy. Int J Clin Pharmacol Ther 2007; 45: 289-292.

28. Hew-Butler T, Jordaan E, Stuempfle KJ, et al. Osmotic and nonosmotic regulation of arginine vasopressin during prolonged endurance exercise. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2072-2078.

29. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. N Engl J Med 2005; 352: 1550-1556.

30. Ayus JC, Varon J, Arieff AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. Ann Intern Med 2000; 132: 711-714.

31. Clark JM, Gennari FJ. Encephalopathy due to severe hyponatremia in an ultramarathon runner. West J Med 1993; 159: 188-189.

32. Oren RM. Hyponatremia in congestive heart failure. Am J Cardiol 2005; 95: 2B-B7.

33. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. Eur Heart J 2007; 28: 980-988.

34. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. Arch Intern Med 2007; 167: 1998-2005.

35. Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. Arch Intern Med 2002; 162: 323-328.

36. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. Hepatology 2006; 44: 1535-1542.

37. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. Liver Transpl 2007; 13: 1115-1124.

38. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. Am J Nephrol 2007; 27: 184-190.

39. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med 2008; 8: 16.

40. Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. Am J Med 1993; 94:169-174.

41. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Validity of hospital discharge International Classification of Diseases (ICD) codes for identifying patients with hyponatremia. J Clin Epidemiol 2003; 56: 530-535.

42. Shea AM, Curtis LH, Szczech LA, Schulman KA. Sensitivity of International Classification of Diseases codes for hyponatremia among commercially insured outpatients in the United States. BMC Nephrol 2008; 9: 5.

43. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. Cost Eff Resour Alloc 2006; 4: 10.

44. Shea AM, Hammill BG, Curtis LH, Szczech LA, Schulman KA. Medical costs of abnormal serum sodium levels. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 764-770.

Ερωτήσεις

1. Η σοβαρή ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία:

α) Είναι σχεδόν πάντοτε ιατρογενής;

β) Εμφανίζεται συνήθως με την εισαγωγή του ασθενούς;

γ) Εμφανίζεται συνήθως κατά την πορεία της νοσηλείας;

δ) Στις μισές περιπτώσεις υπάρχει στην εισαγωγή και στις άλλες μισές εμφανίζεται στην πορεία της νοσηλείας;

2. Ποιά είναι η κύρια διαφορά της υπονατριαιμίας των ασθενών στα τμήματα επειγόντων περιστατικών σε σχέση μ' εκείνη των υπολοίπων νοσηλευομένων;

α) Έχει χειρότερη πρόγνωση;

β) Αφορά σε νεότερους σε ηλικία

γ) Είναι συχνότερα υπογκαιμική;

δ) Οφείλεται κυρίως σε διουρητικά;

3. Ποιό είναι το συχνότερο φαρμακευτικό αίτιο υπονατριαιμίας;

α) Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης;

β) Τα διουρητικά της αγκύλης;
γ) Τα θειαζιδικά διουρητικά;
δ) Τα αντικαταθλιπτικά και τα διουρητικά ευθύνονται σε παρόμοιο βαθμό;

4. Ποιά από τις παρακάτω συχνότητες πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει καλύτερα την ετήσια επίπτωση υπονατριαιμίας στο γενικό πληθυσμό;
α) 1,5%;
β) 0,05%;
γ) 5%;
δ) 0,3%;

Απαντήσεις

1. δ
2. γ
3. γ
4. α

Η υπονατριαιμία στο νοσοκομειακό ασθενή (Συχνότητα - Αίτια)

Κυρικλίδου Παρθένα
Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογίας
Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Κύρια σημεία

- Ως υπονατριαιμία ορίζεται η πτώση της συγκέντρωσης του Na^+ του ορού σε επίπεδα χαμηλότερα από 135 mEq/L και μπορεί να συμβεί με χαμηλή, φυσιολογική ή υψηλή τονικότητα πλάσματος

- Η υπονατριαιμία αποτελεί διαταραχή κυρίως του ισοζυγίου του H_2O

- Η τονικότητα του πλάσματος ή δραστική ωσμωτικότητα καθορίζεται από το άθροισμα όλων των σωματιδίων που είναι παρόντα στο πλάσμα και είναι σε θέση να επηρεάσουν τον όγκο του κυττάρου. Οι διαλυμένες ουσίες που διαπερνούν ελεύθερα τις κυτταρικές μεμβράνες αν και συμβάλλουν στην ωσμωτικότητα ενός διαλύματος, δεν έχουν καμιά επίδραση στην τονικότητα επειδή δεν επηρεάζουν ούτε την ογκωτική κλίση εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών, ούτε προκαλούν μεταβολές του κυτταρικού όγκου

- Το Na^+ αποτελεί παράδειγμα διαλυμένης ουσίας που δεν διαπερνά τις μεμβράνες και επηρεάζει, τόσο την ωσμωτικότητα, όσο και την τονικότητα

- Η ύπαρξη υπονατριαιμίας όταν συνοδεύεται από φυσιολογική ωσμωτικότητα δεν προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις (ψευδοϋπονατριαιμία)

- Η υπονατριαιμία αναφέρεται στο 15-30% των νοσηλευόμενων ασθενών με τον επιπολασμό της να αυξάνει με την ηλικία και σχετίζεται με αύξηση της θνησιμότητας

- Τα αίτια υπονατριαιμίας κατατάσσονται, είτε ως διαταραχές της ωσμωτικότητας, είτε σύμφωνα με την κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου

Εισαγωγή

Ως υπονατριαιμία ορίζεται η πτώση της συγκέντρωσης του Na^+ του ορού σε επίπεδα χαμηλότερα από 135 mEq/L. Είναι σημαντικό να γίνει ξεκάθαρο από την αρχή ότι η υπονατριαιμία αποτελεί διαταραχή κυρίως του ισοζυγίου του H_2O (υπερβολική πρόσληψη ή μειωμένη αποβολή).

Η τονικότητα του πλάσματος καθορίζεται από το άθροισμα του συνό-

λου των σωματιδίων που είναι παρόντα στο πλάσμα και είναι σε θέση να επηρεάσουν τον όγκο του κυττάρου. Οι διαλυμένες ουσίες που διαπερνούν ελεύθερα τις κυτταρικές μεμβράνες αν και συμβάλλουν στην ωσμωτικότητα ενός διαλύματος, δεν έχουν καμιά επίδραση στην τονικότητα επειδή δεν επηρεάζουν, ούτε την ογκωτική κλίση εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών, ούτε προκαλούν μεταβολές του κυτταρικού όγκου. Το Na^+ αποτελεί παράδειγμα μη διαπερατής διαλυμένης ουσίας που επηρεάζει, τόσο την ωσμωτικότητα, όσο και την τονικότητα.

Η υπονατριαιμία αποτελεί συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους νοσοκομειακούς ασθενείς σε ποσοστό που μπορεί να φτάσει το 15-30% των νοσηλευόμενων ασθενών με τον επιπολασμό της να αυξάνει με την ηλικία και σχετίζεται με αύξηση της θνησιμότητας. Η υπονατριαιμία μπορεί να συμβεί με χαμηλή, φυσιολογική ή υψηλή ωσμωτικότητα πλάσματος.

Υπερωσμωτική υπονατριαιμία: Οι υπονατριαιμικοί ασθενείς μπορεί να έχουν υψηλή ωσμωτικότητα πλάσματος (μεγαλύτερη από 290 mOsm/kg H_2O), εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης ωσμωτικά δραστικών διαλυμένων ουσιών στον εξωκυττάριο χώρο. Δημιουργείται έτσι ωσμωτική κλίση που οδηγεί το H_2O από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο δημιουργώντας χαμηλότερη συγκέντρωση Na^+. Η υπεργλυκαιμία είναι η συχνότερη αιτία αυτού του τύπου της υπονατριαιμίας. Σ' αυτή την περίπτωση το περιεχόμενο Na^+ υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψη έναν παράγοντα διόρθωσης. Ποσοτικά, η μετρούμενη συγκέντρωση του Na^+ του πλάσματος μειώνεται περίπου 1,6 mEq/L για κάθε 100 mg/dl αύξησης της συγκέντρωσης της γλυκόζης του πλάσματος. Η υπεργλυκαιμία υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 15% των υπονατριαιμιών σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Η κατακράτηση υπερτονικής μαννιτόλης που παρατηρείται στους ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει το ίδιο αποτέλεσμα. Και στις δύο περιπτώσεις η υπερτονικότητα που προκύπτει μπορεί να επιβαρυνθεί όταν συνοδεύεται από ωσμωτική διούρηση.

Ισοωσμωτική υπονατριαιμία: Υπονατριαιμία με φυσιολογική ωσμωτικότητα πλάσματος (275-290 mOsm/kg H_2O) παρατηρείται, είτε ως αποτέλεσμα ψευδοϋπονατριαιμίας, είτε κατά τη διάρκεια διουρηθρικής εκτομής του προστάτη. Η ψευδοϋπονατριαιμία, ένα εργαστηριακό artifact, συμβαίνει σε καταστάσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας ή παραπρωτεϊναιμίας (λ.χ. πολλαπλό μυέλωμα). Επειδή ένας μεγάλος αριθμός μη ιοντικών μορίων, όπως

τα λιπίδια και οι πρωτεΐνες, καταλαμβάνουν μεγαλύτερο τμήμα του ορού, υπάρχει μία αντίστοιχη ελάττωση του συνολικού περιεχομένου Na^+ ανά όγκο ορού. Αυτό το εργαστηριακό artifact, παρατηρείται σήμερα σπανιότερα με τις σύγχρονες τεχνικές που χρησιμοποιούν ιοντοεπιλεκτικά ηλεκτρόδια. Κατά τη διάρκεια των διουρηθρικών εκτομών του προστάτη, οι ασθενείς μπορεί να απορροφήσουν μεγάλες ποσότητες υποωσμωτικών διαλυμάτων, όπως γλυκίνη και σορβιτόλη, με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί μείωση εξ αραιώσεως της συγκέντρωσης του Na^+ του πλάσματος. Οι ασθενείς αυτοί, ανάλογα με το υγρό που τους χορηγήθηκε διεγχειρητικά, εμφανίζουν φυσιολογική ή χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος. Η συχνότητα της υπονατριαιμίας στη διουρηθρική προστατεκτομή είναι περίπου 7%.

Υποωσμωτική υπονατριαιμία: Οι περισσότερες όμως περιπτώσεις υπονατριαιμίας σχετίζονται με χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος (μικρότερη από 275 mOsm/kg H_2O) και υποδηλώνει περίσσεια ελεύθερου ύδατος (υπονατριαιμία εξ αραιώσεως-dilutional), ενώ το συνολικό Na^+ του οργανισμού μπορεί να είναι μειωμένο, φυσιολογικό ή να έχει αυξηθεί. Η κατακράτηση H_2O συνήθως είναι ενδεικτική καταστάσεων με διαταραγμένη απέκκριση H_2O, ενώ λιγότερο συχνά προκαλείται από υπερβολική λήψη H_2O, με φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική ικανότητα νεφρικής απέκκρισης. Οι ασθενείς μπορεί να ταξινομηθούν ανάλογα με την κατάσταση όγκου που βρίσκονται (υπογκαιμία, ευ(-ισο)ογκαιμία ή υπερογκαιμία).

Υπογκαιμική υπονατριαιμία: Στους υπογκαιμικούς ασθενείς, η απώλεια άλατος υπερβαίνει την απώλεια του συνολικού σωματικού H_2O. Η ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου, προκαλεί δίψα και έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, που οδηγεί σε κατακράτηση και περίσσεια H_2O, συμβάλλοντας περαιτέρω στην υποωσμωτικότητα του ορού. Η συγκέντρωση του Na^+ των ούρων μπορεί να βοηθήσει στις διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Χαμηλή συγκέντρωση Na^+ ούρων (λιγότερο από 20 mEq/L) υποδηλώνει εξωνεφρικές απώλειες Na^+ και H_2O, επειδή οι νεφροί επαναρροφούν το Na^+ φυσιολογικά. Αιτίες αποτελούν γαστρεντερικές διαταραχές όπως έμετοι και διάρροιες, απώλεια αίματος, υπερβολική εφίδρωση (σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων), βαριά εγκαύματα, καθώς και κατακράτηση υγρών στον τρίτο χώρο, εξαιτίας εντερικής απόφραξης, περιτονίτιδας, παγκρεατίτιδας και μυϊκού τραυματισμού. Αντίθετα, υψηλή συγκέντρωση Na^+ ούρων (μεγαλύτερη από 20 mEq/L) υποδηλώνει νεφρικές απώλειες H_2O και Na^+.

Αυτές μπορεί να οφείλονται σε νεφροπάθειες με απώλεια άλατος (πολυκυστική νόσος των νεφρών, χρόνια πυελονεφρίτιδα), υποαλδοστερονισμό, κετονουρία, σε ωσμωτική διούρηση, στο εγκεφαλικό σύνδρομο απώλειας άλατος και στη χρήση διουρητικών. Η υπονατριαιμία από διουρητικά είναι συχνή αλλά μέτριας βαρύτητας. Από τις κατηγορίες διουρητικών, οι θειαζίδες αποτελούν τη συχνότερη αιτία υπονατριαιμίας και όχι τα διουρητικά της αγκύλης. Αυτή η διαφορά πιθανά να σχετίζεται με το μηχανισμό δράσης των δύο αυτών ομάδων διουρητικών και την διαφορετική επίδραση στη διαδικασία συμπύκνωσης των ούρων. Η υπονατριαιμία από θειαζίδες αφορά κυρίως ηλικιωμένα άτομα και μάλιστα γυναίκες (80%).

Ισογκαιμική υπονατριαιμία: Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια και ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσουν περιστασιακά ισογκαιμική υπονατριαιμία. Η συχνότερη αιτία ωστόσο είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Αποτελεί μάλιστα το συχνότερο αίτιο υπονατριαιμίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Ο όρος απρόσφορη προκύπτει από το ότι ενώ υπάρχει υπονατριαιμία και μείωση της ωσμωτικότητας του ορού και φυσιολογικά αναστέλλεται η έκκριση της ADH, οπότε αποβάλλονται μεγάλες ποσότητες ούρων με χαμηλή περιεκτικότητα σε Na^+, στην κατάσταση αυτή συνεχίζει να υπάρχει έκκριση ADH. Βαζοπρεσσίνη εκκρίνεται απρόσφορα από την οπίσθια υπόφυση ή κάποιο έκτοπο ιστό, με αποτέλεσμα μειωμένη απέκκριση ελεύθερου H_2O. Το σύνδρομο της SIADH αποτελεί συχνή διαταραχή και μπορεί να διαπιστωθεί σε ποικιλία διαφορετικών κλινικών καταστάσεων (κακοήθειες, αναπνευστικά νοσήματα, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, φάρμακα, μεταβολικά νοσήματα κ.ά).

Αντίθετα με τους ασθενείς με SIADH που απεκκρίνουν συμπυκνωμένα ούρα, οι ισογκαιμικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιαστούν με πολύ αραιά ούρα (λιγότερο από 100 mOsm/kg H_2O), όπως στην περίπτωση της ψυχογενούς πολυδιψίας, όταν το set-point της έκκρισης της ADH μετατοπιστεί σε άλλο επίπεδο - μετατόπιση του ωσμωστάτη (reset osmostat) - καθώς και στην ποτομανία μπύρας. Η ψυχογενής πολυδιψία συναντάται κυρίως στον ψυχιατρικό πληθυσμό και ειδικότερα στα άτομα με σχιζοφρένεια. Οι ασθενείς αυτοί καταναλώνουν πάνω από 15 L H_2O την ημέρα ξεπερνώντας την μέγιστη απεκκριτική ικανότητα ελεύθερου H_2O των νεφρών. Ως εκ τούτου προκαλείται υπονατριαιμία εξ αραιώσεως. Ο μετατοπισμένος ωσμωστάτης (reset osmostat) είναι μία χρόνια κατάσταση, στην οποία οι

ωσμοϋποδοχείς της βαζοπρεσσίνης έχουν χαμηλότερο ουδό για την έκκριση της ορμόνης, είναι δηλαδή περισσότερο ευαίσθητοι στη δράση της βαζοπρεσσίνης. Η κατάσταση αυτή έχει σχετιστεί με ασθενείς με τετραπληγία (εξαιτίας μείωσης του δραστικού αρτηριακού όγκου, εξαιτίας της λίμνασης του αίματος στα κάτω άκρα), ψύχωση, φυματίωση και χρόνιο υποσιτισμό. Η ποτομανία μπύρας είναι μία αποκλειστική επιπλοκή του χρόνιου αλκοολισμού. Οι αλκοολικοί που ήδη έχουν χαμηλά διαιτητικά αποθέματα Na^+ και θρεπτικών συστατικών, καταναλώνοντας μεγάλες ποσότητες μπύρας που περιέχει μικρές ποσότητες Na^+ και ελάχιστη τροφή, παράγουν πολύ αραιά ούρα σε μία προσπάθεια να διατηρήσουν το Na^+. Η κατανάλωση άνω των 4 L μπύρας την ημέρα, ξεπερνά την ικανότητα των νεφρών να διατηρήσουν την ισοωσμωτικότητα, με αποτέλεσμα κατακράτηση H_2O και υπονατριαιμία.

Υπερογκαιμική υπονατριαιμία: Η υπονατριαιμία στις περιπτώσεις που το συνολικό ύδωρ του σώματος έχει αυξηθεί, συμβαίνει στις οιδηματικές καταστάσεις όπως στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στην ηπατική κίρρωση, το νεφρωσικό σύνδρομο, τη νεφρική ανεπάρκεια (οξεία ή χρόνια) αλλά και στην εγκυμοσύνη. Τα νοσήματα αυτά παρουσιάζονται με υπερφόρτωση του συνολικού σωματικού όγκου υγρών και μειωμένο δραστικό αρτηριακό όγκο κυκλοφορούντος αίματος. Η μείωση του ενδαγγειακού χώρου αποτελεί το ερέθισμα για την έκκριση βαζοπρεσσίνης και τη δίψα. Η πρόσληψη και η κατακράτηση του H_2O υπερβαίνουν την πρόσληψη του Na^+, καταλήγοντας σε υπονατριαιμία εξ αραιώσεως. Ο βαθμός της υπονατριαιμίας είναι συνήθως ανάλογος της βαρύτητας της υποκείμενης νόσου.

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το συχνότερο αίτιο υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας. Στην καρδιακή ανεπάρκεια οι τασεοϋποδοχείς και οι υποδοχείς της αριστεράς κοιλίας αντιλαμβάνονται τον διαφορετικό όγκο παλμού και καρδιακής παροχής και ως αποτέλεσμα προκαλούν την έκκριση αγγειοσυσπαστικών ορμονών (αγγειοτενσίνη-ΙΙ, νορεπινεφρίνη) και ADH. Παρά όμως τη δράση των παραπάνω ορμονών έχουν μειωμένο δραστικό ενδαγγειακό όγκο εξαιτίας αδυναμίας της καρδιακής αντλίας. Επίπεδα Na^+ πλάσματος χαμηλότερα από 125 mEq/L υποδηλώνουν την ύπαρξη τελικού σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας.

Στο νεφρωσικό σύνδρομο η υπονατριαιμία είναι λιγότερο συχνή και οφείλεται, τόσο στην αύξηση των τριγλυκεριδίων, όσο και στη μείωση

του ενδαγγειακού όγκου εξαιτίας της υπογκαιμίας που προκαλείται από την υπολευκωματιναιμία και κατά συνέπεια της αύξησης της έκκρισης της ADH.

Στην προχωρημένου βαθμού κίρρωση του ήπατος πολύ συχνά οι ασθενείς εμφανίζονται με ασκίτη, οίδημα και υπερογκαιμική υπονατριαιμία. Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από χαμηλή αρτηριακή πίεση και μειωμένες περιφερικές αντιστάσεις. Επίσης, έχουν χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού και ψηλά επίπεδα ADH, ρενίνης, αλδοστερόνης και νορεπινεφρίνης σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα. Η υπονατριαιμία της κίρρωσης συνήθως δεν προκαλεί συμπτώματα, ακόμη και όταν το Na^+ του ορού είναι χαμηλότερο από 110 mEq/L.

Η προοδευτική εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) επιδεινώνει την αραιωτική ικανότητα των νεφρών, διότι πρέπει να αποβληθούν μεγαλύτερες ποσότητες διαλελυμένων ουσιών ανά νεφρώνα (ωσμωτική διούρηση). Βέβαια, οι νεφροί διατηρούν ακόμη και σε αρκετά προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια την ικανότητα να αποβάλουν το σύνολο από το προσλαμβανόμμενο Na^+ όταν δεν υπάρχει υπερβολική πρόσληψη νερού. Αντίθετα, όταν η τελευταία αυξηθεί πολύ προκαλείται υπερφόρτωση με H_2O και υπονατριαιμία.

Τελικά, οι συχνότερες αιτίες βαριάς υπονατριαιμίας στους ενήλικες είναι η θεραπεία με θειαζίδες, η μετεγχειρητική κατάσταση και οι άλλες αιτίες του συνδρόμου SIADH, η πολυδιψία στους ψυχιατρικούς ασθενείς και η διουρηθρική προστατεκτομή. Ενώ, η απώλεια υγρών από το γαστρεντερικό, η πρόσληψη υπότονων διαλυμάτων, η κατά λάθος πρόσληψη υπερβολικών ποσοτήτων νερού και οι πολλαπλοί υποκλυσμοί με νερό είναι οι κύριες αιτίες σοβαρής υπονατριαιμίας σε βρέφη και παιδιά.

Βιβλιογραφία

1. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342(21):1581-1589.

2. Κ. Μαυροματίδη. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. 2η έκδοση, Θεσσαλονίκη, University Studio Press; 2006.

3. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. Best Practice & Research 2003;17(4):471-503.

4. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte

disorders. 5th ed. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2001.

5. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. The American journal of medicine 2006;119(Suppl 1):S30-S35.

6. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematiapproach to laboratory diagnosis. Cmaj 2002;166(8):1056-1062.

7. Kumar S, Berl T. Sodium. Lancet1998;335(18):220-228.

8. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. Cmaj 2004;170(3):365-369.

9. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. The New England journal of medicine 1995;333(19):1260-1266.

Ερωτήσεις

1. Η ψευδοϋπονατριαιμία χαρακτηρίζεται από;

α) Χαμηλή ωσμωτικότητα ορού;

β) Υψηλή ωσμωτικότητα ορού;

γ) Φυσιολογική ωσμωτικότητα ορού;

δ) Όλα τα παραπάνω;

2. Ως υπονατριαιμία ορίζεται:

α) Η πτώση της συγκέντρωσης του Na^+ ορού σε επίπεδα χαμηλότερα από 135 mEq/L;

β) Η πτώση της συγκέντρωσης του Na^+ ορού σε επίπεδα χαμηλότερα από 136 mEq/L;

γ) Η πτώση της συγκέντρωσης του Na^+ ορού σε επίπεδα χαμηλότερα από 140 mEq/L;

δ) Η πτώση της συγκέντρωσης του Na^+ ορού σε επίπεδα χαμηλότερα από 134 mEq/L;

3. Πιο από τα παρακάτω διουρητικά προκαλεί συνήθως υπονατριαιμία

α) Η φουρεσεμίδη;

β) Η σπιρονολακτόνη;

γ) Τα θειαζιδικά;

δ) Όλα τα παραπάνω;

4. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης προκαλούν:
α) Κακοήθειες;
β) Φάρμακα;
γ) Αναπνευστικά νοσήματα;
δ) Όλα τα παραπάνω;

5. Η υπονατριαιμία της κίρρωσης:
α) Δεν προκαλεί συνήθως συμπτωματολογία;
β) Προκαλεί βαριά συμπτωματολογία;
γ) Απαιτεί άμεση αντιμετώπιση;
δ) Κανένα από τα παραπάνω δεν είνια σωστό;

Απαντήσεις

1. γ
2. α
3. γ
4. δ
5. α

Υπονατριαιμία της άσκησης

Μιχαήλ Σπυρίδων
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών

Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία της άσκησης (ΥΝΑ) συμβαίνει σε αθλητές αγώνων αντοχής

- Ο σημαντικότερος παράγοντας κίνδυνου είναι η υπερκατανάλωση υπότονων υγρών κατά τη διάρκεια της άσκησης

- Η βαρύτητα της ΥΝΑ καθορίζεται από την απουσία ή την παρουσία νευρολογικών εκδηλώσεων

- Η ΥΝΑ είναι συχνότερη σε ακραία αθλήματα αντοχής διάρκειας μεγαλύτερης των 24 ωρών

- Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δίδεται στην πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση με την κατάλληλη εκπαίδευση όλων των συμμετεχόντων

- Η αντιμετώπιση της συμπτωματικής ΥΝΑ δε διαφέρει από αυτή της οξείας υπονατριαιμίας

1. Εισαγωγή

Βαριά και δυνητικά θανατηφόρος υπονατριαιμία μπορεί να συμβεί σε αθλητές που συμμετέχουν σε αγώνες αντοχής, όπως ο μαραθώνιος (42,2 km), το τρίαθλο (3,8 km κολύμβηση, 180 km ποδηλασία και 42,2 km τρέξιμο) και το βάδισμα μεγάλων αποστάσεων (100 km). Η υπονατριαιμία αναφέρεται ως μία από τις συχνότερες ιατρικές επιπλοκές σε βαδιστές μεγάλων αποστάσεων και αποτελεί σημαντική αιτία θανατηφόρων συμβαμάτων[1].

Η υπονατριαιμία της άσκησης (ΥΝΑ) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1981 στο Ντουρμάν της Ν. Αφρικής και ακολούθως το 1985 σε 4 αθλητές, που συμμετείχαν σε αγώνες δρόμων αντοχής διάρκειας μεγαλύτερης των 7 ωρών[2]. Πριν το 1981 οι αθλητές καθοδηγούνταν να αποφεύγουν, κατά τη διάρκεια της άσκησης, τη λήψη υγρών με συνέπεια αρκετοί απ' αυτούς να αναπτύσσουν αφυδάτωση και υπερνατριαιμία. Έκτοτε και εξαιτίας αυτών των επιπλοκών οι οδηγίες προς τους αθλητές ήταν να καταναλώνουν, κατά τη διάρκεια της άσκησης, όσα περισσότερα υγρά μπορούσαν και μάλιστα με ρυθμό πρόσληψης μεγαλύτερο ακόμη και των 1.500 ml/ώρα[3] με αποτέλεσμα η επίπτωση της ΥΝΑ να αυξάνεται, ιδιαίτερα στις ΗΠΑ[4].

2. Ορισμός της ΥΝΑ

ΥΝΑ είναι η εμφάνιση υπονατριαιμίας κατά τη διάρκεια ή σε διάστημα 24 ωρών μετά τη διακοπή (τέλος) παρατεταμένης φυσικής άσκησης και ορίζεται από συγκέντρωση Na^+ ορού ή πλάσματος κατώτερη των φυσιολογικών ορίων αναφοράς του εργαστηρίου που εκτελεί τη μέτρηση. Για τα περισσότερα εργαστήρια το κατώτερο φυσιολογικό όριο της συγκέντρωσης του Na^+ είναι 135 mmol/L[5].

3. Ταξινόμηση της ΥΝΑ με κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια

Η ΥΝΑ θα πρέπει να ταξινομείται βάσει κλινικών κριτηρίων, όπως κάθε οξεία υπονατριαιμία. Έτσι, η απουσία ή παρουσία νευρολογικών εκδηλώσεων καθορίζει τη βαρύτητά της. Γενικά, όσο χαμηλότερη είναι η συγκέντρωση Na^+ του ορού, τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα και τα σημεία της ΥΝΑ, παρά το γεγονός ότι υπάρχει μεγάλη ατομική μεταβλητότητα και η αριθμητική τιμή της συγκέντρωσης του Na^+ δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της βαρύτητας της υπονατριαιμίας[6].

Δυσχέρεια στην αναπνοή, ναυτία, έμετοι και κεφαλαλγία αποτελούν πρώιμες κλινικές εκδηλώσεις της ΥΝΑ, που όμως δεν είναι ειδικές και μπορούν να εμφανιστούν μετά από παρατεταμένη άσκηση επί απουσίας υπονατριαιμίας[7]. Συμπτώματα και σημεία υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας, όπως διαταραχές στη διανοητική λειτουργία (σύγχυση, διαταραχές προσανατολισμού, ανησυχία, παραλήρημα), σπασμοί, δύσπνοια (πνευμονικό οίδημα), βραδύνοια, κώμα και θάνατος μπορεί να αναπτυχθούν ως αποτέλεσμα εγκεφαλικού οιδήματος, καθώς η υπονατριαιμία επιδεινώνεται. Η παρουσία οποιουδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα αποτελεί απόλυτη ένδειξη για τον προσδιορισμό του Na^+ του ορού[8].

Γενικά υπονατριαιμία με [Na^+] ορού μεταξύ 130-134 mmol/L είναι σχετικά ασυμπτωματική, παρά το γεγονός ότι έχουν αναφερθεί εξαιρέσεις[9]. Συμπτωματική υπονατριαιμία μπορεί να συμβεί εάν η συγκέντρωση του Na^+ μειωθεί κατά 7-10% μέσα σε 24 ώρες. Για παράδειγμα μεταβολή του Na^+ από 142 mmol/L πριν την έναρξη της άσκησης στα 132 mmol/L μετά την άσκηση, μπορεί να συνοδευτεί από βαριές κλινικές εκδηλώσεις, μολονότι η απόλυτη τιμή των 132 mmol/L είναι φαινομενικά αθώα[10].

4. Επίπτωση της ΥΝΑ

Πριν λίγα έτη η ΥΝΑ εθεωρείτο ασυνήθης και η επίπτωσή της ήταν άγνωστη. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι αθλητές αγώνων αντοχής αναπτύσσουν όχι σπάνια υπονατριαιμία στο τέλος της άσκησης, συνήθως χωρίς εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα[11,12,13]. Η επίπτωση της ΥΝΑ ποικίλλει ευρέως, από 0-18% σε μαραθώνιους και αγώνες τριάθλου[14,15] μέχρι 51% σε ορειβάτες που διήνυσαν απόσταση 161 km, γεγονός που δείχνει ότι η ΥΝΑ μπορεί να είναι συχνότερη σε ακραία αθλήματα αντοχής, διάρκειας μεγαλύτερης των 24 ωρών[16]. Σε μία προοπτική μελέτη συμπεριλήφθησαν 766 μαραθωνοδρόμοι πριν την εκκίνηση και μεταξύ των 511 που τερμάτισαν λήφθηκε δείγμα αίματος από τους 488. Απ' αυτούς 13% είχαν υπονατριαιμία ($[Na^+]<135$ mmol/L), ενώ 3 (0,6%) αθλητές εμφάνισαν βαριά υπονατριαιμία ($[Na^+]<120$ mmol/L). Εάν στη μελέτη είχαν συμπεριληφθεί και οι 15.000 αθλητές που τερμάτισαν τον αγώνα τότε οι 1.900 από αυτούς θα εμφάνιζαν κάποιου βαθμού υπονατριαιμία και οι 90 θα είχαν βαριά υπονατριαιμία[13]. Μία ανασκόπηση αναφορών με 2135 αθλητές αγώνων αντοχής, στους οποίους ήταν διαθέσιμες οι μεταβολές του Na^+ του ορού και του σωματικού βάρους, έδειξε ότι το 6% των αθλητών είχε, στο τέλος της άσκησης, $[Na^+]$ μεταξύ 129-135 mmol/L και το 1% χαμηλότερη των 129 mmol/L. Επιπρόσθετα το 13% των αθλητών εμφάνισε υπερνατριαιμία ($[Na^+]>145$ mmol/L) ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς πρόσληψης υγρών[7]. Αρκετές άλλες μελέτες έχουν δείξει ποσοστά υπονατριαιμίας μέχρι και 29%[1].

Η ακριβής επίπτωση της θνητότητας της ΥΝΑ δεν είναι γνωστή, αλλά φαίνεται ότι είναι χαμηλή. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί 8 θάνατοι[1].

5. Παράγοντες κινδύνου

Η παρουσία ενός παράγοντα κινδύνου σημαίνει συσχέτιση με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΥΝΑ, αλλά όχι αναγκαστικά την αιτία. Είναι πιθανό ότι οι παράγοντες κινδύνου αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μην έχουν ανεξάρτητη συσχέτιση με την ΥΝΑ.

Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν αναγνωριστεί[8] σχετίζονται, είτε με τον αθλητή, είτε με το είδος της άσκησης (άθλημα). Στην πρώτη κατηγορία

περιλαμβάνονται η υπερβολική κατανάλωση υγρών, η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της άσκησης, το χαμηλό σωματικό βάρος, το γυναικείο φύλο, η υπερυδάτωση πριν την άσκηση, ο αργός ρυθμός τρεξίματος (σχετιζόμενος με μεγαλύτερης διάρκειας άσκηση), η μικρή εμπειρία του αθλητή και η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Στη δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται η διάρκεια της άσκησης (>4 ώρες), η μεγάλη διαθεσιμότητα υγρών κατά τη διάρκεια της άσκησης και η υψηλή ή πολύ χαμηλή θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Ο σημαντικότερος απ' όλους αυτούς τους παράγοντες φαίνεται ότι είναι η υπερβολική κατανάλωση υγρών (υπερυδάτωση) κατά τη διάρκεια της άσκησης[17]. Η χρονολογική μεταβολή της επίπτωσης της ΥΝΑ δείχνει τον πρωταρχικό ρόλο του παράγοντα αυτού. Πριν το 1981 οι αθλητές ενθαρρύνονταν να προσλαμβάνουν πολλά υγρά κατά τη διάρκεια της άσκησης, για να αποφύγουν την αφυδάτωση[3,17]. Όταν περιγράφηκαν τα πρώτα περιστατικά ΥΝΑ στη Ν. Αφρική και τη Ν. Ζηλανδία το 1985, συστήθηκε η αποφυγή υπερβολικής λήψης υγρών κατά τη διάρκεια των αγώνων αντοχής και αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της επίπτωσης της ΥΝΑ στις δύο αυτές χώρες[15]. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε στο στρατό των ΗΠΑ, όπου η πρόσληψη των υγρών περιορίστηκε κάτω από ένα ανώτατο όριο 1-1,5 L/ώρα[17]. Σε αγώνες μαραθωνίου έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης υγρών και επίπτωσης της ΥΝΑ. Πρόσληψη υγρών μεγαλύτερη των 3 L, σωματικό βάρος μεγαλύτερο στο τέλος του αγώνα σε σχέση μ' αυτό της έναρξης και αναφερόμενη από τους αθλητές μεγαλύτερη κατανάλωση νερού από τη συστηθείσα είναι παράγοντες που αποδείχτηκαν προγνωστικοί δείκτες για την ανάπτυξη ΥΝΑ[13]. Η σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της άσκησης φαίνεται ότι είναι ο σπουδαιότερος προγνωστικός δείκτης για την ανάπτυξη ΥΝΑ και σχετίζεται πολύ καλά με την αυξημένη πρόσληψη υγρών. Επίσης έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ αύξησης του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της άσκησης και υπονατριαιμίας. Το 73% των αθλητών με βαριά ΥΝΑ, είτε αύξησε, είτε διατήρησε το σωματικό βάρος σταθερό[16]. Ο Noakes και συν.[14] στη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη, που περιέλαβε 2.135 αθλητές αγώνων αντοχής, συσχέτισαν τις μεταβολές της [Na^+] με αυτές του σωματικού βάρους και συμπέραναν ότι αθλητές με αύξηση του σωματικού βάρους κατά 4% κατά τη διάρκεια της άσκησης είχαν πιθανότητα 45% να αναπτύξουν υπονατριαιμία. Όμως το 70% απ' αυτούς που αύξησαν το βάρος τους

δεν εμφάνισαν υπονατριαιμία, γεγονός που δείχνει ότι στην παθογένεια της ΥΝΑ εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το είδος των υγρών που καταναλώνονται (νερό έναντι διαφόρων διαλυμάτων που περιέχουν ηλεκτρολύτες) δεν έχει βρεθεί να σχετίζεται με την εμφάνιση ΥΝΑ. Αυτό προφανώς οφείλεται στην υποτονικότητα των περισσότερων από τα διαλύματα αυτά, στα οποία η [Na^+] είναι 18 mmol/L[18].

Το φύλο φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου με τις γυναίκες να εμφανίζουν συχνότερα υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια αγώνων αντοχής. Από τα 26 περιστατικά με ΥΝΑ στο μαραθώνιο του Σαν Ντιέγκο, τα 23 αφορούσαν σε γυναίκες[11], ενώ στο τρίαθλο της Ν. Ζηλανδίας το 1997 η συχνότητα της ΥΝΑ ήταν 3 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες[16]. Ο Almond και συν.[13] διαπίστωσαν, σε μαραθώνιο αγώνα της Βοστώνης, μεγαλύτερη συχνότητα ΥΝΑ στις γυναίκες. Όταν όμως τα αποτελέσματα προσαρμόστηκαν στο δείκτη μάζας σώματος, τη διάρκεια της άσκησης και τη μεταβολή του σωματικού βάρους, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, γεγονός που δείχνει ότι το μέγεθος του σώματος και η διάρκεια της άσκησης μπορεί να ευθύνονται για τη διαφορά. Άλλοι ερευνητές θεωρούν ότι οι γυναίκες καταναλώνουν περισσότερα υγρά κατά τη διάρκεια της άσκησης[19] και άλλοι ότι η υπεροχή των γυναικών μπορεί να οφείλεται στις ορμόνες του φύλου, καθώς τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη αναστέλλουν τη λειτουργία της Na^+-K^+-ATPάσης, η οποία φυσιολογικά παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά Na^+ από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης υπονατριαιμίας[20].

Άλλοι παράγοντες που έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση ΥΝΑ είναι ο συνολικός αριθμός των συμμετοχών του αθλητή σε αγώνες μαραθωνίου, ο ρυθμός προπόνησης και η διάρκεια της άσκησης[11,12,13]. Η συχνότητα της ΥΝΑ είναι μεγαλύτερη στους αθλητές με τις λιγότερες συνολικά συμμετοχές (μικρή εμπειρία), με ελλιπή προετοιμασία (προπόνηση) και με μεγαλύτερη διάρκεια άσκησης, ιδιαίτερα πάνω από 4 ώρες. Ο παρατεταμένος χρόνος άσκησης πιθανά να σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση νερού και απώλεια Na^+ με τον ιδρώτα. Ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος έχει επίσης αποδειχτεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου, ίσως ως αποτέλεσμα πρόσληψης μεγαλύτερων όγκων υγρών σε σχέση με το μέγεθος και το ολικό ύδωρ του σώματος[13].

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, που λαμβάνονται από το 50-60% των μαραθωνοδρόμων, αυξάνουν τη δράση της αντιδιουρητικής

ορμόνης (ADH) και μειώνουν τον GFR, ιδιαίτερα σε καταστάσεις υπογκαιμίας και συνεπώς μειώνουν την αραιωτική ικανότητα των νεφρών. Θεωρητικά μπορεί να συμμετέχουν σημαντικά στην εμφάνιση ΥΝΑ, γεγονός όμως που δεν έχει αποδειχτεί. Ενδεχομένως να αποτελούν επιβαρυντικό και όχι ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Άλλα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί ως συμμετέχοντες παράγοντες είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και τα θειαζιδικά διουρητικά[1].

6. Παθογένεια - Παθοφυσιολογία

Φυσιολογικά η ωσμωτικότητα του πλάσματος διατηρείται σταθερή σε στενά όρια με μεταβλητότητα που δεν υπερβαίνει το 1-2% διαμέσου 3 μηχανισμών, του αισθήματος της δίψας, των μεταβολών στην έκκριση της ADH και της συμπυκνωτικής και αραιωτικής λειτουργίας των νεφρών. Η ανάπτυξη υποτονικής υπονατριαιμίας αντανακλά, είτε διαταραχές αυτών των μηχανισμών, είτε πρόσληψη νερού σε ποσότητα που είναι αδύνατο να αποβληθεί.

6.1. Αυξημένη κατανάλωση νερού

Στην πλειονότητα των ασθενών με ΥΝΑ παρατηρείται αύξηση του ολικού ύδατος του οργανισμού σε σχέση με το ολικό εναλλάξιμο Na^+ του. Αυτό φαίνεται να οφείλεται σε πρόσληψη υπότονων υγρών σε ποσότητα μεγαλύτερη αυτής που αποβάλλεται με τον ιδρώτα, τα ούρα και τις άδηλες απώλειες. Σε 2.135 αθλητές αγώνων αντοχής, στο τέλος της άσκησης, βρέθηκε γραμμική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της [Na^+] του ορού και βαθμού της μεταβολής του σωματικού βάρους[14]. Η αύξηση του σωματικού βάρους οφείλεται σε κατανάλωση υγρών κατά τη διάρκεια της άσκησης, που μπορεί να προκαλείται, είτε από το αίσθημα της δίψας, είτε να είναι μία καθιερωμένη συνήθεια (συμπεριφορά). Παρά το γεγονός ότι σε ορισμένους αθλητές το αίσθημα της δίψας είναι υπερβολικό, το πιθανότερο είναι ότι η μεγάλη κατανάλωση υγρών κατά τη διάρκεια της άσκησης αντανακλά καθιερωμένη συμπεριφορά ως αποτέλεσμα οδηγιών προς αποφυγή αφυδάτωσης, καθώς επίσης και της εύκολης πρόσβασης σε υγρά από τους αθλητές, εξαιτίας της ευρείας διαθεσιμότητάς τους στο πεδίο των αγώνων[17,21]. Πράγματι η ΥΝΑ ήταν σπάνια πριν το 1981, όταν οι συστάσεις προς τους αθλητές

ήταν συντηρητικές ως προς την πρόσληψη υγρών κατά τη διάρκεια των αγώνων. Περιστασιακά ορισμένοι αθλητές προσλαμβάνουν μέχρι και 3 L υγρών την ώρα, προς επίτευξη μέγιστης αραίωσης των ούρων, ώστε να είναι δύσκολη η ανίχνευση διαφόρων ουσιών σ' αυτά ή άλλοι μπορεί να πίνουν μεγάλες ποσότητες υγρών πριν την έναρξη του αγώνα για πρόληψη της αφυδάτωσης[22]. Φαίνεται ότι η μεγάλη κατανάλωση υγρών κατά τη διάρκεια της άσκησης αποτελεί τον σημαντικότερο αιτιολογικό παράγοντα της ΥΝΑ, το ερώτημα όμως είναι εάν αποτελεί και τον μοναδικό. Πράγματι υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις περί του αντιθέτου. Στη μελέτη του Noakes και συν.[14] βρέθηκε ότι το 70% των αθλητών, οι οποίοι υπερκατανάλωσαν υγρά και αύξησαν το σωματικό τους βάρος, δεν εμφάνισε ΥΝΑ, ενώ αντίθετα ορισμένοι αθλητές εμφάνισαν υπονατριαιμία χωρίς να αυξήσουν το σωματικό τους βάρος.

Η μέγιστη ικανότητα αποβολής ύδατος δια των νεφρών είναι μεταξύ 750 και 1500 ml/ώρα. Δεδομένων των απωλειών υγρών με τον ιδρώτα και την άδηλο αναπνοή (που μπορεί να υπερβαίνει τα 500 ml/ώρα), οι περισσότεροι αθλητές θα πρέπει να καταναλώνουν πάνω από 1.500 ml/ώρα υγρών, έτσι ώστε να αυξάνουν το σωματικό τους βάρος και το ολικό ύδωρ του οργανισμού. Αυτός όμως ο όγκος βρίσκεται στο ανώτατο όριο του όγκου υγρών που οι περισσότεροι αθλητές είναι ικανοί να προσλάβουν κατά τη διάρκεια της άσκησης[17]. Συνεπώς στην παθογένεια της ΥΝΑ συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί, σε συνδυασμό με την αυξημένη κατανάλωση υγρών, που περιλαμβάνουν διαταραχές στην αραιωτική ικανότητα των νεφρών, απώλεια Na^+, αδυναμία μετακίνησης του εναλλάξιμου Na^+ και προσθήκη ύδατος από τον μεταβολισμό του γλυκογόνου και των τριγλυκεριδίων.

6.2. Διαταραχές στην αραιωτική ικανότητα των νεφρών

Σε φυσιολογικούς νεφρούς η μείωση της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος (μείωση της αραιωτικής ικανότητας) οφείλεται, είτε σε διαταραχές στην έκκριση της ADH, είτε σε μείωση του όγκου του διηθήματος που φθάνει στα άπω τμήματα του νεφρού.

6.2.1. Διαταραχές στη έκκριση της ADH

Η μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, ως αποτέλεσμα υποτονικής υπονατριαιμίας από αυξημένη πρόσληψη νερού καταστέλλει την απελευθέρωση ADH με συνέπεια παραγωγή αραιών ούρων, η ωσμωτικότητα των οποίων μπορεί σε υγιή άτομα να φθάσει τα 30-50 mosm/kg και ο όγκος τα 500-1000 ml/ώρα. Η μη καταστολή της απελευθέρωσης της ADH θα μειώσει σημαντικά την αποβολή ύδατος. Έτσι, εάν η ωσμωτικότητα των ούρων, αντί 50 mosm/kg, είναι 150 mosm/kg, ο όγκος των ούρων θα μειωθεί κατά 2/3. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν υπάρχει μεγάλη πρόσληψη νερού[23]. Σε μία ανασκόπηση διαπιστώθηκε ότι μεταξύ 16 αθλητών με ΥΝΑ στο μαραθώνιο της Βοστώνης του 2004, 7 είχαν επιμένουσα έκκριση ADH, ενώ σε 2 αθλητές (σε άλλο μαραθώνιο αγώνα), με βαριά ΥΝΑ και καταπληξία, βρέθηκε δυσανάλογα υψηλή ωσμωτικότητα ούρων (329 και 121 mosm/kg) και συγκέντρωση Na^+ ούρων 81 και 25 mmol/L, ευρήματα συμβατά με σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH[24]. Όπως είναι γνωστό έκκριση ADH μπορεί να προκληθεί και από μη ωσμωτικούς μηχανισμούς.

Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι παράλληλα με την αύξηση της άσκησης, πάνω από το 60% της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου, αυξάνονται οι συγκεντρώσεις της ADH στο πλάσμα[25]. Μη ειδικές πιεστικές καταστάσεις, στις οποίες υπόκεινται οι αθλητές και προκαλούνται από διάφορους παράγοντες, όπως πόνος, έντονα συναισθήματα ή επίπονη, κοπιώδης σωματική άσκηση, θεωρείται ότι προκαλούν μη ωσμωτική απελευθέρωση ADH[26]. Είναι όμως δύσκολο να προσδιοριστεί αν το αποτέλεσμα αυτό προκαλείται διαμέσου ενός ειδικού μηχανισμού ή οφείλεται σ' ένα δευτερογενές ερέθισμα, όπως η υπόταση, η ναυτία και οι έμετοι, που συμβαίνουν συχνά σε αθλητές.

Διέγερση της έκκρισης ADH μπορεί να προκληθεί σε οποιονδήποτε υπογκαιμικό ασθενή. Η υπογκαιμία όμως, που απαιτείται για να συμβεί αυτό, πρέπει να είναι σοβαρή και μετά από απώλεια μεγαλύτερη του 7-8% του ολικού όγκου υγρών του οργανισμού. Τέτοιου βαθμού όμως υπογκαιμία δεν προκαλείται σε αθλητές και επιπλέον η πλειονότητα αυτών με ΥΝΑ στο τέλος της άσκησης εμφανίζει συνήθως αυξημένο σωματικό βάρος και όγκο πλάσματος, ενώ υπονατριαιμία και ιδιαίτερα βαριά είναι σπάνια σε αθλητές με απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της άσκησης[14].

Ένας άλλος μηχανισμός που θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί για την μη

ωσμωτική έκκριση ADH είναι η απελευθέρωση κυτοκινών από τους μύες κατά τη διάρκεια της άσκησης, όπως η ιντερλευκίνη-6[27]. Παρά το γεγονός ότι η συμμετοχή της ADH στην παθογένεση της ΥΝΑ δεν έχει επιβεβαιωθεί 2 πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει την μη ωσμωτική έκκριση της ορμόνης σε αθλητές αντοχής. Σε αγώνα δρόμου 56 km μελετήθηκαν 82 αθλητές με χρόνο συμμετοχής 6 ωρών[28]. Με οδηγίες για πρόσληψης υγρών κατά την επιθυμία του αθλητή η [Na^+] του πλάσματος δεν μεταβλήθηκε (139,3 έναντι 138,1 mmol/L στην αρχή και το τέλος του αγώνα αντίστοιχα), αλλά η ADH του πλάσματος βρέθηκε υψηλότερη κατά 3,9 φορές στο τέλος του αγώνα. Αυτό θα μπορούσε εν μέρει να εξηγηθεί από τη μέση μείωση του σωματικού βάρους κατά 3,8 kg και του όγκου του πλάσματος κατά 8,5%. Ταυτόχρονα όμως διαπιστώθηκε αυξημένη απελευθέρωση και άλλων ορμονών, όπως της ωκυτοκίνης και του νατριουρητικού πεπτιδίου, παρά τη μείωση του όγκου του πλάσματος. Η συμμετοχή των ορμονών αυτών στην έκκριση της ADH δεν κατέστη δυνατό να εξακριβωθεί. Μη ωσμωτική έκκριση ADH έχει αποδειχτεί επίσης σε 33 ποδηλάτες σε αγώνα 109 km διάρκειας 5 ωρών[29].

Σε ορισμένους αθλητές έχουν διαπιστωθεί διαταραχές στην παροχή αίματος στο γαστρεντερικό σύστημα, με συνέπεια μειωμένη απορρόφηση υγρών κατά τη διάρκεια της άσκησης. Η ταχεία και σημαντικού βαθμού αύξηση της απορρόφησης υπότονων υγρών στο τέλος της άσκησης σε συνδυασμό με την παρουσία αυξημένων επιπέδων ADH μπορεί να προκαλέσει μείωση της [Na^+] του πλάσματος[30].

6.2.2. Μείωση του όγκου του διηθήματος

Η αραιωτική ικανότητα των νεφρών μπορεί να διαταράσσεται κατά τη διάρκεια της άσκησης ανεξάρτητα από την ADH. Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στο άπω σωληνάριο, η επαναρρόφηση NaCl χωρίς ύδωρ και συνεπώς η αραίωση των ούρων εξαρτάται από την προσφορά διηθήματος στα τμήματα αυτά και επηρεάζεται από τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, τη νεφρική ροή αίματος και την επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο. Κατά τη διάρκεια της άσκησης απελευθερώνονται κατεχολαμίνες και αγγειοτενσίνη-ΙΙ, που προκαλούν αύξηση της επαναρρόφησης NaCl και ύδατος στο εγγύς σωληνάριο, με συνέπεια μείωση της προσφοράς διηθήματος

στα τμήματα αραίωσης του νεφρού. Επιπρόσθετα η νεφρική ροή αίματος και ο GFR μειώνονται κατά τη διάρκεια της άσκησης, οδηγώντας σε περαιτέρω μείωση της προσφοράς διηθήματος στα τμήματα αραίωσης[31]. Αυτές οι μεταβολές μπορεί να συμμετέχουν σημαντικά στην πρόκληση μείωσης της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος.

6.3. Απώλεια Na^+ με τον ιδρώτα

Η $[Na^+]$ στον ιδρώτα ποικίλλει ευρέως κυμαινόμενη μεταξύ 15 και 65 mmol/L. Γενικά αθλητές σε άριστη φυσική κατάσταση εκκρίνουν ιδρώτα με $[Na^+]$ μικρότερη των 40 mmol/L, ενώ ο όγκος του ιδρώτα που εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης μπορεί να κυμαίνεται από 250 ml έως και πάνω από 2 L την ώρα[32,33]. Η απώλεια τέτοιων όγκων υπότονου υγρού θα μπορούσε να δράσει προστατευτικά έναντι της ανάπτυξης ΥΝΑ. Οι απώλειες όμως αυτές αντικαθίστανται με την πρόσληψη περισσότερο υπότονων υγρών (λ.χ. νερού), ενώ η μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών μπορεί να προκαλεί μη ωσμωτική έκκριση ADH. Στην πραγματικότητα μαθηματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι το μέγεθος της απώλειας Na^+ με τον ιδρώτα είναι ανεπαρκές για να προκαλέσει ΥΝΑ[32]. Σε αγώνα δρόμου 90 km ένας αθλητής μπορεί να αποβάλει περίπου 8,6 L ιδρώτα. Εάν υποτεθεί ότι η $[Na^+]$ στον ιδρώτα είναι 25 ή 50 mmol/L και ότι όλος ο όγκος του ιδρώτα αντικαθίσταται με νερό, τα ελλείμματα σε Na^+ θα είναι 215 και 430 mmol αντίστοιχα. Για ένα αθλητή σωματικού βάρους 70 kg η $[Na^+]$ στο πλάσμα θα είναι 135 ή 130 mmol/L. Όμως σε άσκηση μεγαλύτερης διάρκειας και σε αθλητές στους οποίους η $[Na^+]$ του ιδρώτα είναι μεγαλύτερη, μπορεί να προκύψει βαριά ΥΝΑ και αφυδάτωση. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι ορισμένοι αθλητές τελειώνουν τον αγώνα με μείωση του σωματικού βάρους και υπονατριαιμία[14]. Παρά το γεγονός όμως ότι μαθηματικοί υπολογισμοί υποδηλώνουν ότι ΥΝΑ μπορεί θεωρητικά να προκύψει από μεγάλη απώλεια Na^+ κατά τη διάρκεια της άσκησης, το φαινόμενο αυτό δεν έχει αποδειχτεί σε κανένα εργαστήριο ή πεδίο έρευνας μέχρι σήμερα.

6.4. Ο ρόλος των αποθηκών του εναλλάξιμου Na^+

Μεγάλο ποσοστό αθλητών (70%) δεν εμφάνισε υπονατριαιμία παρά την αύξηση του σωματικού βάρους[14] και συνεπώς πρέπει να υπάρχουν

παράγοντες που δρουν προστατευτικά, σε μεγάλο ποσοστό αθλητών, έναντι της ανάπτυξης ΥΝΑ.

Το 25% του ολικού Na^+ του οργανισμού βρίσκεται συνδεμένο στα οστά και δεν είναι ωσμωτικά δραστικό. Αυτές οι αποθήκες Na^+ θα μπορούσαν δυνητικά να μετατραπούν σε ωσμωτικά δραστική μορφή[34] και θεωρητικά να ελαχιστοποιήσουν την πτώση της [Na^+], που προκαλείται από υπερυδάτωση. Η πιθανότητα αυτή μελετήθηκε σε 18 νοσηλευθέντες αθλητές με εγκεφαλοπάθεια οφειλόμενη σε ΥΝΑ[14]. Σε 14 αθλητές, κατά την εισαγωγή, η προβλεπόμενη [Na^+] του πλάσματος, εκτιμηθείσα με βάση την ισορροπία του ύδατος και των ηλεκτρολυτών, ήταν υψηλότερη από την μετρηθείσα, γεγονός που υποδηλώνει μεταβολή του Na^+ από δραστική σε μη δραστική ωσμωτικά μορφή. Αυτό όμως δε θα προστάτευε, αλλά αντίθετα θα επιδείνωνε την υπονατριαιμία. Κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης, σε 6 από τους αθλητές, η αύξηση της [Na^+] του ορού ήταν μεγαλύτερη από αυτή που θα μπορούσε να εξηγηθεί διαμέσου υπολογισμών βασισμένων την ισορροπία Na^+ και ύδατος, γεγονός που δείχνει ωσμωτική ενεργοποίηση του Na^+, ενώ σε 10 αθλητές παρατηρήθηκε ακριβώς αντίθετο. Αυτά τα αντικρουόμενα ευρήματα είναι δύσκολο να εξηγηθούν φυσιολογικά και πιθανά συμμετέχουν άλλοι παράγοντες μη σχετιζόμενοι με την ωσμωτική ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση των αποθεμάτων εναλλάξιμου Na^+. Σε ορισμένους αθλητές κατά τη διάρκεια της άσκησης υπάρχει ένδειξη καθυστερημένης προώθησης του περιεχομένου του στομάχου[30]. Η απορρόφηση του προσληφθέντος και παραμείναντος στο γαστρεντερικό σωλήνα νερού θα μπορούσε να μειώσει τη [Na^+] του πλάσματος, χωρίς μεταβολή του σωματικού βάρους και φυσικά χωρίς ωσμωτική απενεργοποίηση του Na^+.

6.5. Διάσπαση γλυκογόνου

Η διάσπαση γλυκογόνου κατά τη διάρκεια της άσκησης σε μικρότερα ωσμωτικά δραστικά μόρια (λ.χ. γαλακτικό) προκαλεί αύξηση της ωσμωτικότητας ενδοκυττάρια και μετακίνηση ύδατος μέσα στα κύτταρα με αποτέλεσμα αύξηση της [Na^+] στο πλάσμα. Η επίδραση όμως αυτή αναστρέφεται μέσα σε 5 λεπτά της ώρας μετά τη διακοπή της άσκησης[35].

Τέλος μεταβολές στην ισορροπία του K^+ που δεν μπορούν να μετρηθούν είναι δυνατό να επιδράσουν στη [Na^+] του ορού χωρίς να επηρεάζουν το σωματικό βάρος.

7. Κλινικές εκδηλώσεις της ΥΝΑ

Η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων της ΥΝΑ σχετίζεται λιγότερο με την απόλυτη [Na^+] του ορού και πολύ περισσότερο με το ρυθμό και το μέγεθος της μείωσης της εξωκυττάριας τονικότητας, εμφανίζοντας όμως μεγάλη ατομική μεταβλητότητα. Η πλειονότητα των δρομέων με ΥΝΑ και [Na^+] μεταξύ 134-128 mmol/L παρουσιάζει ήπια (αδυναμία, ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο) ή καθόλου συμπτώματα. Αθλητές με [Na^+] χαμηλότερη των 126 mmol/L έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν βαριές κλινικές εκδηλώσεις, όπως εγκεφαλικό οίδημα, διανοητικές διαταραχές, σπασμούς, πνευμονικό οίδημα, κώμα και θάνατο[1]. Παρά το γεγονός ότι η πιθανότητα εκδήλωσης και η βαρύτητα των συμπτωμάτων αυξάνει με το βαθμό της πτώσης της [Na^+], το αποτέλεσμα δεν είναι προβλέψιμο[14]. Μεταξύ 24 δρομέων με συμπτώματα από το ΚΝΣ συμβατά με υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια, 4 είχαν [Na^+] ορού υψηλότερη ή ίση με 130 mmol/L, ενώ άλλοι 4 μεταξύ 15 με [Na^+] χαμηλότερη ή ίση με 125 mmol/L ήταν ασυμπτωματικοί. Ορισμένοι αθλητές με ΥΝΑ αναφέρουν μικρή μόνο αδιαθεσία, κάθονται ήσυχα σε μία γωνιά, συχνά σε στάση εμβρύου και αποφεύγουν το φως και την επικοινωνία με άλλα άτομα. Φαίνονται διαυγείς, αλλά δεν μπορούν να συγκεντρωθούν και μπορεί να είναι ελαφρά συγχυτικοί. Η [Na^+] του ορού των ασθενών αυτών είναι μειωμένη, αλλά συνήθως είναι μεγαλύτερη των 130 mmol/L. Σ' αυτούς τους αθλητές η διάγνωση της ΥΝΑ μπορεί να διαφύγει[9].

Ένα σύνηθες φαινόμενο στους αγώνες αντοχής είναι ο αθλητής με κυκλοφορική καταπληξία. Σε 1.319 δρομείς που εμφάνισαν κυκλοφορική καταπληξία στους μαραθώνιους της Βοστώνης από το 2001 μέχρι και το 2008, υπονατριαιμία διαπιστώθηκε στο 6% και υπερνατριαιμία στο 28%[36]. Έτσι, αθλητές με τη διαταραχή αυτή δε θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως πάσχοντες από ΥΝΑ πριν να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι η διάγνωση της ΥΝΑ μόνο από τις κλινικές εκδηλώσεις είναι επισφαλής. Για το λόγο αυτό και επειδή η ΥΝΑ αποτελεί διαταραχή δυνητικά απειλητική για τη ζωή, θα πρέπει πάντοτε να υπάρχει η δυνατότητα άμεσου, επί τόπου, προσδιορισμού της [Na^+] του ορού κατά τη διάρκεια αθλημάτων αντοχής.

8. Πρόληψη της ΥΝΑ

Ο σημαντικότερος παθογενετικός παράγοντας για την εκδήλωση ΥΝΑ είναι η πρόσληψη μεγαλύτερου όγκου υγρών σε σχέση με τις απώλειες (ιδρώτας, αναπνοή, ούρα). Συνεπώς κάθε αθλητής που συμμετέχει σε αγώνες αντοχής θα πρέπει να αποφεύγει την υπερκατανάλωση πριν, κατά και μετά το τέλος της άσκησης. Επειδή όμως υπάρχει ευρεία μεταβλητότητα στο ρυθμό αποβολής ιδρώτα και την κάθαρση ελευθέρου ύδατος μεταξύ των διαφόρων αθλητών ακόμη και στον ίδιο αθλητή εξαρτωμένου του τελευταίου από τις περιβαλλοντικές συνθήκες (λ.χ. υψηλή θερμοκρασία) κατά τη διάρκεια της άσκησης δεν είναι δυνατή ούτε κατάλληλη μία γενική και ομοιόμορφη για όλους παροχή οδηγιών.

Ένας σχετικά αξιόπιστος δείκτης της ισορροπίας των υγρών είναι η μεταβολή του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια και στο τέλος της άσκησης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ανάπτυξη ΥΝΑ έχει παρατηρηθεί ακόμη και με διατήρηση σταθερού του σωματικού βάρους[37]. Επομένως βασική μέριμνα θα πρέπει να είναι η απώλεια μέχρι και 2% του σωματικού βάρους και φυσικά ποτέ η αύξησή του[38,39]. Ο κίνδυνος κατακράτησης υγρών μπορεί να μειωθεί με 2 τρόπους: α) πρόσληψη υγρών σύμφωνα με το αίσθημα δίψας[7] και β) έλεγχος του σωματικού βάρους ώστε να αποφεύγεται η αύξησή του κατά τη διάρκεια της άσκησης[40]. Επίσης οι αθλητές θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ζυγίζονται μόνοι τους πριν και μετά την άσκηση σε διαφορετικές καταστάσεις (χρόνος άσκησης, περιβαλλοντικές συνθήκες, ένταση άσκησης κ.ά) για να εκτιμούν τις ανάγκες τους σε υγρά κατά τη διάρκεια της άσκησης. Σε περιπτώσεις όπου η ADH δεν καταστέλλεται επαρκώς, μία ποσότητα υγρών που είναι κατάλληλη σε καταστάσεις προετοιμασίας (προπόνησης) μπορεί να προκαλέσει αύξηση του σωματικού βάρους και ΥΝΑ κατά τη διάρκεια έντονου ανταγωνισμού.

Η πρόσληψη υγρών που περιέχουν ηλεκτρολύτες (sports drinks) δεν εμποδίζει την εμφάνιση ΥΝΑ σε αθλητές που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες. Αυτό οφείλεται σε δύο παράγοντες: α) όλα αυτά τα υγρά περιέχουν Na^+ σε συγκέντρωση μικρότερη των 135 mmol/L και συνεπώς θα προκαλέσουν αραίωση του Na^+ εάν υπάρχει κατακράτηση ύδατος κατά τη διάρκεια της άσκησης και β) η χορήγηση ακόμη και υπέρτονων διαλυμάτων Na^+ σε υπονατριαιμικούς ασθενείς με απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) δεν θα αυξήσει τη [Na^+] επειδή το χορηγούμενο Na^+ θα αποβληθεί με τα

ούρα[7]. Δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις για την επίδραση της χορήγησης Na^+ (λ.χ. δισκίων) στην επίπτωση της ΥΝΑ, αντίθετα έχουν διαπιστωθεί κίνδυνοι από τη συμπληρωματική χορήγηση Na^+ σε συνδυασμό με υπερυδάτωση[41].

Ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους αθλητές αναφορικά με τους κινδύνους από την υπερβολική πρόσληψη υγρών μαζί με τον περιορισμό της διαθεσιμότητας υγρών κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι παράγοντες που μειώνουν την επίπτωση της ΥΝΑ χωρίς την εμφάνιση επιπλοκών[42,43]. Ειδικότερα για τους αγώνες του τριάθλου συστήνεται για μεν την ποδηλασία τοποθέτηση σταθμών βοήθειας κάθε 20 km, για δε το τρέξιμο κάθε 2,5 km. Στον κλασικό μαραθώνιο η τοποθέτηση σταθμών βοήθειας κάθε 5 km δε συνοδεύεται από ΥΝΑ. Όμως μόνο η συμμόρφωση στις κατάλληλες οδηγίες ως προς τη λήψη υγρών σε αγώνα 90 km έχει αποδειχτεί ότι ελαχιστοποιεί την επίπτωση της ΥΝΑ παρά την τοποθέτηση σταθμών προσφοράς υγρών σε αποστάσεις μικρότερες των 1,6 km[7].

9. Αντιμετώπιση της ΥΝΑ

Σε όλους τους αγώνες αντοχής θα πρέπει να υπάρχει δυνατότητα αμέσου, επί τόπου, προσδιορισμού του Na^+ στον ορό ή το πλάσμα. Κάθε αθλητής με συμπτώματα ή σημεία οξείας υπονατριαιμίας θα πρέπει να ελέγχεται για ΥΝΑ με άμεση μέτρηση της [Na^+].

Ο τρόπος αντιμετώπισης της ΥΝΑ εξαρτάται από τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων.

9.1. Ασυμπτωματική ΥΝΑ

Φυσιολογικά η ασυμπτωματική ΥΝΑ δεν είναι δυνατό να διαγνωστεί εκτός και έχει γίνει εργαστηριακός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών για άλλους λόγους. Σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται περιορισμός της πρόσληψης υγρών μέχρι την έναρξη της διούρησης και στους αθλητές δίδονται συμβουλές να ζητήσουν επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανιστεί οποιοδήποτε σύμπτωμα ή σημείο ΥΝΑ. Η χορήγηση φυσιολογικού ορού ή υπότονων υγρών αντενδείκνυται, επειδή η υπονατριαιμία μπορεί να επιδεινωθεί.

9.2. Συμπτωματική ΥΝΑ - Επί τόπου αντιμετώπιση

Η επί τόπου θεραπεία αποσκοπεί στη σταθεροποίηση του αθλητή για την ασφαλή μεταφορά του στο νοσοκομείο χωρίς επιπλοκές. Αρχικά πρέπει να εξασφαλίζεται φλεβική προσπέλαση και να χορηγείται οξυγόνο με υψηλή παροχή. Σε κάθε αθλητή με εγκεφαλοπάθεια της ΥΝΑ θα πρέπει να χορηγείται άμεσα ώση 100 ml υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% για να μειωθεί οξέως το εγκεφαλικό οίδημα. Εάν δεν υπάρξει κλινική βελτίωση θα πρέπει να δίδονται μέχρι 2 ακόμη ώσεις 100 ml διαλύματος NaCl 3% με μεσοδιάστημα 10 λεπτών της ώρας[44]. Αυτή η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν ενέχει κανένα κίνδυνο για τον ασθενή και δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ωσμωτικής απομυελίνωσης ή κεντρικής μυελινόλυσης της γέφυρας με την ταχεία διόρθωση της οξείας υπονατριαιμίας[45]. Η αποτελεσματικότητα της κατά ώσεις, επί τόπου, χορήγησης υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% έχει δειχτεί σε πάρα πολλές περιπτώσεις δρομέων μαραθωνίων αγώνων με ΥΝΑ[9,24,45].

Η χορήγηση ισότονου ή υπότονου διαλύματος NaCl αντενδείκνυται εξαιτίας του κινδύνου επιδείνωσης της υπονατριαιμίας και υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας, εκτός εάν υπάρχουν σημεία κυκλοφορικής ανεπάρκειας.

9.3 Συμπτωματική ΥΝΑ - Μεταφορά και αντιμετώπιση στο νοσοκομείο

Ο αθλητής θα πρέπει, μετά την αρχική αντιμετώπιση, να μεταφέρεται επειγόντως στο νοσοκομείο με ασθενοφόρο κατάλληλα εξοπλισμένο και επανδρωμένο με εκπαιδευμένο προσωπικό ικανό να διατηρεί υψηλό επίπεδο φροντίδας καθ' οδόν, ενώ η διάγνωση της ΥΝΑ και η μεταφορά του ασθενούς θα πρέπει να έχουν γνωστοποιηθεί στα ιατρεία επειγόντων περιστατικών.

Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο απαιτείται κλινική και εργαστηριακή επανεκτίμηση προς αποφυγή καθυστέρησης στην αντιμετώπιση κατά τον χρόνο που αναμένονται συμπληρωματικές διαγνωστικές εξετάσεις, όπως λ.χ. αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Εάν οι κλινικές εκδηλώσεις της ΥΝΑ επιμένουν ή επιδεινώνονται θα πρέπει να ακολουθούνται σύγχρονα πρωτόκολλα θεραπείας της συμπτωματικής υπονατριαιμίας σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

10. Παροχή και διανομή οδηγιών για την πρόληψη και αντιμετώπιση της ΥΝΑ

Αφορά σε όλους τους συμμετέχοντες σε αγώνες αντοχής (με οποιαδήποτε ιδιότητα)[8].

10.1. Αθλητές και προπονητές

Πρέπει να καταρτίζονται και να προωθούνται προγράμματα εκπαίδευσης προς τους αθλητές και τους προπονητές αναφορικά με την ορθολογική αντικατάσταση και την αποφυγή υπερκατανάλωσης υγρών, την αναγνώριση των συμπτωμάτων και σημείων της ΥΝΑ και την κατανόηση της ζωτικής ανάγκης της δυνατότητας γρήγορης και εξασφαλισμένης επικοινωνίας με μονάδα ιατρικής φροντίδας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται σε αθλητές που υπόκεινται στους παράγοντες κινδύνου.

10.2. Διευθυντές ιατροί και διευθυντές αγώνων

Οι υπεύθυνοι γιατροί των αγώνων θα πρέπει να εμπλέκονται σ' όλες τις αποφάσεις αναφορικά με τις στρατηγικές της ιδανικής ενυδάτωσης. Αυτές περιλαμβάνουν τον αριθμό και τη θέση εγκατάστασης των σταθμών βοήθειας, τη διανομή των οδηγιών σχετικά με την πρόσληψη νερού στους αθλητές και την εκπαίδευση του προσωπικού των σταθμών βοήθειας. Οι διανεμόμενες, διαμέσου των αγώνων, οδηγίες στους συμμετέχοντες θα πρέπει να εγκρίνονται από τον ιατρικό διευθυντή αγώνων. Θα πρέπει να γίνεται καταγραφή του σωματικού βάρους των αθλητών πριν την έναρξη του αγώνα, έτσι ώστε εάν παρίσταται ανάγκη, να είναι διαθέσιμο στο ιατρικό προσωπικό για σύγκριση με το σωματικό βάρος στο τέλος του αγώνα. Οι ιατρικοί διευθυντές θα πρέπει να έχουν εξασφαλίσει την επί τόπου δυνατότητα μέτρησης της $[Na^+]$ καθώς και τη διαθεσιμότητα υπέρτονων διαλυμάτων NaCl και να διατηρούν καταγραφή όλων των περιπτώσεων ΥΝΑ με ακριβή περιγραφή της συμπτωματολογίας, της αντιμετώπισης και της έκβασης για μελλοντικό σχεδιασμό.

10.4. Υπηρεσίες επειγόντων περιστατικών και νοσοκομεία

Η ιατρική ομάδα, θα πρέπει, πριν την έναρξη του αγώνα, να εγκαθιστά επικοινωνία και σχέση με τοπικές υπηρεσίες μεταφοράς βαριά πασχόντων και γιατρούς τμημάτων επειγόντων περιστατικών.

11. Συμπεράσματα

Η ΥΝΑ συμβαίνει κυρίως σε αθλητές αγώνων αντοχής, όπως σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων και το τρίαθλο. Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου είναι η υπερκατανάλωση υγρών κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. Οι κλινικές εκδηλώσεις και η αντιμετώπιση της συμπτωματικής ΥΝΑ δε διαφέρουν από αυτές της οξείας υπονατριαιμίας. Ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δίδεται στην πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση της ΥΝΑ με την κατάλληλη εκπαίδευση όλων των συμμετεχόντων (αθλητών, προπονητών, γιατρών και διοργανωτών) στους αγώνες και την εξασφάλιση δυνατότητας αμέσου, επί τόπου προσδιορισμού της [Na^+] του ορού ή του πλάσματος.

12. Βιβλιογραφία

1. Rosner M, Kirven T. Exercise - Associated Hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 151-161.

2. Noakes TD, Goodwin N, Rayner BL et al. Water intoxication: A possible complication during endurance exercise. Med Sci Sports Exerc 1985; 17: 370-375.

3. Wyndram C, Stryadarn N. The danger of an inadequate water intake during marathon running. S Afr Med J 1969; 43: 893-896.

4. Almond CS, Fortescue EB, Shin AY, et al. Risk factors for hyponatremia among runners in the Boston marathon. Acad Emerg Med 2003; 10: 534-535.

5. Kratz A, Lewandrowski KB, Siegel AJ, et al. Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. Am J Clin Pathol 2002; 118: 856-863.

6. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinal Metab 2003; 17: 471-503.

7. ultramarathon runners. Clin J Sport Med 2007; 17: 289-296.

8. Hew-Butler T, Ayus C, Kipps C, et al. Statement of the second International Exercise – Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. Clin J Sport Med 2008; 18: 111-117.

9. Hew-Butler T, Anley C, Schwartz P, Noakes T. The treatment of symptomatic hyponatremia with hypertonic saline in an Ironman trathlete. Clin J Sport Med 2007; 17: 68-69.

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

11. Davis DP, Videen JS, Marino A, et al. Exercise associated hyponatremia in marathon runners. A two year experience. J Emerg Med 2001; 21: 47-57,

12. Hew T, Chorley J, Cianaca J et al. The incidence, risk factors and clinical manifestations of hyponatremia in marathon runners. Clin J Sport Med 2003; 13: 41-47.

13. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, et al. Hypernatremia among runners in the Boston Marathon. N Engl J Med 2005; 352:1550.

14. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D, et al. Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: evidence from 2135 weighed competitive athletic performance. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 18550.

15. Sharwood K, Collins M, Goedeuce. et al. Weight changes, sodium levels and performance in the South African Ironman Triathlon. Clin J Sport Med 2003; 13: 41.

16. Speedy DB, Noakes TD, Rogers IR, et al. Hyponatremia in ultradistance triathletes. Med Sci Sports Exerc 1999; 31: 809.

17. Noakes TD, Speedy DB. Case proven: Exercise associated hyponatremia is due to overdrinking. So why did it take 20 years before the original evidence was accepted? Br J Sports Med 2006; 40: 567-572.

18. Speedy DB. The drinking athlete. N Z J Sport Med 1996; 24: 33-34.

19. Baker LB, Munce TA, Kenney WL. Sex differences in voluntary fluid intake by older adults during exercise. Med Sci Sports Exerc 2005; 37: 789-796.

20. Fraser CL, Swanson RA,. Female sex hormones inhibit volume

regulation in rat brain astrocyte culture. Am J Cell Physiol 1994; 267: 909-914.

21. Noakes TD, Sharwood K, Collins M, Perkins DR. The dipsomania of great distance: water intoxication in an Ironman triathlete. Br J Sports Med 2004; 38:16.

22. Shapiro SA, Ejaz AA, Osborne MD, Taylor WC. Moderate exercise induced-hyponatremia. Clin J Sport Med 2006; 16: 72-73.

23. Verbalis JG. Renal function and vasopressin during marathon running. Sports Med 2007; 37: 455.

24. Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S, et al. Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. Am J Med 2007; 120:461.

25. Freund BJ, Shizuru EM, Hashiro GM et al. Hormonal, electrolyte and renal responses to exercise are intensity dependent. J Appl Physiol 1991; 70: 900-906

26. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Med 2006; 119: 36-42.

27. Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: Potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. J Clin Endocrinol 1994; 73: 934-939.

28. Hew-Butler T, Jordaan E, Stuempfle K, et al. Osmotic and nonosmotic regulation of arginine vasopressin during prolonged endurance exercise. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 2072.

29. Hew-Butler T,Dugas JP, Noakes TD, et al. Changes in plasma arginine vasopressin concentrations in cyclists participating in a 109-km cycle race. Br J Sports Med 2010; 44: 594.

30. van Nieuwenhoven MA, Veitens BGPJ, Brummer R-JM, et al. Effect of dehydration on gastrointestinal function at rest and during exercise in humans. Eur J Appl Physiol 2000; 83: 578-584.

31. Nagashima K, Wu J, Kavouras SA, et al. Increased renal tubular sodium reabsorption during exercise-induced hypervolemia in humans. J Appl Physiol 2001; 91: 1229-1236

32. Montain SJ, Cheuvrant SN, Sawka MN. Exercise associated hyponatremia: Quantitative analysis to understand the etiology. Br J Sports

Med 2006; 40: 98-106

33. Shirreffs SM, Aragon-Vargas LM, Chamorro M, et al. The sweating response of elite professional soccer players to training in the heat. Int J Sports Med 2005; 26: 90-95.

34. Edelman IS, James AH, Baden H, et al. Electrolyte composition of bone and the penetration of radiosodium and deuterium oxide into dog and human bone. J Clin Invest 1954; 33:122.

35. Halpenin ML, Kamel KS, Sterns R. Hyponatremia in marathon runners. N Engl J Med 2005; 353: 427.

36. Siegel AJ, d'Hemecourt P, Adner MM, et al. Exertional dysnatremia in collapsed marathon runners: a critical role for point-of-care testing to guide appropriate therapy. Am J Clin Path 2009; 132: 336.

37. Gert J, Ott U, Funfstuek R, et al. The effect of prolonged physical exercise on renal function, electrolyte balance and muscle cell breakdown. Clin Nephrol 2005; 57:425.

38. Maughan RJ, Shirreffs Sm, Leiper JB. Errors in the estimation of hydration from changes in body mass. J Sports Sci 2001; 91: 852.

39. Hew-Butler t, Collins M, Bosch A, et al. Maintenance of plasma volume and serum sodium concentration despite body weight loss in Ironman triathletes. Clin J Sport Med 2007; 17: 116.

40. Casa DJ. UPATF Self-testing Program for Optimal Hydration/ UPATFselfTestingfor OptimalHydration.pdf.2003.

41. Luks AM, Robertson HT, Swenson ER. An ultracyclist with pulmonary edema during the Bicycle Race Across America. Med Sci Sports Exerc 2007; 39: 8.

42. Speedy DB, Rogers IR, Noakes TD, et al. Diagnosis and prevention of hyponatremia at an ultradistance triathlon. Clin J Sport Med 2000; 10: 52.

43. Reid SA, King MJ Serum biochemistry and morbidity among runners presenting for medical care after an Australian mountain ultramarathon. Clin J Sport Med 2007; 17: 342.

44. Ayus JC, Arrief A, Moritz ML. Hyponatremia in marathon runners. N Engl J Med 2005; 353: 427.

45. Cheng JC, Zikos D, Skopicki HA, et al. Long term neurological outcome in psychogenic water drinkers with severe symptomatic hyponatremia: the effect of rapid correction. Am J Med 1990; 88: 561.

Ερωτήσεις

1. Η υπονατριαιμία της άσκησης παρατηρείται σε αγώνες:
α) Ημιαντοχής;
β) Πυγμαχίας;
γ) Αντοχής;
δ) Ποδοσφαίρου και πετόσφαιρας;
ε) Κολύμβησης;

2. Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης υπονατριαιμία της άσκησης είναι:
α) Η πλημμελής προπόνηση των αθλητών;
β) Η απρόσφορη έκκριση ADH;
γ) Διαταραχές στον ουδό του αισθήματος της δίψας των αθλητών;
δ) Η υπερκατανάλωση υπότονων υγρών;
ε) Η υπεριδρωσία των αθλητών;

3. Ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης υπονατριαιμία της άσκησης είναι:
α) Η αύξηση του σωματικού βάρους του αθλητή κατά τη διάρκεια της άσκησης;
β) Το χαμηλό σωματικό βάρος των αθλητών;
γ) Ο ρυθμός της άσκησης;
δ) Η [Na^+] του ιδρώτα των αθλητών;
ε) Τα επίπεδα ADH των αθλητών στο τέλος της άσκησης;

4. Η αντιμετώπιση της συμπτωματικής υπονατριαιμία της άσκησης:
α) Απαιτεί τη χορήγηση φυσιολογικού ορού;
β) Απαιτεί τη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης;
γ) Δεν διαφέρει από την αντιμετώπιση της οξείας υπονατριαιμίας;
δ) Εξαρτάται από το ρυθμό διούρησης του αθλητή;
ε) Εξαρτάται από τη [Na^+] του ορού του αθλητή;

5. Εάν είσαστε υπεύθυνος γιατρός αγώνα αντοχής τι από τα παρακάτω θα έπρεπε να έχετε εξασφαλίσει:

α) Σταθμούς βοήθειας τοποθετημένους ανά 500 μέτρα κατά μήκος της διαδρομής;

β) Μεγάλη διαθεσιμότητα υγρών πλούσιων σε ηλεκτρολύτες (sports drinks);

γ) Δυνατότητα άμεσου προσδιορισμού της ADH του πλάσματος;

δ) Δυνατότητα άμεσου προσδιορισμού της [Na^+] του ορού και διαθεσιμότητα υπέρτονων διαλυμάτων NaCl;

ε) Καλή πρόγνωση των καιρικών συνθηκών;

Απαντήσεις

1. γ
2. δ
3. α
4. γ
5. δ

Ο εγκέφαλος και η υπονατριαιμία (ένοχος ή θύμα)

Γιαννάτος Β. Ευάγγελος
Επιμελητής Α΄, Υπεύθυνος στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
Νοσοκομείου Κεφαλονιάς

Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία αντιπροσωπεύει διαταραχή του ισοζυγίου του ύδατος

- Το ισοζύγιο ύδατος ρυθμίζεται σε φυσιολογική κατάσταση από την έκκριση ADH και τη δίψα και τις νεφρικές δράσεις της ADH, δηλαδή τη νεφρική αποβολή ύδατος, ελεγχόμενη από τα επίπεδα της ADH

- Διεγερτικά ή κατασταλτικά ερεθίσματα, είτε ωσμωτικά, είτε μη ωσμωτικά, ολοκληρώνονται από τα νευροεκκριτικά κύτταρα της υπόφυσης σε ρυθμό έκκρισης της ADH

- Η αναστολή της έκκρισης ADH από το μειωμένο $Na^+_{πλάσματος}$ μπορεί να υπερνικηθεί σε παθολογικές καταστάσεις από ισχυρά μη ωσμωτικά διεγερτικά ερεθίσματα, υπογκαιμικά ή άλλα, με αποτέλεσμα έκκριση ADH παρά τη μειωμένη δραστική ωσμωτικότητα

- Τα αυξημένα επίπεδα ADH μειώνουν την ικανότητα νεφρικής αποβολής ύδατος (κοινός παρονομαστής σε όλες τις υπονατριαιμίες), είτε ως μόνη αιτία, είτε σε συνδυασμό με μειωμένη παροχή διηθήματος στον άπω νεφρώνα, όταν το μη ωσμωτικό ερέθισμα έκκρισης ADH είναι η υπογκαιμία

- Πρόσληψη ή ιατρογενής παρεντερική χορήγηση ύδατος σε ποσότητα μεγαλύτερη από την ικανότητα νεφρικής αποβολής του είναι απαραίτητη συνθήκη για την ανάπτυξη υπονατριαιμίας

- Εγκεφαλικό οίδημα ή ωσμωτική απομυελίνωση είναι σοβαρές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν στις υπονατριαιμίες

Εισαγωγή

Η συγκέντρωση Na^+ στο πλάσμα ($Na^+_{πλάσματος}$) είναι ο κύριος ρυθμιστής της δραστικής ωσμωτικότητας πλάσματος, διότι το Na^+ και τα ανιόντα του είναι σχεδόν όλες οι δραστικές ωσμώλες που υπάρχουν στο εξωκυττάριο υγρό (ΕΞΚΥ) υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Επειδή η υδραυλική διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών εί-

ναι τόσο μεγάλη, το ύδωρ κινείται γρήγορα και ελεύθερα μεταξύ ΕΞΚΥ και ενδοκυττάριου υγρού (ΕΝΚΥ), καθιστώντας ακριβώς ίδια τη δραστική ωσμωτικότητα στα δύο διαμερίσματα. Έτσι το $Na^+_{πλάσματος}$, δηλαδή η δραστική ωσμωτικότητα, αντικατοπτρίζει τον όγκο ΕΝΚΥ αλλά με αντίστροφο τρόπο. Επειδή ο αριθμός των δραστικών ωσμωλών που περιέχονται σε κάθε διαμέρισμα καθορίζει τον όγκο του, η ποσότητα του Na^+ που περιέχεται στο ΕΞΚΥ (απόθεμα Na^+) είναι ο καθοριστικός παράγοντας του όγκου του ΕΞΚΥ. Όντας έκφραση συγκέντρωσης, το $Na^+_{πλάσματος}$ δεν παρέχει καμιά αντίληψη για την κατάσταση του αποθέματος Na^+ στο σώμα, δηλαδή του όγκου του ΕΞΚΥ. Η υπονατριαιμία ($Na^+_{πλάσματος}$ <136 mmol/L) μπορεί να συμβεί με μειωμένο, φυσιολογικό ή αυξημένο απόθεμα Na^+ στον οργανισμό. Επομένως η υπονατριαιμία πρέπει να εξετάζεται ως διαταραχή του υδατικού ισοζυγίου μάλλον παρά του ισοζυγίου Na^+.

Το ισοζύγιο Na^+ και το ισοζύγιο ύδατος είναι διακριτές διαδικασίες που ρυθμίζονται από διαφορετικά συστήματα ελέγχου. Το ισοζύγιο ύδατος ρυθμίζεται από την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) και τη δίψα, που και τα δύο ελέγχονται από κέντρα που βρίσκονται στον εγκέφαλο και τις νεφρικές δράσεις της ADH.

Το γεγονός ότι η υπονατριαιμία θεωρείται διαταραχή του ισοζυγίου ύδατος, όπως προαναφέρθηκε, εμβάλλει την ιδέα εμπλοκής του εγκεφάλου (ένοχος) στην παθοφυσιολογία της. Από την άλλη, οι συνέπειες της υπονατριαιμίας είναι κρισιμότερες για τον εγκέφαλο (θύμα) από κάθε άλλο όργανο: εγκεφαλικό οίδημα, που μπορεί να καταλήξει σε θάνατο του ασθενούς στην οξεία υπονατριαιμία, ωσμωτική απομυελίνωση με μόνιμες εγκεφαλικές βλάβες ή θάνατο του ασθενούς από «άτεχνη» θεραπεία χρόνιας υπονατριαιμίας.

Η παρακάτω συζήτηση περιλαμβάνει λεπτομερή περιγραφή των μηχανισμών που ρυθμίζουν το υδατικό ισοζύγιο υπό φυσιολογικές συνθήκες, ως προϋπόθεση κατανόησης της δευτεροπαθούς συμμετοχής του εγκεφάλου στην παθοφυσιολογία πολλών συνήθων περιπτώσεων υπονατριαιμίας, περιπτώσεις υπονατριαιμίας στις οποίες η συμμετοχή του εγκεφάλου φαίνεται πρωτοπαθής, καθώς και τις συνέπειες της υπονατριαιμίας στον εγκέφαλο.

Α. Ισοζύγιο ύδατος

Ισορροπία μεταξύ πρόσληψης και αποβολής ύδατος διατηρεί το ισοζύγιο ύδατος (δηλαδή την ομοιοστασία ως προς το ύδωρ). Κάθε σκέλος αυτής της ισορροπίας μπορεί να θεωρηθεί ότι συντίθεται από μία ρυθμιζόμενη και μία μη ρυθμιζόμενη συνιστώσα. Η μη ρυθμιζόμενη συνιστώσα της πρόσληψης ύδατος συνίσταται στο περιεχόμενο νερό των τροφών ή το παραγόμενο (~500 ml/24ωρο) από τον οξειδωτικό μεταβολισμό τους, την κατανάλωση ποτών για λόγους ευχαρίστησης ή επιθυμητού αποτελέσματος (καφεΐνη) ή κοινωνικούς λόγους ή λόγους συνήθειας (αλκοολούχα ποτά), ενώ η ρυθμιζόμενη συνιστώσα της πρόσληψης νερού είναι η κατανάλωση υγρών σε απάντηση του αντιλαμβανόμενου αισθήματος δίψας. Συνήθως οι ενήλικες πίνουν 1,5-2,5 L νερού την ημέρα, κυρίως από κοινωνικές ή πολιτισμικές επιρροές και πάντως περισσότερο από το αναγκαίο για τη διατήρηση του ισοζυγίου ύδατος.

Η μη ρυθμιζόμενη συνιστώσα της αποβολής ύδατος είναι οι άδηλες απώλειες (εφίδρωση, υγρασία εκπνεόμενου αέρα, κόπρανα), καθώς και ο υποχρεωτικός όγκος ύδατος που πρέπει να αποβάλουν οι νεφροί για να απομακρύνουν ουσίες που παράγονται από το μεταβολισμό και ιόντα για λόγους ομοιοστασίας. Η ρυθμιζόμενη συνιστώσα της αποβολής ύδατος είναι η νεφρική αποβολή περισσότερου ελεύθερου ύδατος από την υποχρεωτική ποσότητα που είναι αναγκαία για την αποβολή ουσιών.

Σχετικά μεγάλη αναλογία ύδατος αποβάλλεται με εξάτμιση από το δέρμα και τους πνεύμονες. Η ποσότητα αυτή ποικίλλει σημαντικά και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (ένδυση, υγρασία, θερμοκρασία και άσκηση). Σε συνήθεις συνθήκες καθιστικής δραστηριότητας υπό ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας, τυπικές της σύγχρονης αστικής ζωής, η ημερήσια ελάχιστη άδηλη απώλεια ύδατος είναι 10 ml/kgΣΒ (0,7 L για άνδρα ή γυναίκα 70 kg), αλλά μπορεί να 2πλασιαστεί απλώς με αύξηση της σωματικής δραστηριότητας ή της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος και σε ακραίες συνθήκες μπορεί να πλησιάζει τον μέγιστο ρυθμό νεφρικής αποβολής καθαρού ύδατος. Επομένως, με ποσοτικούς όρους, οι άδηλες απώλειες και οι παράγοντες που τις επηρεάζουν μπορεί να είναι τόσο σπουδαία για την ομοιοστασία των υγρών του οργανισμού όσο και η ρυθμιζόμενη παραγωγή ούρων.

Μία άλλη σπουδαία παράμετρος μη ρυθμιζόμενης αποβολής ύδατος είναι ο ρυθμός απομάκρυνσης ουσιών από τους νεφρούς, η οποία δεν μπο-

ρεί να μειωθεί κάτω από ένα ελάχιστο υποχρεωτικό επίπεδο που απαιτείται για να αποβληθεί το φορτίο των ουσιών[1]. Ο όγκος των ούρων που απαιτούνται δεν εξαρτάται μόνο από το φορτίο των ουσιών προς απομάκρυνση (~900 mOsm/24ωρο σε ενήλικα 70 kg), αλλά επίσης από το βαθμό της αντιδιούρησης, όταν σε παθολογικές καταστάσεις δεν μπορεί να ρυθμιστεί και παραμένει σταθερή σε ένα επίπεδο: σε βασικό επίπεδο συμπύκνωσης ούρων (ωσμωτικότητα ούρων: 600 mOsm/kg H_2O) ο απαιτούμενος συνολικός όγκος ούρων είναι 1,5 L, ενώ σε συνθήκες μέγιστης αντιδιούρησης (ωσμωτικότητα ούρων 1.200 mOsm/kg H_2O) το ίδιο ημερήσιο φορτίο ουσιών προς απομάκρυνση απαιτεί ελάχιστο υποχρεωτικό όγκο ούρων 0,75 L. Αντίθετα, μείωση της πυκνότητας των ούρων στο ελάχιστο επίπεδο (ωσμωτικότητα ούρων 60 mOsm/kg H_2O) θα επέβαλε αναλογικά μεγαλύτερο όγκο ούρων, 15 L/24ωρο, για να αποβληθεί το ίδιο φορτίο ουσιών.

Η προηγούμενη συζήτηση δίνει έμφαση στο γεγονός ότι, τόσο η πρόσληψη, όσο και η αποβολή ύδατος έχουν σημαντικές μη ρυθμιζόμενες παραμέτρους, οι οποίες μπορεί να ποικίλλουν τρομακτικά, ως αποτέλεσμα παραγόντων που δεν σχετίζονται με τη διατήρηση της ομοιοστασίας των υγρών του σώματος. Κατά συνέπεια οι ρυθμιζόμενες συνιστώσες του ισοζυγίου ύδατος είναι αυτές που δρουν για την διατήρηση της ομοιοστασίας των υγρών, αντισταθμίζοντας τις όποιες διαταραχές προκύπτουν από μη ελεγχόμενη απώλεια ή πρόσληψη ύδατος. Σ' αυτό το πλαίσιο, είναι σαφές ότι οι δύο κύριοι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση του υδατικού ισοζυγίου είναι η υποφυσιακή έκκριση και οι νεφρικές δράσεις της ADH και η δίψα.

1. Αντιδιουρητική ορμόνη

Η καθοριστική παράμετρος αποβολής ελεύθερου ύδατος στα ζώα και στον άνθρωπο είναι η ρύθμιση της νεφρικής αποβολής ύδατος από την κυκλοφορούσα συγκέντρωση ADH στο πλάσμα. Οι νεφρικές δράσεις της ADH αναφέρονται επιγραμματικά, ενώ συζητείται αναλυτικότερα η ρύθμιση της σύνθεσης και έκκρισης ADH από τη νευροϋπόφυση (οπίσθια υπόφυση).

1.1. Δομή και σύνθεση της ADH

Ο όρος «αντιδιουρητική ορμόνη» ADH καθιερώθηκε από τα κλασικά πειράματα του Verney, στα οποία τοπική έγχυση υπέρτονου αλατούχου ορού προκαλούσε ισχυρή αντιδιούρηση, όταν η έγχυση γινόταν στην καρωτίδα, αλλά όχι στη μηριαία αρτηρία[2]. Μετά το βιοχημικό χαρακτηρισμό της αργινίνης-βαζοπρεσσίνης (AVP) και τη γνώση ότι είναι η μόνη φυσικά υπάρχουσα αντιδιουρητική ουσία, καθιερώθηκε η εναλλακτική και ταυτόσημη χρήση των όρων ADH και AVP.

Η ADH είναι 9-πεπτίδιο: 6 αμινοξέα σχηματίζουν ένα δακτύλιο διαμέσου μιας δισουλφιδικής γέφυρας και 3 ακόμη αμινοξέα συμπληρώνουν μία πλευρική αλυσίδα. Συντίθεται ως μεγάλη προορμόνη (145 αμινοξέα) στα κυτταρικά σώματα μεγακυτταρικών νευρώνων που απαρτίζουν τον υπεροπτικό (πάνω από το οπτικό χίασμα) και παρακοιλιακό (στο έδαφος της 3ης κοιλίας) πυρήνα του υποθαλάμου. Η προορμόνη πακετάρεται σε νευροεκκριτικά κοκκία και μεταφέρεται στους νευράξονες των παραπάνω κυττάρων μέχρι τις τελικές τους απολήξεις, οι οποίες φτάνουν και σχηματίζουν την οπίσθια υπόφυση. Κατά τη νευραξονική μεταφορά των εκκριτικών κοκκίων συμβαίνει ενζυμική διάσπαση της προορμόνης σε 3 τελικά προϊόντα: ADH, νευροφυσίνη και καρβοξυλική γλυκοπρωτεΐνη.

Όταν τα κύτταρα του υπεροπτικού και παρακοιλιακού πυρήνα διεγείρονται, δυναμικά ενέργειας προωθούνται κατά μήκος του νευράξονα μέχρι τις τελικές απολήξεις του, μεταβάλλοντας τη διαπερατότητα των μεμβρανών του και αυξάνοντας την είσοδο Ca^{2+}, με αποτέλεσμα σύντηξη των εκκριτικών κοκκίων με την κυτταρική μεμβράνη και απελευθέρωση των 3 πεπτιδίων. Η ελεύθερη ADH μεταφέρεται από το τριχοειδικό δίκτυο της οπίσθιας υπόφυσης στη συστηματική κυκλοφορία. Η συγκέντρωση ADH στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί σημαντικά εντός λεπτών, προσφέροντας έτσι ένα γρήγορο μήνυμα για να τροποποιηθεί η νεφρική αποβολή ύδατος.

1.2. Δράσεις της ADH

***Νεφρικές δράσεις**:* Η αντιδιούρηση προκαλείται με τη σύνδεση της κυκλοφορούσας ADH με τους V_2 υποδοχείς της στους νεφρούς, που σηματοδοτεί την εισαγωγή μορίων υδατοπορίνης-2 (κανάλια ύδατος) στη μεμβράνη της αυλικής επιφάνειας των θεμελίων κυττάρων στα φλοιικά και

μυελικά αθροιστικά σωληνάρια και έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα στο ύδωρ των αθροιστικών σωληναρίων. Ύδωρ από το υπότονο διήθημα που φτάνει στον άπω νεφρώνα απορροφάται, τόσο από τον (υπέρτονο σχετικά με το διήθημα) φλοιό, όσο και από τον υπέρτονο μυελό. Ο όγκος των ούρων που αποβάλλεται εξαρτάται από τον ρυθμό αποβολής δραστικών ωσμωλών στα ούρα και από τη δραστική ωσμωτικότητα του διάμεσου χώρου του έσω μυελού[3].

***Απουσία ADH**:* Η δράση της ADH στο νεφρό παύει όταν η έκκρισή της διακόπτεται και μεταβολίζεται η ήδη κυκλοφορούσα. Η υδατοπορίνη-2 αποσύρεται από την αυλική μεμβράνη με ενδοκύττωση, με αποτέλεσμα το επιθήλιο του αθροιστικού σωληναρίου να γίνεται αδιαπέραστο στο ύδωρ. Σχεδόν όλο το ύδωρ που φτάνει με το υπότονο διήθημα στον άπω νεφρώνα αποβάλλεται στα ούρα. Το ανώτερο όριο του ρυθμού νεφρικής αποβολής ύδατος, όταν δεν δρα η ADH (απουσιάζει), καθορίζεται από την παροχή διηθήματος στον άπω νεφρώνα[3]. *[Η παροχή διηθήματος στον άπω νεφρώνα ισούται με τον GFR, μειωμένο κατά τον όγκο του ύδατος στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, επειδή όλα τα επόμενα τμήματα του νεφρώνα είναι πρακτικά αδιαπέραστα στο ύδωρ, όταν η ADH δεν δρα. Επομένως ο κύριος υπεύθυνος παράγοντας για μεγάλη παροχή διηθήματος στον άπω νεφρώνα είναι η ένταση της επαναρρόφησης Na^+ και δευτερογενώς, ύδατος από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Γι' αυτόν το λόγο, για να επιτευχθεί η μέγιστη αποβολή ύδατος, ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας δεν πρέπει να είναι μειωμένος. Αντίθετα, όταν υπάρχει μειωμένος GFR και αυξημένη εγγύς απορρόφηση, η παροχή διηθήματος στον άπω νεφρώνα μπορεί να είναι πολύ χαμηλή. Εάν ο όγκος του διηθήματος που φτάνει στον άπω νεφρώνα δεν ξεπερνά τον όγκο ύδατος που απορροφάται από την υπολειμματική διαπερατότητα στο ύδωρ, μπορεί να αναπτυχθεί χρόνια υπονατριαιμία, ακόμη και με μέτρια κατανάλωση νερού και απουσία δράσεων ADH (υπολειμματική διαπερατότητα στο ύδωρ: μικρή απορρόφηση ύδατος στο τελευταίο τμήμα του μυελικού σωληναρίου, ακόμη και χωρίς τη δράση ADH[3])].*

***Αγγειακές δράσεις ADH**:* Η ADH προκαλεί επίσης αγγειοσύσπαση, που ήταν η ιδιότητα που οδήγησε στην αρχική ανακάλυψη και ονοματοδοσία (βαζοπρεσσίνη) της ουσίας[4], αλλά αυτό το αγγειοσυσπαστικό αποτέλεσμα συμβαίνει μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ μεγαλύτερες από αυτές που απαιτούνται για την αντιδιουρητική δράση και είναι πιθανά μικρής φυ-

σιολογικής ή παθολογικής σημασίας στον άνθρωπο, εκτός από συνθήκες σοβαρής υπότασης ή υπογκαιμίας, κατά τις οποίες δρα συμπληρωματικά στην αγγειοσυσπαστική δράση της αγγειοτενσίνης-ΙΙ και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος[5]. Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, η παράλληλη διέγερση του μηχανισμού της πήξης διαμέσου απελευθέρωσης προπηκτικών παραγόντων (παράγοντες VIII και von Willebrand) από το αγγειακό ενδοθήλιο και αύξησης της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων[6] μας βοηθά να ερμηνευθεί τελεολογικά τη μεγάλη έκκριση ADH σε συνθήκες σοβαρής υπογκαιμίας, που μπορεί να προέρχεται από αιμορραγία (επισήμανση για την παρακάτω συζήτηση). Όλες οι παραπάνω δράσεις προκαλούνται από τη σύνδεση της ADH με τον υποδοχέα V_{1a}[6] που υπάρχει σε όλο το αγγειακό δίκτυο.

***Άλλες δράσεις της ADH**:* Η ADH προάγει την τοπική παραγωγή στο νεφρό προσταγλανδίνης E_2 και προστακυκλίνης[7], οι οποίες αμβλύνουν την αγγειοσυσπαστική και αντιδιουρητική δράση της ADH, επομένως εμποδίζουν την υπερβολική αντιδιουρητική απόκριση και πιθανά εξασφαλίζουν επαρκή νεφρική άρδευση[8]. Η διέγερση της επαναρρόφησης Na^+ από το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και η αυξημένη συγκέντρωση ουρίας στον έσω νεφρικό μυελό[3] από τη δράση της ADH είναι αποτελέσματα τελεολογικά κατάλληλα για την ολοκλήρωση της αντιδιουρητικής δράσης της ADH.

Η ADH αποδομείται στο ήπαρ και τους νεφρούς[9] και ο χρόνος ημιζωής στην κυκλοφορία είναι μόνο 15-20 min. Εξάλλου οι φυσιολογικές υποφυσιακές αποθήκες της ADH είναι πολύ μεγάλες, καλύπτοντας για πάνω από μία εβδομάδα τις ανάγκες σε ορμόνη για μέγιστη αντιδιούρηση υπό συνθήκες παρατεταμένης αφυδάτωσης[10].

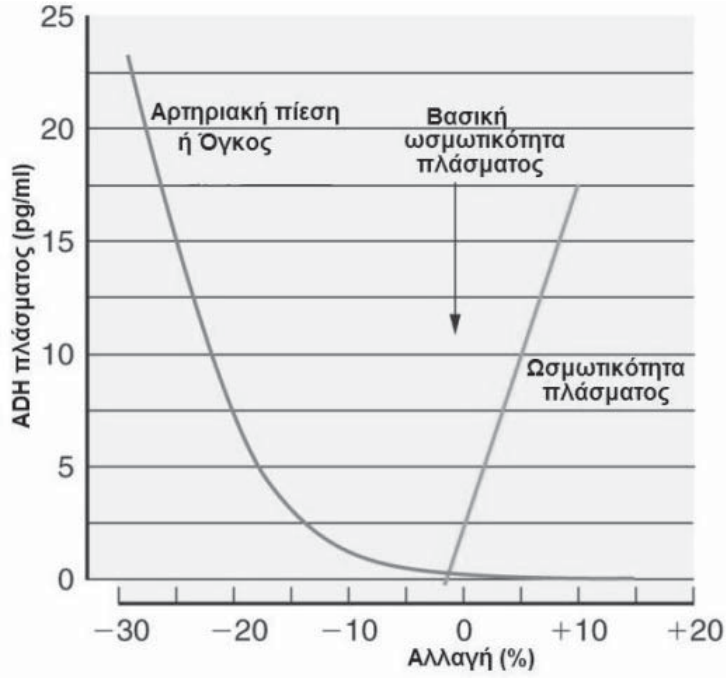
1.3. Ρύθμιση της έκκρισης ADH

Η έκκριση ADH επηρεάζεται από πολλά διαφορετικά ερεθίσματα, αλλά δύο είναι οι πιο σημαντικοί ρυθμιστές της έκκρισης, η ωσμωτικότητα πλάσματος και ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας.

***Ωσμωτικότητα πλάσματος**:* Ήδη από τις πρωταρχικές μελέτες του Verney κατέστη σαφές ότι το σπουδαιότερο ερέθισμα για την έκκριση της ADH, υπό φυσιολογικές συνθήκες, είναι η αυξημένη ωσμωτικότητα του πλάσματος[2]. Ακολούθως έγινε προφανής η μοναδική ευαισθησία αυτής

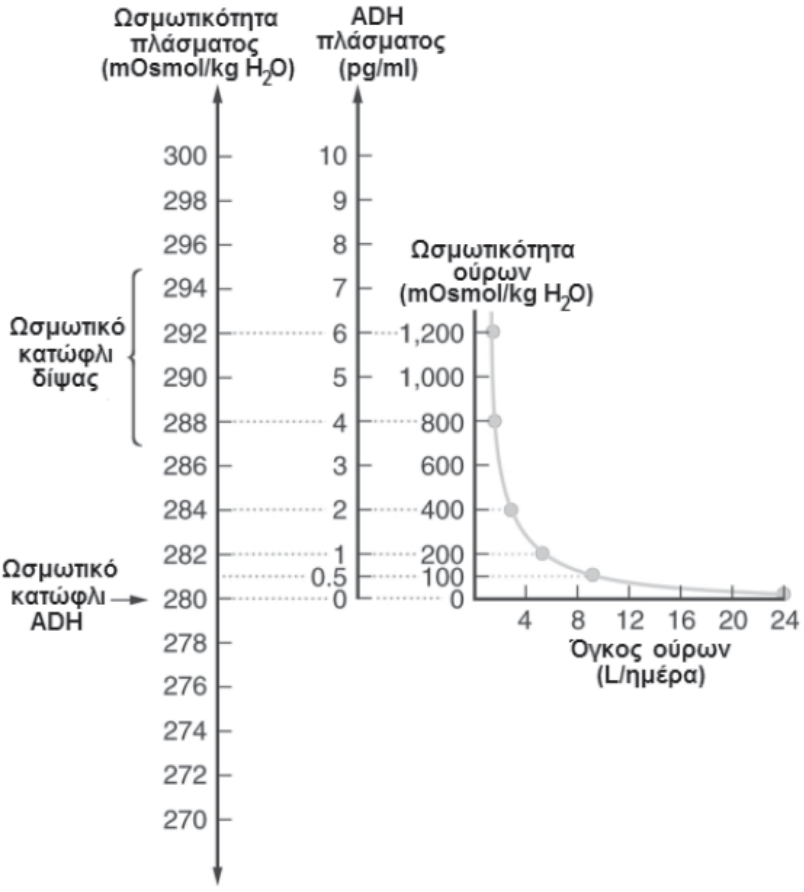
της ορμόνης σε μικρές αλλαγές της ωσμωτικότητας, καθώς και η αντίστοιχη ευαισθησία του νεφρού σε μικρές αλλαγές της συγκέντρωσης ADH στο πλάσμα. Αν και έχει βρεθεί ότι οι ίδιοι οι μεγακυτταρικοί νευρώνες έχουν εγγενείς ιδιότητες ωσμωϋποδοχής[11], οι έρευνες των τελευταίων 10ετιών έχουν καταδείξει ότι τα πιο ευαίσθητα ωσμωϋποδεκτικά κύτταρα, που είναι ικανά να «αντιληφθούν» μικρές μεταβολές στην ωσμωτικότητα του πλάσματος και να μεταγράψουν αυτές τις αλλαγές σε έκκριση ADH, βρίσκονται στον πρόσθιο υποθάλαμο, πιθανά μέσα ή κοντά στο αποκαλούμενο «αγγειοβριθές όργανο του τελικού πετάλου»[12]. Η περιοχή αυτή έχει αγγειακή αιμάτωση που στερείται του τυπικού αιματοεγκεφαλικού φραγμού που παρεμποδίζει τη διάχυση των περισσότερων ιόντων από το αίμα στον εγκεφαλικό ιστό. Αυτό καθιστά δυνατή την ελεύθερη μετακίνηση ιόντων και άλλων ουσιών μεταξύ του αίματος και του τοπικού διάμεσου υγρού σ' αυτή την περιοχή. Ως αποτέλεσμα, οι ωσμωϋποδοχείς αποκρίνονται τάχιστα σε αλλαγές της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου υγρού, ασκώντας ισχυρό έλεγχο στην έκκριση ADH και στη δίψα, όπως θα συζητηθεί αργότερα.

Όπως υποστηρίζεται από τις περισσότερες μελέτες, φαίνεται ότι υπάρχει ένα διακριτό ωσμωτικό κατώφλι για την έκκριση ADH, πάνω από το οποίο υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ ωσμωτικότητας και συγκέντρωσης ADH πλάσματος[13] (Εικόνα 1). Σε ωσμωτικότητες πλάσματος κάτω από το κατώφλι, η έκκριση ADH καταστέλλεται σε πολύ χαμηλή ή μη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση. Η κλίση της γραμμής συσχέτισης μεταξύ ωσμωτικότητας και συγκέντρωσης ADH πλάσματος (ευαισθησία) ποικίλλει ουσιωδώς μεταξύ των ατόμων, εν μέρει εξαιτίας γενετικών παραγόντων, αλλά επίσης και σε σχέση με άλλους παράγοντες[14], που περιγράφονται αναλυτικότερα στη συνέχεια.



Εικόνα 1*: Συγκριτική ευαισθησία της έκκρισης της ADH σε απάντηση αυξήσεων της ωσμωτικότητας πλάσματος έναντι μειώσεων του όγκου αίματος ή της πίεσης σε ανθρώπους. Το βέλος δείχνει τις χαμηλές συγκεντρώσεις ADH που απαντώνται σε βασική ωσμωτικότητα πλάσματος (Brenner & Rector's THE KIDNEY 8th Edition)*

Η νεφρική απόκριση είναι επίσης ανάλογη προς την κυκλοφορούσα ADH. Η ωσμωτικότητα των ούρων είναι ανάλογη προς τα επίπεδα ADH όταν κυμαίνεται από 0,5 μέχρι 4-5 pg/ml. Σε συγκέντρωση ADH ~5 pg/ml η ωσμωτικότητα των ούρων είναι μέγιστη και δεν μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω, παρά την πρόσθετη αύξηση των επιπέδων ADH (Εικόνα 2). Επομένως μικρές αλλαγές της τάξης του 1% στην ωσμωτικότητα πλάσματος είναι αρκετές για να προκαλέσουν σημαντικές αυξήσεις στη συγκέντρωση ADH στο πλάσμα, με ανάλογη αύξηση στην πυκνότητα των ούρων.



***Εικόνα 2**: Σχέσεις μεταξύ ωσμωτικότητας πλάσματος, συγκεντρώσεις ADH, ωσμωτικότητας ούρων και όγκου ούρων σε ανθρώπους (Brenner & Rector's THE KIDNEY, 8th Edition)*

Η μέγιστη αντιδιούρηση επιτυγχάνεται με αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά μόνο 5-10 mOsm/kg H_2O (δηλαδή 2-4%) πάνω από το κατώφλι για την έκκριση ADH[1].

Σε υγιείς ενήλικες το κατώφλι ωσμωτικότητας για την έκκριση ADH ποικίλλει από άτομο σε άτομο και κυμαίνεται από 275 μέχρι 290 mOsm/kg H_2O (μέσος όρος 280-285 mOsm/kg H_2O) και φαίνεται να είναι γενετικά προσδιορισμένο. Ωστόσο πολλαπλοί παράγοντες, επιπρόσθετα στη γενετική επίδραση, μπορούν να τροποποιήσουν την ευαισθησία ή/και το σημείο ρύθμισης (κατώφλι ωσμωτικότητας) του συστήματος έκκρισης ADH.

Ο κυριότερος από αυτούς είναι οι οξείες μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, στο δραστικό όγκο αίματος ή και στα δύο, όπως θα συζητηθεί παρακάτω. Η ευαισθησία του ωσμωρυθμιστικού συστήματος έχει βρεθεί να αυξάνεται με τη γήρανση[15], αλλά επίσης τροποποιείται από μεταβολικούς παράγοντες (όπως το Ca^{2+} του ορού) και διάφορα φάρμακα ή ορμονικές επιδράσεις. Το σημείο ρύθμισης μειώνεται σημαντικά κατά την εγκυμοσύνη[16], πιθανότατα από επίδραση της πλακουντιακής ορμόνης ρελαξίνης[17], παρά από την επίδραση των γοναδικών στεροειδών ή της χοριακής γοναδοτροπίνης. Το γεγονός ότι πολλαπλοί παράγοντες επηρεάζουν το σημείο ρύθμισης και την ευαισθησία της έκκρισης ADH δεν πρέπει να προκαλεί έκπληξη, υπό τη θεώρηση ότι η έκκριση ADH εκφράζει την τελική συνισταμένη αμφίσημων ερεθισμάτων, τόσο διεγερτικών όσο και ανασταλτικών, από πολλαπλές διαφορετικές προσαγωγές οδούς προς τη νευροϋπόφυση[18,19].

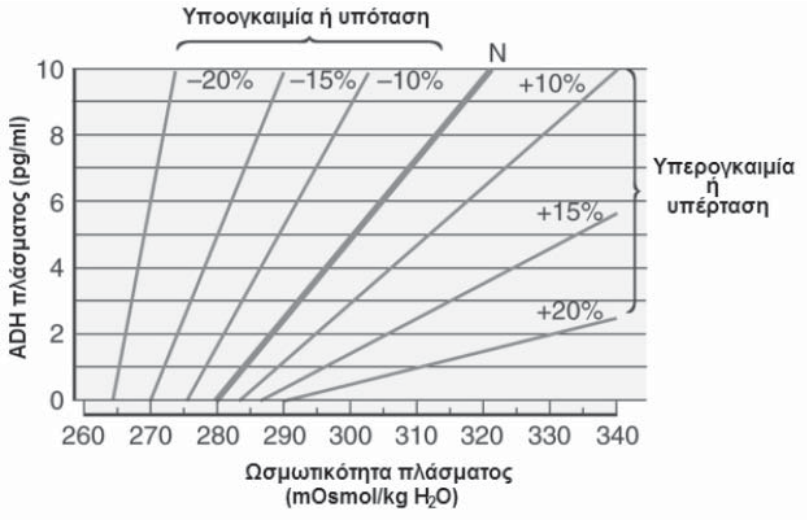
Οι νευρώνες-ωσμωϋποδοχείς διεγείρονται από την αύξηση της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου υγρού, που προκαλεί ωσμωτική μετακίνηση ύδατος και μείωση του κυτταρικού όγκου. Η ρίκνωση των νευρώνων-ωσμωϋποδοχέων ενεργοποιεί ένα μη κατιοντικό κανάλι στη μεμβράνη τους[20], που αρχίζει την εκπόλωση και την πυροδότηση του νευρώνα (αντίθετα η μείωση της ωσμωτικότητας αδρανοποιεί τον νευρώνα). Επομένως μόνο η δραστική ωσμωτικότητα έχει σημασία για την έκκριση ADH. Επειδή το Na^+ και τα συνοδά ανιόντα του καθορίζουν πρωταρχικά τη δραστική ωσμωτικότητα του εξωκυττάριου υγρού, το $Na^+_{\text{πλάσματος}}$ είναι το κυρίαρχο ερέθισμα για την έκκριση ADH. Η ουρία είναι ωσμωτικά μη δραστική ουσία, αφού διαπερνά ελεύθερα την κυτταρική μεμβράνη και δεν μεταβάλλει τον κυτταρικό όγκο. Η γλυκόζη, η άλλη δυνητικά σημαντική διαλυμένη ουσία, συμπεριφέρεται ως ωσμωτικά δραστική, προάγοντας την έκκριση ADH, μόνο σε καταστάσεις έλλειψης ινσουλίνης[6], όπως σε απορρυθμισμένο σακχαρώδη διαβήτη (χωρίς να υπάρχει ομοφωνία επ' αυτού[3,21], καθώς αυτά τα αποτελέσματα της υπεργλυκαιμίας είναι εξίσου πιθανό να οφείλονται στην υπογκαιμία από την ωσμωτική διούρηση).

Όγκος εξωκυττάριου υγρού και αρτηριακή πίεση*:* Η υπογκαιμία είναι επίσης ένα ισχυρό ερέθισμα για την έκκριση ADH στον άνθρωπο[13,22], γεγονός τελεολογικά αναμενόμενο, εφόσον η κατάλληλη απάντηση στην υπογκαιμία θα πρέπει να περιλαμβάνει και «οικονομία» του νεφρού στην αποβολή ύδατος. Στον άνθρωπο και σε πολλά είδη ζώων, η αιφνίδια πτώση της αρτηριακής πίεσης με οποιονδήποτε τρόπο ή μέθοδο αυξάνει τη

συγκέντρωση ADH στο πλάσμα, με μέγεθος ανάλογο του βαθμού της υπότασης που παρατηρείται. Αυτή η σχέση ερεθίσματος-απόκρισης ακολουθεί ένα καθαρά εκθετικό πρότυπο, ώστε μικρές μειώσεις στην αρτηριακή πίεση, της τάξεως του 5-10%, έχουν συνήθως μικρή επίδραση στην ADH του πλάσματος, ενώ πτώσεις πίεσης 20-30% έχουν ως αποτέλεσμα επίπεδα ορμόνης πολλαπλάσια αυτών που απαιτούνται για πρόκληση μέγιστης αντιδιούρησης[23,24].

Η απόκριση ADH σε οξείες μειώσεις του όγκου αίματος φαίνεται να είναι ποσοτικά και ποιοτικά όμοια με την απόκριση ADH στην αρτηριακή πίεση. Αντίστροφα επίσης, οξείες αυξήσεις του όγκου αίματος ή της πίεσης καταστέλλουν την έκκριση ADH. Αυτό το αποτέλεσμα δεν είναι τόσο χαρακτηριστικό, όσο αυτό της υπότασης ή της υπογκαιμίας, ωστόσο φαίνεται να έχει παρόμοια ποσοτική συσχέτιση (απαιτούνται δηλαδή σχετικά μεγάλες αλλαγές, της τάξεως του 10-15%, για να μεταβληθεί υπολογίσιμα η έκκριση της ορμόνης[25]).

Η μηδαμινή ή απούσα επίδραση μικρών αλλαγών του όγκου αίματος και της πίεσης στην έκκριση ADH βρίσκεται σε έντονη αντίθεση με την εκπληκτική ευαισθησία του ωσμωρυθμιστικού συστήματος. Η αναγνώριση αυτής της διαφοράς είναι ουσιαστική για την κατανόηση της σχετικής συμμετοχής κάθε ρυθμιστικής παραμέτρου στον έλεγχο της έκκρισης ADH υπό φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Επειδή οι από-μέρα-σε-μέρα διακυμάνσεις του ολικού ύδατος του οργανισμού σπάνια υπερβαίνουν το 2-3%, η επίδρασή τους στην έκκριση ADH πρέπει να επιτυγχάνεται με μεσολάβηση σε μεγάλο βαθμό, αν όχι αποκλειστικά, του ωσμωρυθμιστικού συστήματος. Παρά ταύτα μικρές αλλαγές στον όγκο αίματος και στην πίεση επιδρούν, στην πραγματικότητα, έμμεσα στην έκκριση ADH, αν και από μόνες τους είναι αδύναμα ερεθίσματα. Αυτό επιτυγχάνεται με μετατόπιση της ευαισθησίας της έκκρισης ADH σε ωσμωτικά ερεθίσματα (Εικόνα 3), έτσι ώστε μία συγκεκριμένη αύξηση στην ωσμωτικότητα να προκαλεί μεγαλύτερη έκκριση ADH κατά τη διάρκεια υπογκαιμικών καταστάσεων απ' ό,τι όταν υπάρχει φυσιολογική κατάσταση όγκου[26]. Επίσης, το σημείο ρύθμισης μετατοπίζεται σε χαμηλότερη ωσμωτικότητα όταν υπάρχουν ήπια υπογκαιμικά ερεθίσματα, αλλά η διατήρηση της λειτουργίας του κατωφλίου εξασφαλίζει τη δυνατότητα πλήρους καταστολής της έκκρισης ADH, εάν η ωσμωτικότητα πέσει κάτω από το νέο (χαμηλότερο) σημείο ρύθμισης.



***Εικόνα 3**: Η σχέση μεταξύ ωσμωτικότητας πλάσματος και συγκέντρωσης ADH τροποποιείται από τον όγκο αίματος και τη πίεση. Η γραμμή που σημειώνεται με N δείχνει τη συγκέντρωση ADH σε ένα εύρος ωσμωτικότητας πλάσματος σε ενήλικα με φυσιολογικό ενδαγγειακό όγκο και φυσιολογική πίεση (Brenner & Rector's THE KIDNEY, 8th Edition)*

Αυτές οι αιμοδυναμικές επιδράσεις στην έκκριση ADH επιτυγχάνονται με μεσολάβηση, τουλάχιστον εν μέρει, νευρικών οδών που προέρχονται από τους ταση εϋποδοχείς στους καρδιακούς κόλπους, στην αορτή και στα καρωτιδικά σωμάτια. Κεντρομόλες νευρικές ίνες από αυτούς τους υποδοχείς ανεβαίνουν με το πνευμονογαστρικό και γλωσσοφαρυγγικό νεύρο στον πυρήνα του μονήρους δεματίου στο εγκεφαλικό στέλεχος[27] (αγγειοκινητικό κέντρο). Μία μεγάλη ποικιλία μετασυναπτικών νευρικών οδών ξεκινούν από το μονήρες δεμάτιο και καταλήγουν άμεσα ή έμμεσα στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, μεταφέροντας, όπως έχει προαναφερθεί, είτε διεγερτικά είτε ανασταλτικά ερεθίσματα για την έκκριση ADH.

Ο μηχανισμός των ταση εϋποδοχέων φαίνεται επίσης ότι είναι ο μεσολαβητής για μεγάλο αριθμό φαρμακευτικών ή παθολογικών επιδράσεων στην έκκριση ADH. Μεταξύ αυτών είναι διουρητικά, ισοπροτερενόλη, νικοτίνη, προσταγλανδίνες, νιτροπρωσσικό, τριμεθαφάνη, ισταμίνη, μορφίνη, βραδυκινίνη, που όλα διεγείρουν την έκκριση ADH, τουλάχιστον εν μέρει, από τη μείωση του όγκου αίματος ή της πίεσης[22]. Η επινεφρίνη καταστέλ-

λει την έκκριση ADH, ανεβάζοντας την αρτηριακή πίεση[28]. Επιπρόσθετα η αληθής υπογκαιμία με έλλειμμα Na^+, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η ηπατική κίρρωση και το νεφρωσικό σύνδρομο διεγείρουν την έκκριση ADH, ως αποτέλεσμα της μείωσης του δραστικού όγκου κυκλοφορίας.

Όταν ο βαθμός της υπογκαιμίας είναι ήπιος, το αποτέλεσμα είναι μία μετατόπιση του σημείου ρύθμισης ή/και της ευαισθησίας της ωσμωρυθμιστικής απάντησης (δηλαδή το μη ωσμωτικό ερέθισμα της υπογκαιμίας ενισχύει την απόκριση ADH στην υπερωσμωτικότητα, χωρίς να καταργείται η δυνατότητα καταστολής της έκκρισης ADH από την υποωσμωτικότητα). Σε καταστάσεις όμως που ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας έχει μειωθεί σημαντικά (>20-30%), το μη ωσμωτικό ερέθισμα της υπογκαιμίας για την έκκριση ADH ξεπερνά την ανασταλτική δράση της υποωσμωτικότητας στην έκκριση ADH: ενώ υπάρχει υπονατριαιμία, η συγκέντρωση ADH στο πλάσμα είναι υπολογίσιμη έως πολύ υψηλή[6]. Ο παραπάνω παθοφυσιολογικός μηχανισμός διαπιστώνεται συχνά στις υπονατριαιμίες που σχετίζονται με καταστάσεις μειωμένου δραστικού όγκου κυκλοφορίας (καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση, βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο, αληθής υπογκαιμία). Η έκκριση ADH από υπογκαιμικά-υποτασικά ερεθίσματα είναι ο τελικός μηχανισμός άμυνας του οργανισμού στο μειωμένο δραστικό όγκο κυκλοφορίας και μειώνει ακόμη περισσότερο την ήδη περιορισμένη νεφρική αποβολή ύδατος από τη μειωμένη παροχή διηθήματος στον άπω νεφρώνα, που σχεδόν κατά κανόνα προηγείται παθοφυσιολογικά και οφείλεται σε αυξημένη εγγύς επαναρρόφηση ή/και μειωμένο GFR.

Άλλα μη ωσμωτικά ερεθίσματα για την έκκριση ADH*:* Η ναυτία είναι πιθανότατα το ισχυρότερο γνωστό ερέθισμα για την έκκριση ADH, καθώς μπορεί να αυξήσει την ADH μέχρι 500 φορές (πάνω από 200-400 pg/ml[29]). Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι η νευρική οδός που εμπλέκεται σ' αυτό το αποτέλεσμα έχει χαρτογραφηθεί στη χημειοδεκτική ζώνη του εγκεφαλικού στελέχους. Μπορεί να ενεργοποιηθεί από ποικιλία φαρμάκων και καταστάσεων, που περιλαμβάνουν απομορφίνη, μορφίνη, νικοτίνη, αλκοόλη, παρασυμπαθητικοτονία, διαβητική κετοξέωση, οξεία υποξία και ταξιδιωτική ναυτία. Η επίδραση στην έκκριση ADH είναι ακαριαία και πολύ ισχυρή, ακόμη κι αν η ναυτία είναι παροδική και δεν συνοδεύεται από έμετο ή αλλαγές στην αρτηριακή πίεση. Εάν χορηγηθούν πριν, φλουφεναζίνη, αλοπεριδόλη ή προμεθαζίνη σε δόσεις επαρκείς για να εμποδίσουν τη ναυτία, η απόκριση της ADH καταργείται πλήρως. Το ανασταλτικό αποτέλεσμα

αυτών των ντοπαμινικών ανταγωνιστών είναι ειδικό για τα ερεθίσματα που προκαλούν ναυτία, καθότι δεν αλλοιώνουν την απόκριση ADH σε ωσμωτικά ή αιμοδυναμικά ερεθίσματα. Αυτή η έντονη διέγερση της έκκρισης ADH από τη ναυτία είναι ακατανόητη τελεολογικά, αλλά πιθανότατα είναι υπεύθυνη για την έντονη αγγειοσύσπαση και τη χαρακτηριστική ωχρότητα εξ αυτής, που συνοδεύει συχνά τέτοιες καταστάσεις.

Ο πόνος, το χειρουργικό stress και φάρμακα προκαλούν, το καθένα από μόνο του, έκκριση ADH[6]. Ωστόσο όλα τα παραπάνω (συχνά και ναυτία) μπορεί να συνυπάρχουν σε μετεγχειρητικούς ασθενείς. Η κατάσταση είναι συνήθης και αποτελεί ικανή συνθήκη για την ανάπτυξη οξείας και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή υπονατριαιμίας, εάν στους ασθενείς χορηγούνται σημαντικές ποσότητες ύδατος χωρίς ηλεκτρολύτες (D/W 5%, υπότονοι αλατούχοι οροί ή πρόσληψη νερού από το στόμα). Ο κίνδυνος για εμφάνιση υπονατριαιμίας υπάρχει ακόμη και με χορήγηση ισότονου αλατούχου (φυσιολογικού) ορού. Χορήγηση μερικών L φυσιολογικού ορού κατά την περιεγχειρητική περίοδο είναι συνήθης πρακτική, ακόμη και για απλές χειρουργικές επεμβάσεις, για να «κρατηθεί» η πίεση και να διατηρηθεί μία «καλή διούρηση». Εάν το NaCl αποβάλλεται (εξαιτίας έκπτυξης του δραστικού όγκου κυκλοφορίας) σε υπέρτονα ούρα (ως συνέπεια της συνεχιζόμενης δράσης της ADH), κατακρατείται καθαρό ύδωρ στον οργανισμό. Ασθενείς με μικρό σωματικό μέγεθος είναι ιδιαίτερα πιθανό να αναπτύξουν πιο σοβαρή οξεία υπονατριαιμία. Μία «καλή διούρηση» είναι σημείο συναγερμού για την ανάπτυξη οξείας υπονατριαιμίας, εάν αυτά τα ούρα είναι υπέρτονα[3].

2. Ο ρόλος της δίψας

Η δίψα είναι μηχανισμός άμυνας του οργανισμού ώστε να αυξηθεί η κατανάλωση νερού, σε απάντηση ερεθισμάτων για έλλειμμα ύδατος στον οργανισμό. Ορίζεται ως η συνειδητά αντιλαμβανόμενη επιθυμία για νερό. Η δίψα διεγείρεται σε ζώα και ανθρώπους, είτε από ενδοκυττάρια «αφυδάτωση» που προκαλείται από αύξηση στη δραστική ωσμωτικότητα του εξωκυττάριου υγρού, είτε από ενδαγγειακή υπογκαιμία που προκαλείται από απώλεια εξωκυττάριου υγρού[30,31]. Όπως είναι αναμενόμενο, είναι οι ίδιες παράμετροι που προκαλούν έκκριση ADH, από τις οποίες η υπερωσμωτικότητα είναι η ισχυρότερη για την πρόκληση δίψας.

Ωσμωτική δίψα*:* Σε υγιείς ενήλικες, αύξηση της δραστικής ωσμωτικότητας πλάσματος μόνο κατά 2-3% πάνω από το βασικό επίπεδο προκαλεί έντονη επιθυμία για κατανάλωση νερού[32]. Αυτή η απάντηση δεν εξαρτάται από αλλαγές στον όγκο του εξωκυττάριου υγρού ή του πλάσματος, καθόσον προκαλείται πανομοιότυπα, είτε η ωσμωτικότητα πλάσματος αυξάνεται με έγχυση υπέρτονου διαλύματος, είτε με στέρηση νερού. Το απόλυτο επίπεδο ωσμωτικότητας πλάσματος στο οποίο ένα άτομο αναπτύσσει συνειδητή έπειξη για αναζήτηση και πρόσληψη νερού ονομάζεται ωσμωτικό κατώφλι της δίψας. Ποικίλλει υπολογίσιμα μεταξύ των ατόμων, πιθανά ως αποτέλεσμα γενετικών παραγόντων, αλλά σε υγιείς ενήλικες είναι κατά μέσο όρο περίπου 295 mOsm/kg H_2O. Φυσιολογικής σημασίας είναι το γεγονός ότι αυτό το επίπεδο είναι πάνω από το ωσμωτικό κατώφλι για την έκκριση ADH και πλησιάζει την ωσμωτικότητα πλάσματος στην οποία έχει επιτευχθεί φυσιολογικά η μέγιστη συμπύκνωση των ούρων.

Οι εγκεφαλικές οδοί που μεσολαβούν για την ωσμωτική δίψα δεν είναι καθαρά προσδιορισμένες, αλλά είναι σαφές ότι η πρόκληση δίψας απαιτεί ωσμωϋποδοχείς που βρίσκονται στον πρόσθιο κοιλιακό υποθάλαμο, στην ίδια περιοχή με τους ωσμωϋποδοχείς που ελέγχουν την ωσμωτική έκκριση ADH. Εάν οι ωσμωϋποδοχείς για τη δίψα και την ADH είναι τα ίδια κύτταρα ή απλώς βρίσκονται στην ίδια γενική περιοχή, παραμένει άγνωστο. Πάντως οι ιδιότητες των ωσμωϋποδοχέων είναι πολύ όμοιες. Ουσίες ωσμωτικά αδρανείς όπως η ουρία δεν προκαλούν δίψα, ενώ ουσίες ωσμωτικά δραστικές όπως το NaCl και η μαννιτόλη προκαλούν[21,33].

Οι ευαισθησίες των ωσμωϋποδοχέων της δίψας και της ADH δεν μπορούν να συγκριθούν με ακρίβεια, αλλά φαίνεται ότι είναι παρόμοιες. Έτσι, σε υγιείς ενήλικες η ένταση της δίψας αυξάνεται γρήγορα σε ευθεία αναλογία με τη $(Na^+)_{πλάσματος}$ ή την ωσμωτικότητα πλάσματος και γενικά δεν είναι ανεκτή σε επίπεδα μόνο 3-5% πάνω από το ωσμωτικό κατώφλι της δίψας. Η πρόσληψη νερού φαίνεται επίσης να είναι ανάλογη με την ένταση της δίψας, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα και κάτω από συνθήκες μέγιστης ωσμωτικής διέγερσης μπορεί να φτάσει μέχρι 20-25 L/24ωρο[1]. Το προσλαμβανόμενο νερό λειτουργεί συμπληρωματικά στην κατακράτηση ύδατος από την αντιδιούρηση που προκαλεί η ADH, ώστε και οι δύο απαντήσεις συμβαίνουν παράλληλα όταν υπάρχει πρόσβαση στο νερό.

Όπως με την έκκριση ADH, η ωσμωρύθμιση της δίψας φαίνεται να είναι αμφίσημη (δηλαδή με διεγερτικά και ανασταλτικά ερεθίσματα), καθόσον

ήπια μείωση της ωσμωτικότητας κάτω από το φυσιολογικό προκαλεί μία αίσθηση κορεσμού (μέχρις απέχθειας), που οδηγεί φυσιολογικά σε μείωση της πρόσληψης υγρών[34,35]. Αυτό το αποτέλεσμα είναι αρκετό για να προληφθεί η υπονατριαιμία, ακόμη κι αν η αντιδιούρηση είναι σταθερή σε μέγιστα επίπεδα για παρατεταμένη χρονική περίοδο, υποδεικνύοντας ότι η ωσμωτικά απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) δεν θα έπρεπε να προκαλεί την ανάπτυξη υπονατριαιμίας, εκτός εάν ο μηχανισμός του κορεσμού της δίψας είναι ελαττωματικός ή η πρόσληψη νερού είναι ακατάλληλα υψηλή για κάποιον άλλο λόγο, όπως η μη ρυθμιζόμενη πρόσληψη υγρών[1] που συζητήθηκε ήδη.

Η δίψα μπορεί επίσης να κατασταλεί από στοματοφαρυγγικούς μηχανοϋποδοχείς, που διεγείρονται (και στέλνουν σήματα για αναστολή της δίψας) από την κατάποση μεγάλου όγκου υγρών ή από διάταση του στομάχου[36,37]. Στους ανθρώπους όμως, η γρήγορη ανακούφιση που παρέχεται από αυτό το μηχανισμό διαρκεί μόνο για μερικά λεπτά και η δίψα επιστρέφει σύντομα, μέχρι να απορροφηθεί ικανοποιητική ποσότητα ύδατος για να μειωθεί η ωσμωτικότητα πλάσματος στο φυσιολογικό. Η τελεολογία αυτής της προσωρινής αναστολής της δίψας ερμηνεύεται από το γεγονός ότι όταν ένα άτομο πιει νερό, μπορεί να απαιτούνται 30-60 min για την απορρόφηση του ύδατος και την κατανομή του σ' όλο το σώμα. Εάν η αίσθηση της δίψας δεν έπαυε προσωρινά μετά την κατανάλωση νερού (ώστε να δοθεί χρόνος για την απορρόφησή του), το άτομο θα συνέχιζε να πίνει όλο και περισσότερο, με τελική κατάληξη υπερβολική αραίωση, μεγαλύτερη από την αναγκαία, των υγρών του οργανισμού (η ιδιαίτερη ευαισθησία του εγκεφάλου στην ανάπτυξη οιδήματος μετά γρήγορη απορρόφηση μεγάλου φορτίου ύδατος θα συζητηθεί ακολούθως).

***Υπογκαιμική δίψα**:* Η μείωση του όγκου του εξωκυττάριου ύδατος αποτελεί έναν πρόσθετο μηχανισμό ελέγχου της δίψας, αλλά με σημαντικά υψηλότερο κατώφλι ποσοστιαίας μεταβολής σχετικά με την αυξημένη ωσμωτικότητα, τόσο στα ζώα, όσο και στον άνθρωπο. Η ευαισθησία αυτού του μηχανισμού φαίνεται να είναι πιο αμβλυμμένη στον άνθρωπο, πιθανά αντιπροσωπεύοντας προσαρμογή στην όρθια στάση των πρωτευόντων, που προδιαθέτει σε ευρύτερες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης και της πίεσης πλήρωσης των κόλπων, ως αποτέλεσμα της ορθοστατικής κατανομής του αίματος στο κάτω μέρος του σώματος.

Σε συμφωνία με την ασθενή διέγερση της δίψας από την ενεργοποίη-

ση των τασεοϋποδοχέων είναι τα ευρήματα μελετών που δείχνουν ότι συστηματική χορήγηση αγγειοτενσίνης-ΙΙ σε φαρμακολογικές συγκεντρώσεις είναι πολύ λιγότερο ισχυρό ερέθισμα της δίψας στον άνθρωπο[38] απ' ό,τι στα ζώα, στα οποία η αγγειοτενσίνη-ΙΙ είναι ένα από πιο ισχυρά γνωστό διψογόνο. Παρόλα αυτά αυτή η απάντηση δεν απουσιάζει τελείως στον άνθρωπο, όπως φαίνεται από σπάνιες περιπτώσεις πολυδιψίας σε ασθενείς με παθολογικά αίτια υπερρενιναιμίας[39].

3. Ενοποιημένη θεώρηση ADH και δίψας

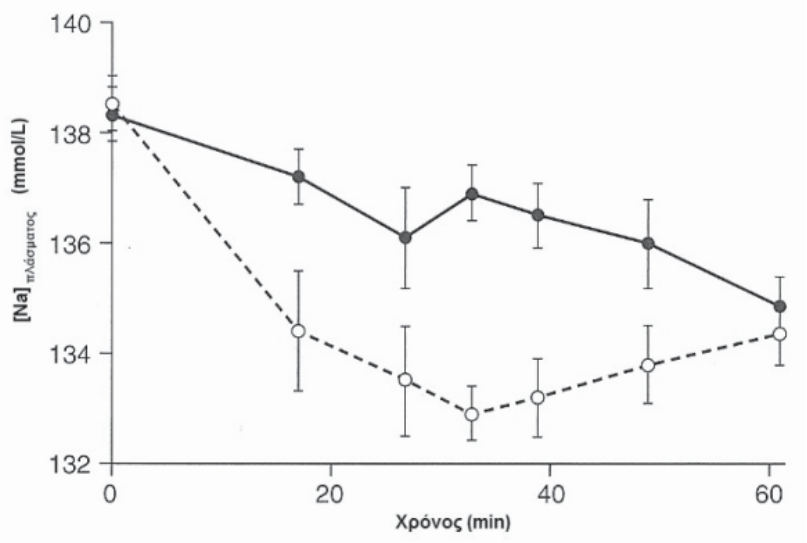
Μία σύνθεση των γνωστών δεδομένων σχετικά με τη ρύθμιση της έκκρισης ADH και της δίψας στον άνθρωπο καταλήγει σ' ένα σχετικά απλό αλλά κομψό σύστημα διατήρησης του υδατικού ισοζυγίου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ευαισθησία του ωσμωρυθμιστικού συστήματος για την έκκριση ADH είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος σε στενά όρια, προσαρμόζοντας τη νεφρική αποβολή ύδατος στις μικρές αλλαγές της ωσμωτικότητας. Η δίψα δεν αντιπροσωπεύει μείζονα ρυθμιστικό μηχανισμό υπό αυτές τις συνθήκες και η μη ρυθμιζόμενη (για άλλους λόγους εκτός δίψας) πρόσληψη υγρών εξασφαλίζει αρκετό ύδωρ, περισσότερο από τις αληθινές «ανάγκες»[1].

[Αυτός ο τρόπος τροφοδοσίας του οργανισμού με ύδωρ επιτρέπει την κατακράτηση μικρού όγκου (~1 L για τον ενήλικα) χωρίς κίνδυνο για τον εγκέφαλο, για μελλοντική εφίδρωση και απώλεια θερμότητας με εξάτμιση, αν παρουσιαστεί ανάγκη για έντονη σωματική άσκηση[3]. Αυτό γίνεται εφικτό όταν το ύδωρ πίνεται προοδευτικά και σε μικρούς όγκους, για τους παρακάτω λόγους: α) Αποφεύγεται μεγάλη μείωση του $Na^+_{πλάσματος}$ και η ADH εκκρίνεται σε συνεχή βάση, ακόμη κι όταν το $Na^+_{πλάσματος}$ πλησιάζει προς τα 136 mmol/L[3]. β) Μία ποσότητα αυτού του ύδατος αποθηκεύεται στο στομάχι και προωθείται σιγά σιγά προς το έντερο. γ) Εάν το προσλαμβανόμενο νερό περιέχει ωσμώλες που απορροφώνται αργά στον εντερικό σωλήνα, καθυστερεί η απορρόφηση του ύδατος και ελαττώνεται η πτώση του $Na^+_{πλάσματος}$ (λ.χ. πρόσληψη φρούτων με μεγάλη περιεκτικότητα σε φρουκτόζη, η οποία απορροφάται δύσκολα στο λεπτό έντερο). Μετά την αργή απορρόφηση και την ομοιογενή κατανομή του στον οργανισμό, η κατακράτηση 1 L ύδατος δεν αντιπροσωπεύει «επικίνδυνο» ύδωρ για τον εγκέφαλο, αφού ο κύριος όγκος του έχει αποθηκευτεί αναλογικά στους μύες, όπου και ο κύριος όγκος

ύδατος του οργανισμού.]

Όταν όμως η μη ρυθμιζόμενη πρόσληψη νερού δεν καλύπτει επαρκώς τις σωματικές ανάγκες, ενώ η συγκέντρωση ADH στο πλάσμα είναι αρκετή για μέγιστη αντιδιούρηση, η ωσμωτικότητα πλάσματος ανεβαίνει σε επίπεδα όπου διεγείρεται η δίψα. Η πρόσληψη νερού αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση της ωσμωτικότητας πάνω από το κατώφλι της δίψας.

Έτσι η δίψα ουσιαστικά αντιπροσωπεύει έναν εφεδρικό μηχανισμό που μπαίνει στο παιχνίδι όταν οι υποφυσιακοί και νεφρικοί μηχανισμοί αποδεικνύονται ανεπαρκείς για τη διατήρηση της ωσμωτικότητας πλάσματος μερικές εκατοστιαίες μονάδες πάνω από τη βασική τιμή. Αυτή η διευθέτηση, με την έκκριση ADH να διεγείρεται σε ωσμωτικότητα κάτω από το κατώφλι της δίψας, έχει το πλεονέκτημα ότι απελευθερώνει τον άνθρωπο από συχνά επεισόδια δίψας, που θα τον αποσπούσαν από τις δραστηριότητές του, ενόσω το έλλειμμα ύδατος είναι τόσο ήπιο που θα μπορούσε να αντιρροπηθεί με μειωμένη νεφρική αποβολή[1].



Εικόνα 4*: Πτώση στο $Na^+_{πλάσματος}$ σε αρτηριακό (στικτή γραμμή) και φλεβικό (συνεχής γραμμή) αίμα μετά φορτίο ύδατος 20 ml/kgΣΒ, που καταναλώθηκε σε 15 min (Halperein, Kamel and Goldstein: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, 4th edition)*

[Σημαντικές πληροφορίες για την κατανόηση φυσιολογικών αλλά και παθοφυσιολογικών μηχανισμών προέρχονται από τη μελέτη της διαδοχής των γεγονότων που ακολουθούν την εξωγενή πρόσληψη μεγάλου φορτίου

νερού. Όταν πίνεται γρήγορα μεγάλος όγκος νερού, ο ρυθμός κένωσης του στομάχου είναι γρήγορος, με συνέπεια γρήγορη απορρόφηση από τον εντερικό αυλό και είσοδο στην πυλαία φλέβα. Το $Na^+_{πλάσματος}$ μειώνεται στην πυλαία φλέβα και στη συνέχεια υπότονο πλάσμα διανέμεται στους ιστούς από την καρδιά με το αρτηριακό αίμα. Επειδή ο εγκέφαλος δέχεται τόσο μεγάλη αναλογία της καρδιακής παροχής (~20%) και το βάρος του είναι σχετικά μικρό, τα εγκεφαλικά κύτταρα διογκώνονται (υφίστανται οίδημα ωσμωτικά) πιο γρήγορα από άλλα κύτταρα. Για παράδειγμα, η μάζα των σκελετικών μυών (όπου βρίσκεται και ο κύριος όγκος ύδατος του οργανισμού) είναι πολύ μεγαλύτερη από του εγκεφάλου, ενώ η αιματική τους τροφοδοσία είναι περίπου όμοια (~1 L/min), αλλά περίπου 1/20 της ροής αίματος στον εγκέφαλο σε αναλογία ανά kg ιστού].

Ως συνέπεια των παραπάνω:

α) Οι ωσμωϋποδοχείς είναι τα πρώτα κύτταρα του οργανισμού που θα διογκωθούν περισσότερο και θα «αντιληφθούν» πότε ένα φορτίο ύδατος είναι «επικίνδυνο» ώστε να κατασταλεί αμέσως η έκκριση ADH και να αρχίσει η αποβολή ύδατος πριν κατακρατηθεί αρκετό ώστε να μειωθεί το $Na^+_{πλάσματος}$ του φλεβικού αίματος (δες παρακάτω), που αντικατοπτρίζει σοβαρό κίνδυνο εγκεφαλικού οιδήματος (όθεν και η σοφή τοποθέτηση των ωσμωϋποδοχέων στον εγκέφαλο).

β) Οι μύες, εξαιτίας της μεγάλης μάζας τους αναλογικά με την τροφοδοσία αίματος, «ρουφάνε» γρήγορα το ύδωρ από αρτηριακό αίμα που τους αρδεύει και προκαλείται αύξηση του $Na^+_{πλάσματος}$ στο φλεβικό αίμα που απομακρύνεται. Το $Na^+_{πλάσματος}$ του φλεβικού αίματος, από αιμοληψία από το βραχίονα που συνήθως εξετάζουμε, μπορεί να είναι ουσιωδώς υψηλότερο από το $Na^+_{πλάσματος}$ στο αρτηριακό αίμα (που «βλέπει» ο εγκέφαλος) μετά από πρόσληψη και απορρόφηση μεγάλου φορτίου νερού[(3)].

γ) Στην οξεία υπονατριαιμία που συμβαίνει εκτός νοσοκομείου έχει προηγηθεί πρόσληψη μεγάλου όγκου υγρών. Παραδείγματα είναι: χρήση φαρμάκων (λ.χ. ecstasy), ασθενείς με ψυχική νόσο (σχιζοφρένεια), οδηγίες για κατανάλωση μεγάλου όγκου νερού (μαραθωνοδρόμοι) ή κατανάλωση μεγάλου όγκου μπίρας. Συνυπάρχουν συνθήκες μειωμένης νεφρικής αποβολής ύδατος, είτε από δράση της ADH ενώ υπάρχει υπονατριαιμία (ecstasy), είτε εξαιτίας μειωμένης παροχής διηθήματος στον άπω νεφρώνα (έλλειμμα Na^+).

Ο κλινικός γιατρός μπορεί να μην αναγνωρίζει την απειλή εγκεφαλικού

οιδήματος (ενόσω τα συμπτώματα είναι ήπια), αν αξιολογήσει το $(Na^+)_{πλάσματος}$ *μόνο στο φλεβικό αίμα (που είναι υψηλότερο) και όχι στο αρτηριακό (που «βλέπει» ο εγκέφαλος και είναι χαμηλότερο[3]), καθόσον μάλιστα είναι άγνωστη η ποσότητα ύδατος που περιέχεται ακόμη στον πεπτικό σωλήνα (Εικόνα 4)].*

Β. Η συμμετοχή του εγκεφάλου σε άλλες υπονατριαιμίες

1. Ψύχωση - Πρωτοπαθής πολυδιψία

Έχει αναγνωριστεί από μακρού ότι ασθενείς με ψυχιατρικά νοσήματα πίνουν πολύ νερό. Αν και η πολυδιψία φυσιολογικά δεν συνδέεται με υπονατριαιμία, έχει παρατηρηθεί ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν υπονατριαιμία όταν είναι οξέως ψυχωσικοί. Οι περισσότεροι έχουν σχιζοφρένεια, αλλά μερικοί έχουν ψυχωσική κατάθλιψη.

Η αποσαφήνιση του μηχανισμού της μειωμένης νεφρικής αποβολής ύδατος παραμένει ελλιπής επειδή η θεραπεία με ψυχιατρικά φάρμακα είναι συγχυτικός παράγων (φαινοθειαζίνες, αλοπεριδόλη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αλλά και τα ευρέως χρησιμοποιούμενα αντικαταθλιπτικά φλουοξετίνη, σερτραλίνη και παροξετίνη έχουν σχετιστεί με κατακράτηση ύδατος και υπονατριαιμία[1]). Η τάση αυτών των φαρμάκων να προκαλούν υπονατριαιμία μπερδεύεται ακόμη περισσότερο από τις αντιχολινεργικές τους δράσεις: η ξηρότητα του στοματικού βλεννογόνων διεγείρει την πρόσληψη νερού. Επομένως οι σχετικές συμμετοχές στην πρόκληση υπονατριαιμίας, των φαρμακολογικών παραγόντων και της ψύχωσης καθαυτής, είναι δύσκολο να προσδιοριστούν. Μάλιστα, υπάρχουν ορισμένες αναφορές ψυχωσικών ασθενών που έπαθαν υπονατριαιμία ενόσω απείχαν από φαρμακευτική αγωγή[40].

Ο υπεύθυνος μηχανισμός για την υπονατριαιμία στην ψύχωση φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικός. Ορισμένοι ερευνητές έχουν βρει μικρό έλλειμμα στην ωσμωρύθμιση που προκαλεί έκκριση ADH σε επίπεδα ωσμωτικότητας πλάσματος χαμηλότερα από τα φυσιολογικά. Επίσης οι ψυχωσικοί ασθενείς έχουν ένα ήπιο έλλειμμα στην αραίωση των ούρων, ακόμη και σε απουσία ADH. Όταν δε υπάρχει ADH, η νεφρική απάντηση είναι σχετικά επαυξημένη, δηλώνοντας αυξημένη νεφρική ευαισθησία στην ορμόνη. Οι εξάρσεις της ψύχωσης φαίνεται να συνδέονται με αυξημένες συγκεντρώ-

σεις ADH σε σχιζοφρενικούς ασθενείς με υπονατριαιμία[41]. Επιπρόσθετα η αίσθηση της δίψας είναι αυξημένη, καθώς υπερβολική πρόσληψη νερού που υπερβαίνει την ικανότητα αποβολής είναι υπεύθυνη για τα περισσότερα επεισόδια υπονατριαιμίας σ' αυτούς τους ασθενείς. Τυχόν συνυπάρχουσα ναυτία προκαλεί αυξημένα επίπεδα ADH σε ορισμένους ασθενείς[42]. Τελικά, αν και καθεμία από αυτές τις διαταραχές θα παρέμενε από μόνη της κλινικά μη σημαντική, είναι πιθανό ότι στην έξαρση της ψύχωσης οι ατέλειες είναι πιο έντονες και η υπονατριαιμία προκαλείται ως αποκορύφωμα του συνδυασμού τους[43].

Πρωτοπαθής πολυδιψία έχει επίσης περιγραφεί σε βλάβες του υποθαλάμου και του κέντρου της δίψας από διηθητικά νοσήματα όπως η σαρκοείδωση[6]. Άλλες νευρολογικές καταστάσεις, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και η φυματιώδης μηνιγγίτιδα, μπορεί να προκαλέσουν πολυδιψία και πολυουρία[6]. Υπονατριαιμία αναπτύσσεται εάν η ικανότητα για νεφρική αποβολή ύδατος είναι μειωμένη.

2. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH)

Αυτό το σύνδρομο αντιπροσωπεύει την πιο συχνή αιτία χρόνιας υποτονικής υπονατριαιμίας με φυσιολογικό εξωκυττάριο όγκο στην κλινική πράξη. Η πρωτοπαθής παθοφυσιολογία σε ασθενείς με SIADH είναι η έκκριση ADH ανεξάρτητα από ωσμωτικά ή αιμοδυναμικά ερεθίσματα, που καταλήγει σε κατακράτηση ύδατος. Όμως ο έλεγχος του ισοζυγίου Na^+ παραμένει σε μεγάλο βαθμό άθικτος, και η αποβολή Na^+ στα ούρα αντικατοπτρίζει την πρόσληψη Na^+. Έτσι, στη φυσική εξέταση ο εξωκυττάριος όγκος φαίνεται φυσιολογικός και οι ασθενείς δεν έχουν οίδημα. Το $Na^+_{πλάσματος}$ συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 125 και 135 mmol/L και παρουσιάζει μικρές διακυμάνσεις. Το $(Cl^-)_{πλάσματος}$ είναι μειωμένο αλλά οι συγκεντρώσεις K^+ και HCO_3^- είναι φυσιολογικές. Το SIADH είναι διάγνωση εξ αποκλεισμού[3]: αποκλείονται ασθενείς που έχουν χαμηλή παροχή διηθήματος στον άπω νεφρώνα εξαιτίας χαμηλού δραστικού όγκου κυκλοφορίας (καρδιακή ανεπάρκεια, υπολευκωματιναιμία, οίδημα, ηπατική νόσο, χρήση διουρητικών, επινεφριδιακή ανεπάρκεια) ή χαμηλό GFR. Επίσης, ασθενείς με υποθυρεοειδισμό ή καθαρή ανεπάρκεια κορτιζόλης (καταστάσεις που συνδέονται με υπονατριαιμία και φυσιολογικό εξωκυττάριο όγκο[6]). Το διαγνωστικό κριτήριο είναι υπομέγιστη αραίωση των ούρων (>100 mOsm/kg H_2O) ενώ υπάρχει υπο-

νατριαιμία, αλλά συχνά η ωσμωτικότητα των ούρων είναι μεγαλύτερη από την ωσμωτικότητα του πλάσματος. Το Na^+ ούρων πρέπει να είναι υψηλό (>30 mEq/L και συνήθως >50 mEq/L) όταν ο ασθενής βρίσκεται σε δίαιτα με συνηθισμένο αλάτι. [Εάν τα ούρα έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις Na^+ και Cl^-, απαιτείται η χορήγηση N/S για να επιβεβαιωθεί ότι SIADH σε συνδυασμό με χαμηλή πρόσληψη άλατος είναι η σωστή διάγνωση[3].]

Επιπρόσθετα, αυτοί οι ασθενείς έχουν γενικά χαμηλές συγκεντρώσεις ουρίας και ουρικού οξέος στο αίμα, εξαιτίας υψηλής κλασματικής απέκκρισής τους στα ούρα. Το σύνδρομο έχει περιγραφεί σε όλο και αυξανόμενο αριθμό κλινικών καταστάσεων, που κατατάσσονται σε 3 γενικές κατηγορίες[1,3,6]: α) Κακοήθειες (βρογχογενής καρκίνος, θύμωμα, μεσοθηλίωμα, καρκίνος στοματοφάρυγγα, στομάχου, 12/δακτύλου, παγκρέατος, ουροδόχου κύστεως, προστάτου, λεμφώματα, λευχαιμίες και σάρκωμα Ewing). β) Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος (κρανιακές κακώσεις, χωροκατακτητικές εξεργασίες (όγκοι, εγκεφαλικά αποστήματα, υποσκληρίδια αιματώματα), φλεγμονώδη και απομυελινωτικά νοσήματα (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, βλάβες νωτιαίου μυελού, πολλαπλή σκλήρυνση), ΑΕΕ (θρόμβωση ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία), υπαραχνοειδής αιμορραγία, AIDS). γ) Πνευμονικά νοσήματα (ιογενείς και βακτηριακές πνευμονίες, πνευμονικό απόστημα, φυματίωση, ασπεργίλλωση, αερισμός με θετική πίεση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κυστική ίνωση). Τέλος αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα ότι ιδιοπαθής μορφή του SIADH είναι συχνή σε ηλικιωμένους[44,45,46,47].

Ανάλογα με την υποκείμενη παθοφυσιολογία το SIADH μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τέσσερις υπότυπους[3]:

α) Αυτόνομη έκκριση ADH - σ' αυτούς τους ασθενείς δεν υπάρχει φυσιολογική βάση για την έκκριση ADH (λ.χ. έκκριση ADH από νεοπλασματικά κύτταρα).

β) Επαναρρύθμιση ωσμωυποδοχέα - το χαρακτηριστικό εύρημα σε αυτή την υποομάδα ασθενών είναι ότι παρουσιάζουν υδατική διούρηση όταν χορηγείται φορτίο νερού, αλλά η αποβολή υπότονων ούρων σταματάει πριν το $Na^+_{\text{πλάσματος}}$ ανεβεί σε φυσιολογικές τιμές. Η σημασία της αναγνώρισης αυτού του τύπου SIADH είναι ότι ο ασθενής δεν κινδυνεύει να αναπτύξει σημαντικά μεγαλύτερη πτώση του $Na^+_{\text{πλάσματος}}$ αν πιει πιο πολύ νερό. Η διάγνωση στηρίζεται στη διαπίστωση ότι ο ασθενής μπορεί να αποβάλει αραιά ούρα όταν το $Na^+_{\text{πλάσματος}}$ μειωθεί. Εξαιτίας κινδύνου, η επα-

ναρρύθμιση ωσμωϋποδοχέα δεν πρέπει να δοκιμάζεται αν ο βαθμός της υπονατριαιμίας είναι σοβαρός.

Μία πιθανή αιτία είναι το σύνδρομο νοσούντος κυττάρου[3]. Θεωρείται ότι ο ωσμωυποδοχέας έχει λιγότερες δραστικές ωσμώλες εξαιτίας ενός καταβολικού νοσήματος. Επομένως ο όγκος αυτών των κυττάρων είναι μειωμένος, ακόμη και σε $Na^+_{πλάσματος}$ χαμηλότερο από το φυσιολογικό, με συνέπεια έκκριση ADH. Σε πιο σοβαρό βαθμό υπονατριαιμίας τα κύτταρα αυτά διογκώνονται πάλι ώστε να ξεπεράσουν τον αρχικό τους όγκο, κι έτσι να κατασταλεί η έκκριση ADH. Επομένως υπάρχει προστασία από περαιτέρω μείωση του $Na^+_{πλάσματος}$.

γ) Σ' αυτό το θεωρητικό μοντέλο, μη ωσμωτικά προσαγωγά ερεθίσματα γίνονται αντιληπτά από τον ωσμωϋποδοχέα ή τους μεγακυτταρικούς νευρώνες που εκκρίνουν ADH, ώστε απελευθερώνεται ADH παρά το χαμηλό $Na^+_{πλάσματος}$. Ευρήματα συμβατά με αυτό το μοντέλο είναι ότι μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που έχουν βλάβες των πνευμόνων (λ.χ. πνευμονία) ή/και του εγκεφάλου (λ.χ. μετά από τραυματισμό ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία σε περιοχή απομακρυσμένη από τον υποθάλαμο). Προσαγωγά ερεθίσματα μπορεί να δρουν στον ωσμωϋποδοχέα ή στους μεγακυτταρικούς νευρώνες που εκκρίνουν ADH. Στην πρώτη περίπτωση η δίψα διεγείρεται όταν το $Na^+_{πλάσματος}$ αυξάνεται λίγο, αλλά είναι ακόμη στη ζώνη της υπονατριαιμίας[3].

δ) Η ωσμωρύθμιση της ADH φαίνεται να είναι απολύτως φυσιολογική παρά τη σημαντικά μειωμένη ικανότητα να αποβληθεί ύδωρ. Η συγκέντρωση ADH είναι μη μετρήσιμη επί υπονατριαιμίας και δεν αυξάνεται μέχρι η ωσμωτικότητα του πλάσματος να φτάσει στο φυσιολογικό κατώφλι έκκρισης ADH. Όταν η διαδικασία αντιστρέφεται με χορήγηση ύδατος, η ωσμωτικότητα πλάσματος και η συγκέντρωση ADH πάλι μειώνονται φυσιολογικά, αλλά δεν παρατηρείται αραίωση των ούρων και το φορτίο ύδατος δεν αποβάλλεται. Αυτό το ελάττωμα παρατηρήθηκε σε ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο και υποδεικνύει ότι, σ' αυτούς τους ασθενείς, το αντιδιουρητικό αποτέλεσμα προκαλείται από κάποια ανωμαλία άλλη από SIADH. Θα μπορούσε να προέρχεται, είτε από αυξημένη ευαισθησία του αθροιστικού σωληναρίου σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα ADH, είτε από την παρουσία μιας αντιδιουρητικής ουσίας άλλης από την ADH. Η πρώτη περίπτωση έχει χαρακτηριστεί ως νεφρογενής SIADH[48].

3. Εγκεφαλική απώλεια άλατος

Είναι ένα σπάνιο σύνδρομο που περιγράφηκε αρχικά σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία και η κλινική του διάγνωση στηρίζεται στην τριάδα: εγκεφαλική βλάβη, νεφρική απώλεια άλατος ενώ υπάρχει συστολή του εξωκυττάριου όγκου[49] και υπονατριαιμία. Πιο δύσκολα πιστοποιείται η ύπαρξη απώλειας άλατος, η οποία θεωρείται ότι προκαλείται από νατριουρητικό πεπτίδιο που προέρχεται από τον εγκέφαλο[50]. Πιθανότατα, αληθής εγκεφαλική απώλεια άλατος είναι σπανιότερη απ' ό,τι αρχικά αναφέρθηκε[51]. Από άλλους αμφισβητείται πλήρως η ύπαρξη του συνδρόμου. Η υπονατριαιμία που παρατηρήθηκε, σχεδόν σε κάθε ασθενή μ' αυτό το σύνδρομο, αντιπροσωπεύει «ιατρικό λάθος» στην επιλογή των ενδοφλέβιων υγρών μάλλον παρά συστατικό της εγκεφαλικής απώλειας άλατος[3].

Γ. Συνέπειες της υπονατριαιμίας στον εγκέφαλο

1. Εκδηλώσεις υπονατριαιμίας

Οι εκδηλώσεις της υπότονης υπονατριαιμίας σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλείται από το εγκεφαλικό οίδημα. Τα συμπτώματα είναι εμφανέστερα όταν η μείωση του $Na^{+}_{\text{πλάσματος}}$ είναι μεγάλη ή ταχεία (αναπτύσσεται εντός ωρών η οξεία υπονατριαιμία). Μπορεί όμως να είναι ανεπαίσθητα και δυσδιάκριτα σε πρώιμα στάδια[3] (γενική αδιαθεσία, ήπια κεφαλαλγία ή μείωση προσοχής). Όταν η αύξηση στην ενδοκράνια πίεση είναι λίγο μεγαλύτερη, ο ασθενής μπορεί να γίνει νυσταλέος, ήπια συγχυτικός και ίσως έχει ναυτία. Σε επόμενα στάδια εκδηλώνονται μεγαλύτερη σύγχυση, πτώση του επιπέδου συνείδησης, έμετος, σπασμοί και κώμα. Στην πιο σοβαρή της μορφή η υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να καταλήξει σε εγκολαιασμό του στελέχους στο μείζον κρανιακό τρήμα, που προκαλεί πνευμονικό οίδημα, υποξαιμία και θάνατο[52]. Επισημαίνεται ότι η χρονική περίοδος για τη μετάπτωση από ήπια πρώιμα συμπτώματα σε όψιμα σοβαρά μπορεί να είναι πολύ σύντομη[3].

Κατηγορίες ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από την εμφάνιση οξείας υπονατριαιμίας είναι[3]: Ασθενείς που έχουν περισσότερα εγκεφαλικά κύτταρα (παιδιά, νεότερη ηλικία) χρειάζονται μικρότερη μείωση

του $Na^+_{πλάσματος}$ για να προκληθεί αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης από το εγκεφαλικό οίδημα. Ασθενείς με μικρότερη μυϊκή μάζα αναπτύσσουν μεγαλύτερο βαθμό υπονατριαιμίας για τον ίδιο όγκο ύδατος που κατακρατήθηκε. Ασθενείς με μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα ή χωροκατακτητική βλάβη έχουν μικρότερο χώρο για εγκεφαλικό οίδημα. Ασθενείς με επιληπτογόνο εγκεφαλική βλάβη είναι πιθανότερο να εμφανίσουν σπασμούς με μικρότερο βαθμό υπονατριαιμίας.

2. Προσαρμογή του εγκεφάλου στην υπονατριαιμία

Η οξεία υπονατριαιμία προκαλεί είσοδο ύδατος στα εγκεφαλικά κύτταρα (διαμέσου της υδατοπορίνης-4) και επειδή ο εγκέφαλος περικλείεται από τα ανένδοτα τοιχώματα του κρανίου προκαλείται αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Το αποτέλεσμα αυτό μετριάζεται σε πρώιμα στάδια από την απώθηση υγρού από τις κοιλίες του εγκεφάλου[3,6]. Αυτοί οι τοπικοί μηχανισμοί άμυνας μπορεί να υπερνικηθούν όταν το οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων πλησιάζει το 15%[3]. Κάθε πρόσθετη μείωση του $Na^+_{πλάσματος}$, ακόμη και μικρού βαθμού, μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνη. Εξαιτίας του φυσικού περιορισμού στην αύξηση του όγκου που επιβάλλεται από το ανένδοτο κρανίο, ο εγκεφαλικός φλοιός πιέζεται προς τα κάτω, στα οστικά όρια του μείζονος κρανιακού τρήματος, οι φλέβες συμπιέζονται και η φλεβική απορροή μειώνεται. Η αρτηριακή πίεση όμως είναι αρκετά μεγάλη, ώστε να επιτρέπεται συνεχιζόμενη ροή αίματος, με αποτέλεσμα αιφνίδια αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης[3]. Εκδηλώνονται σοβαρά συμπτώματα (σπασμοί, κώμα) και σύντομα, αναπνευστική παύση, ανεπανόρθωτη εγκεφαλική βλάβη και θάνατος, εκτός εάν, με θεραπευτική παρέμβαση, απομακρυνθεί γρήγορα από το κρανίο αρκετός όγκος ύδατος ώστε να μειωθεί η ενδοκράνια πίεση.

Όταν η εγκατάσταση της υπονατριαιμίας δεν είναι τόσο οξεία, η κύρια προσαρμοστική μεταβολή των εγκεφαλικών κυττάρων στο οίδημα είναι η απομάκρυνση δραστικών ωσμωλών από τα κύτταρα. Έτσι αποκαθίσταται μερικώς ο κυτταρικός όγκος και μετριάζεται το εγκεφαλικό οίδημα. Περίπου οι μισές από τις ωσμώλες που εξέρχονται είναι ηλεκτρολύτες[3,6]: K^+ μαζί με ένα ανιόν του ενδοκυττάριου υγρού (δεν είναι σαφές ποια ανιόντα εξέρχονται με το K^+[3]. Οι νευρώνες δεν έχουν αρκετό Cl^- για να εξαγάγουν, ενώ εάν έβγαιναν HCO_3^- μαζί με το K^+, θα συνέβαιναν σοβαρές μεταβολές στο

ενδοκυττάριο pH. Είναι πιθανό ότι τα κύτταρα της νευρογλοίας, τα οποία στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύουν τον κύριο όγκο, ~80%, των κυττάρων του εγκεφάλου, έχουν αρκετό Cl^- για να εξαχθεί μαζί με K^+). Οι άλλες μισές ωσμώλες που εξέρχονται, συμπληρωματικά σε ένα δεύτερο στάδιο της απάντησης για τη ρύθμιση του κυτταρικού όγκου, είναι οργανικές ουσίες (μυοϊνοσιτόλη, ταυρίνη, αμινοξέα, συστατικά χολίνης).

Η προσαρμογή του εγκεφάλου στην υπονατριαιμία ξεκινά μέσα στο πρώτο 24ωρο, αλλά απαιτούνται 2-4 ημέρες για την ολοκλήρωσή της[6] (οπότε ο όγκος των εγκεφαλικών κυττάρων είναι σχεδόν φυσιολογικός) και είναι υπεύθυνη για την απουσία συμπτωμάτων σε πολλούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια υπονατριαιμία ($Na^+_{πλάσματος}$<120 mmol/L). Ωστόσο η προσαρμογή του εγκεφάλου είναι αιτία κινδύνου για την εμφάνιση ωσμωτικής απομυελίνωσης.

Η ωσμωτική απομυελίνωση (ή κεντρική γεφυρική μυελινόλυση) είναι μία ασυνήθιστη αλλά σοβαρή κατάσταση, που μπορεί να εμφανιστεί από μία έως μερικές ημέρες μετά επιθετική και γρήγορη θεραπεία χρόνιας (που υπάρχει >48 ώρες) υπονατριαιμίας με οποιαδήποτε μέθοδο, ακόμη και απλή στέρηση ύδατος[53,54]. Η πιο κοινή θεωρία είναι ότι η απομυελίνωση μπορεί να προκληθεί από την αργή ανάκτηση των οργανικών ωσμωλών από τα εγκεφαλικά κύτταρα που χάθηκαν κατά τη διαδικασία της προσαρμογής στην υπονατριαιμία[3]. Αυτό οδηγεί σε ρίκνωση των νευρωνικών κυττάρων, όταν το $Na^+_{πλάσματος}$ αυξάνεται γρήγορα, που τα απογυμνώνει από τα περιβλήματα μυελίνης, με αποτέλεσμα κυτταρική βλάβη. Η αναπλήρωση των ενδοκυτταρικών ωσμωλών που χάθηκαν κατά τη διάρκεια της προσαρμογής του εγκεφάλου απαιτεί χρόνο και καλή θρέψη. Έτσι δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία που είναι υποθρεπτικοί ή και καλιοπενικοί έχουν αυξημένο κίνδυνο για ωσμωτική απομυελίνωση, αν το $Na^+_{πλάσματος}$ αυξηθεί σημαντικά ή/και πολύ γρήγορα[3].

Άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι γρήγορη αύξηση του $Na^+_{πλάσματος}$ διαταράσσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, που οδηγεί σε εισροή συμπληρώματος και άλλων μεσολαβητών φλεγμονής, με συνέπεια κυτταρική βλάβη. Η μικρογλοία μπορεί να παίζει σπουδαίο ρόλο σε αυτή την παθοφυσιολογία, επειδή έχει βρεθεί ότι αθροίζεται σε περιοχές απομυελίνωσης και παράγει φλεγμονώδεις κυτοκίνες[3]. Η απομυελίνωση μπορεί να είναι διάχυτη, αλλά συχνά εμπλέκεται η βάση της γέφυρας. Οι ασθενείς με ωσμωτική απομυελίνωση έχουν ποικιλία νευρολογικών εκδηλώσεων, όπως χαλαρή

ή σπαστική τετραπάρεση, ψευδοπρομηκική παράλυση, σπασμούς, κώμα και θάνατο[6]. Η διάγνωση γίνεται με μαγνητική τομογραφία, αλλά μπορεί να απαιτούνται 1-2 εβδομάδες από την αρχή των συμπτωμάτων μέχρι να είναι δυνατή η απεικόνιση της βλάβης[6]. Η θνησιμότητα είναι υψηλή και όσοι επιβιώνουν έχουν μόνιμη εγκεφαλική βλάβη.

Βιβλιογραφία

1. Verbalis JG, Berl T. chapter 13 Disorders of water balance; In: Brenner & Rector's *The Kidney* eighth edition, Barry M. Brenner, Samuel A. Levine (eds), Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008, pp: 459-504.
2. Verney EB. *Absorption and excretion of water: the antidiuretic hormone*. Lancet 1946; 2: 781.
3. Halperein, Kamel, Goldstein. Section 2, chapter 9. Sodium and Water Physiology, in *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology*, 4th edition, Halperein, Kamel and Goldstein (eds), Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010, pp: 245-313.
4. Oliver G, Schaefer EA. On the physiological actions of extracts of the pituitary body and certain other glandular organs. J Physiol (Lond) 1895; 18: 277-279.
5. Cowley Jr AW. Vasopressin and blood pressure regulation. Clin Physiol Biochem 1988; 6: 150-162.
6. Nicolaos E. Madias and Horacio J. Adrogué, volume 1, section 2 The patient with fluid electrolyte, and divalent ion disorders, chapter 2.1 Hypo-hypetratraemia: disorders of water balance; In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3rd edition, Alex M. Davison, J. Stewart Cameron, Jean-Pierre Grunfeld, Claudio Ponticelli, Eberhard Ritz, Christopher G. Winearls, Charles van Ypersele (eds), Oxford University Press, New York, 2005, pp: 213-239.
7. Bonvalet JP, Pradelles P, Farman N. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron, Am J Physiol 1987; 253: F377-F387.
8. Yared A, Kon V and Ichikawa I. Mechanisms of preservation of glomerular perfusion and filtration during acute extracellular fluid volume depletion. Importance of intrarenal vasopressin-prostaglandin interaction for protecting kidneys from constrictor action of vasopressin, J Clin Invest

1985; 75: I477-I487.

9. Lausen HD. Metabolism of the neurohypophyseal hormones. In: Greep RO, Astwood EB, Knobil E, et al, eds. *Handbook of Physiology*, Washington, DC: American Physiological Society; 1974: 287-393.

10. Fitzsimmons MD, Roberts MM, Robinson AG. Control of posterior pituitary vasopressin content: Implications for the regulation of the vasopressin gene. Endocrinology 1994; 134: 1874-1878.

11. Leng G, Mason WT, Dyer RG. The supraoptic nucleus as an osmoreceptor. Neuroendocrinology 1982; 34: 75-82.

12. Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. Lesions of the organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT) attenuate osmotically-induced drinking and vasopressin secretion in the dog. Endocrinology 1982; 110: 1837-1839.

13. Robertson GL: The regulation of vasopressin function in health and disease. *Rec Prog Horm Res* 1976; 33: 333-385.

14. Zerbe RL, Miller JZ, Robertson GL. The reproducibility and heritability of individual differences in osmoregulatory function in normal human subjects. J Lab Clin Med 1991; 117:51-59.

15. Ledingham JGG, Crowe MJ, Forsling ML. Effects of aging on vasopressin secretion, water excretion, and thirst in man. Kidney Int 1987; 32(Suppl): S90-S92.

16. Davison JM, Gilmore EA, Durr J, et al. Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy. Am J Physiol 1984; 246: F105-F109.

17. Weisinger RS, Burns P, Eddie LW, et al. Relaxin alters the plasma osmolality-arginine vasopressin relationship in the rat. J Endocrinol 1993; 137: 505-510.

18. Leng G, Brown CH, Bull PM, et al. Responses of magnocellular neurons to osmotic stimulation involves coactivation of excitatory and inhibitory input: An experimental and theoretical analysis. J Neurosci 2001; 21: 6967-6977.

19. Verbalis JG. Osmotic inhibition of neurohypophysial secretion. Ann N Y Acad Sci 1993; 689: 146-160.

20. Bourque CW, Voisin DL, Chakfe Y. Stretch-inactivated cation channels. Cellular targets for modulation of osmosensitivity in supraoptic neurons. Prog Brain Res 2002; 139: 85-94.

21. Zerbe RL, Robertson GL. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: Effect of various solutes. Am J Physiol 1983; 244: E607-E614.

22. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. Am J Physiol 1979; 236: F321-F332.

23. Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al. The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 1973; 52: 3212-3219.

24. Stricker EM, Verbalis JG. Interaction of osmotic and volume stimuli in regulation of neurohypophyseal secretion in rats. Am J Physiol 1986; 250: R267-R275.

25. Goldsmith SR, Cowley Jr AW, Francis GS, et al. Effect of increased intracardiac and arterial pressure on plasma vasopressin in humans. Am J Physiol 1984; 246: H647-H651.

26. Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42: 613-620.

27. Andresen MC, Doyle MW, Jin YH, et al. Cellular mechanisms of baroreceptor integration at the nucleus tractus solitarius. Ann N Y Acad Sci 2001; 940: 132-141.

28. Berl T, Cadnapaphornchai P, Harbottle JA, et al. Mechanism of suppression of vasopressin during alpha-adrenergic stimulation with norepinephrine. J Clin Invest 1974; 53: 219-227.

29. Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH, et al. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. Kidney Int 1979; 16: 729-735.

30. Andersson B. Thirst-and brain control of water balance. Am Sci 1971; 59: 408-415.

31. Fitzsimons JT. Thirst. Physiol Rev 1972; 52: 468-561.

32. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, et al. Osmotic thirst and vasopressin release in humans: A double-blind crossover study. Am J Physiol 1985; 248: R645-R650.

33. Szczepanska-Sadowska E, Kozlowski S. Equipotency of hypertonic solutions of mannitol and sodium chloride in eliciting thirst in the dog. Pflugers Arch 1975; 358: 259-264.

34. Robertson GL: Disorders of thirst in man. In: Ramsay DJ, Booth DA, ed. *Thirst: Physiological and Psychological Aspects*, London: Springer-

Verlag 1991: 453-477.

35. Verbalis JG: Inhibitory controls of drinking. In: Ramsay DJ, Booth DA, ed. *Thirst: Physiological and Psychological Aspects*, London: Springer-Verlag; 1991: 313-334.

36. Thompson CJ, Burd JM, Baylis PH. Acute suppression of plasma vasopressin and thirst after drinking in hypernatremic humans. Am J Physiol 1987; 252: R1138-R1142.

37. Salata RA, Verbalis JG, Robinson AG. Cold water stimulation of oropharyngeal receptors in man inhibits release of vasopressin. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 561-567.

38. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, et al. Angiotensin II-induced thirst and vasopressin release in man. Clin Sci (Lond) 1985; 68: 669-674.

39. Rogers PW, Kurtzman NA. Renal failure, uncontrollable thirst, and hyperreninemia. Cessation of thirst with bilateral nephrectomy. JAMA 1973; 225: 1236-1238.

40. Brows RP, Koesis JM, Cohen SK. Delusional depression and inappropriate antidiuretic hormone secretion. Biol Psychiatry 1983; 18: 1059-1063.

41. Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, et al. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 443-449.

42. Kawai N, Atsuomi B, Toshihito S, Hiroyasu S. Roles of arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide in polydipsia-hyponatremia of schizophrenic patients. Psychiatry Res 2001; 101: 37-45.

43. Berl T. Psychosis and water balance. N Engl J Med 1988; 318: 441-442.

44. Gross P, Raascher W. Vasopressin and hyponatremia in renal insufficiency. Contrib Nephrol 1986; 50: 54-63.

45. Weiss NM, Robertson GL. Water metabolism in endocrine disorders. Semin Nephrol 1987; 4:303.

46. Ishikawa S, Fujisawa G, Tsuboi Y, et al. Role of antidiuretic hormone in hyponatremia in patients with isolated adrenocorticotropic hormone deficiency. Endocrinol Jpn 1991; 38: 325-330.

47. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin in patients with hypopituitarism. N Engl J Med 1989; 321: 492-

496.

48. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1884-1890.

49. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 182-187.

50. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2004; 54:1369-1373. discussion 1373-1364.

51. Bohn S, Carlotti P, Cusimono M, et al. Cerebral salt wasting: Truth, fallacies, theories and challenges. Crit Care Med 2002; 30: 2575-2579.

52. Ayus JC, Varon J, Arieff AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. Ann Intern Med 2000; 132: 711-714.

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

54. Tanneau RS, Henry A, Rouhart F, Bourbigot B, Garo B, Mocquard Y, Goas JY. High incidence of neurologic complications following rapid correction of severe hyponatremia in polydipsic patients, J Clin Psychiatry 1994; 55: 349-354.

Ερωτήσεις

1. Σε ένα ασθενή με υπονατριαιμία έχει διαγνωστεί SIADH του τύπου της επαναρρύθμισης ωσμωϋποδοχέα. Παρακολουθείται για 2 μήνες και δεν έχει βρεθεί ποτέ $Na^+_{πλάσματος}$<130 mmol/L. Αν η διάγνωση είναι σωστή, τι θα συμβεί αν ο ασθενής πιεί παραπάνω νερό;

α) Η ωσμωτικότητα πλάσματος θα μειωθεί σημαντικά;

β) Η ωσμωτικότητα ούρων θα μειωθεί και ο όγκος ούρων θα αυξηθεί;

γ) Η ωσμωτικότητα ούρων θα παραμείνει σταθερή;

δ) Θα αποβληθεί το περισσότερο από το φορτίου νερού, αλλά μία ποσότητα θα κατακρατηθεί;

2. Η διαφορά $Na^+_{πλάσματος}$ μεταξύ αρτηριακού και περιφερικού φλεβικού αίματος γρήγορα μετά την κατανάλωση και κατά την απορρόφηση μεγάλου φορτίου νερού αποδίδεται:

α) Στη διαφορά μεταξύ της μεγάλης μάζας των μυών από τη μικρότερη μάζα του εγκεφάλου;

β) Στη διαφορά μεταξύ του μεγάλου λόγου (ρυθμού αιμάτωσης/μάζα ιστού) του εγκεφάλου από τον πολύ μικρότερο λόγο (ρυθμού αιμάτωσης/μάζα ιστού) των μυών;

γ) Στον πολύ μικρό λόγο (ρυθμού αιμάτωσης/μάζα ιστού) των μυών;

δ) Στη μικρή μάζα του εγκεφάλου ως ποσοστό του σωματικού βάρους;

3. Για υπονατριαιμίες που αναπτύσσονται κατά τη μετεγχειρητική περίοδο:

α) Συμβαίνουν μόνο αν χορηγηθούν υπότονοι οροί;

β) Αποφεύγονται τελείως αν χορηγηθεί μόνο N/S 0,9%;

γ) Αποκλείονται όταν η ημερήσια αποβολή ούρων είναι >1000 ml;

δ) Όλες οι παραπάνω προτάσεις είναι σωστές;

ε) Όλες οι παραπάνω προτάσεις είναι λανθασμένες;

4. Όταν η ADH δρα, ο όγκος των ούρων καθορίζεται από:

α) Το ρυθμό αποβολής δραστικών ωσμωλών στα ούρα;

β) Την παροχή διηθήματος στον άπω νεφρώνα και το ρυθμό αποβολής δραστικών ωσμωλών στα ούρα;

γ) Την παροχή διηθήματος στον άπω νεφρώνα;

δ) Το ρυθμό αποβολής δραστικών ωσμωλών στα ούρα και τη δραστική ωσμωτικότητα του διάμεσου χώρου του έσω νεφρικού μυελού;
ε) Τη δραστική ωσμωτικότητα του διάμεσου χώρου του έσω νεφρικού μυελού;

5. Η προσαρμογή του εγκεφάλου στην υπονατριαιμία:
α) Αρχίζει σε 48 ώρες μετά την εμφάνιση υπονατριαιμίας;
β) Αποδίδεται σε έξοδο K^+, Cl^- και οργανικών ανιόντων από τα κύτταρα του εγκεφάλου;
γ) Αποδίδεται κυρίως σε έξοδο K^+ και κατά μικρό ποσοστό σε έξοδο οργανικών ουσιών από τα κύτταρα του εγκεφάλου;
δ) Ολοκληρώνεται το νωρίτερο 48 ώρες μετά την εμφάνιση υπονατριαιμίας;

Απαντήσεις

1. β
2. γ
3. ε
4. δ
5. δ

Θεραπεία υπονατριαιμία

Πετράς Δημήτριος
Νεφρολόγος, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

Κύρια σημεία

- Η υπονατριαιμία είναι μία διαταραχή που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές ή/και θάνατο

- Γι' αυτό χρειάζεται άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση

- Na^+ ορού<118 με 115 mmol/L, ιδιαίτερα αν συνοδεύεται από νευρολογική συμπτωματολογία, θεωρείται υπερεπείγουσα κατάσταση

- Η χορήγηση υπέρτονου (3%) διαλύματος NaCl είναι απαραίτητη σ' αυτές τις περιπτώσεις

- Ο ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mmol/L το πρώτο 24ώρο ή τα 18 mmol/L το 48ωρο

- Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αντιμετώπιζονται ανάλογα με το αίτιο και με βάση την κατάσταση του εξωκυτταρίου όγκου

- Από τους υπάρχοντες τύπους υπολογισμού του «ελλείμματος» Na^+ ο τύπος των Adrogue-Madias, που εκτιμά την επίδραση 1 L χορηγούμενου διαλύματος, οποιασδήποτε σύνθεσης, στο Na^+ ορού είναι ο πιο εύχρηστος

- Σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας η ταυτόχρονη διόρθωση του K^+ επιταχύνει την διόρθωση του Na^+

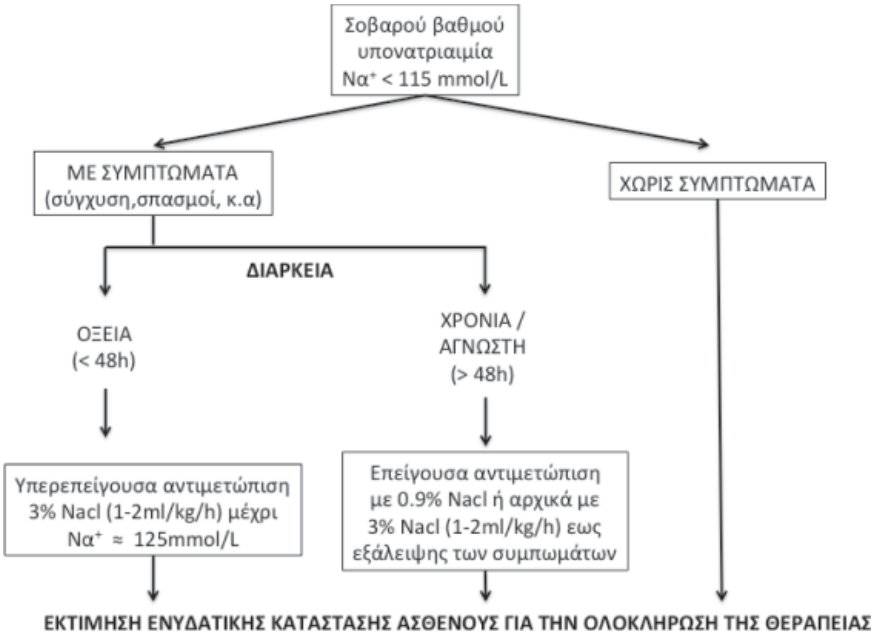
1. Εισαγωγή

Η υπονατριαιμία αποτελεί μία επικίνδυνη κατάσταση που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές νευρολογικές διαταραχές ή ακόμη και τον θάνατο. Η αντιμετώπισή της πρέπει να είναι άμεση και αποτελεσματική, αλλά και με γνώση όλων των παθοφυσιολογικών μηχανισμών προς αποφυγή δυσάρεστων επιπλοκών για τον ασθενή. Αναλυτικότερα για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας:

2. Εκτίμηση σοβαρότητας υπονατριαιμίας

Για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας έχει μεγάλη σημασία ο βαθμός της και εάν ο ασθενής έχει νευρολογική συμπτωματολογία. Γενικά εάν το

Na^+ ορού είναι <115 mmol/L πρόκειται για σοβαρού βαθμού υπονατριαιμία. Na^+ ορού<110 mmol/L θεωρείται πολύ σοβαρού βαθμού υπονατριαιμία και σε τέτοια επίπεδα Na^+ ορού υπάρχει συνήθως και νευρολογική συμπτωματολογία, η βαρύτητα της οποίας όμως ποικίλλει. Έτσι μπορεί να υπάρχουν από απλές διαταραχές συμπεριφοράς, έως και σύγχυση, λήθαργος, σπασμοί ή και κώμα. Στις περιπτώσεις βαριάς συμπτωματολογίας που εάν επιδεινωθεί περαιτέρω η υπονατριαιμία μπορεί να καταλήξει και στο θάνατο, συστήνεται άμεση διόρθωση μέχρι την αποκατάσταση της νευρολογικής σημειολογίας. Προτείνεται στις περιπτώσεις αυτές, ανεξάρτητα από το αίτιο που προκάλεσε την υπονατριαιμία, η χορήγηση υπέρτονου ορού (3% NaCl) σε ρυθμό 1-2 ml/kgΣΒ/ώρα, λαμβάνοντας μέτρα για την αποφυγή υπερδιόρθωσης που με τη σειρά της θα οδηγούσε σε περαιτέρω επιπλοκές. Μία τέτοια προσέγγιση αποτυπώνεται στον αλγόριθμο του Σχήματος 1.



***Σχήμα 1**: Αλγόριθμος αντιμετώπισης σοβαρού βαθμού υπονατριαιμίας*

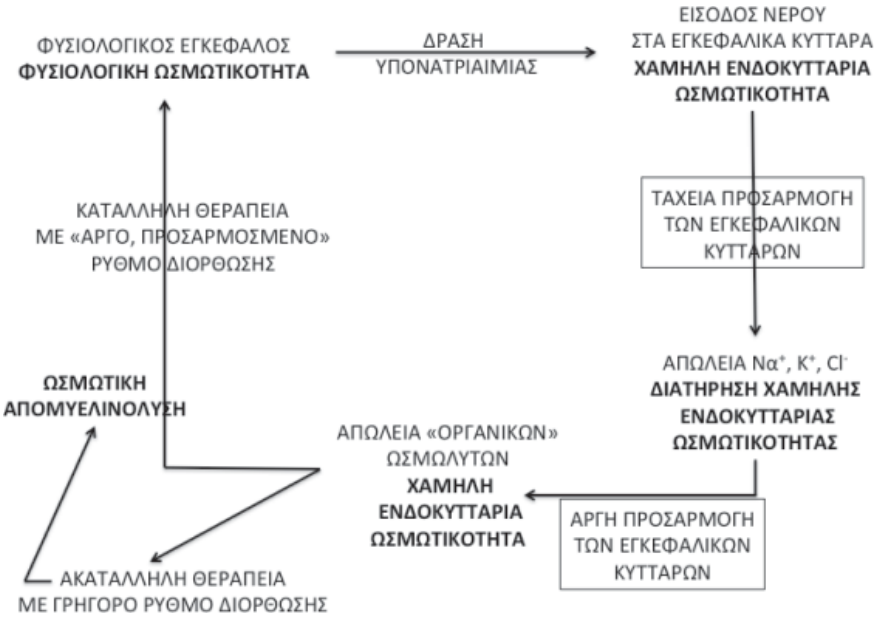
3. Είδος της υπονατριαιμίας (οξεία ή χρόνια)

Η διάκριση της οξείας από την χρόνια υπονατριαιμία δεν είναι πάντοτε εύκολη από το ιστορικό του ασθενή. Πολλές φορές υπάρχει οξεία επιδεί-

νωση μιας χρόνιας υπονατριαιμίας. Η διάκριση αυτή δεν έχει μόνο ακαδημαϊκό ενδιαφέρον, αλλά είναι σημαντική για την επιλογή της σωστής στρατηγικής της αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας. Μία χρόνια υπονατριαιμία συνήθως είναι ασυμπτωματική και καλά ανεκτή από τον ασθενή. Δεν υπάρχει λοιπόν λόγος γρήγορης διόρθωσης, αφού μία προοδευτική, ήπια διόρθωση θα δώσει και τον χρόνο για την πλήρη διερεύνηση του αίτιου που προκάλεσε την υπονατριαιμία. Η αναγνώριση και αντιμετώπιση του αίτιου της υπονατριαιμίας θα εμποδίσει και την υποτροπή αυτής.

4. Ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας

Η γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας εγκυμονεί κινδύνους και θα πρέπει να αποφεύγεται. Το Na^+ του ορού έχει άμεση σχέση με την τονικότητα του πλάσματος, έτσι σ' όλες τις περιπτώσεις «πραγματικής» υπονατριαιμίας και όχι «ψευδο-υπονατριαιμίας» η τονικότητα του πλάσματος είναι μειωμένη. Αυτό οδηγεί σε μετακίνηση ύδατος στον ενδοκυττάριο χώρο και δημιουργία κυτταρικού οιδήματος που αφορά και στα κύτταρα του εγκεφάλου. Ακολουθούν μηχανισμοί αντιρρόπησης και προσαρμογής των εγκεφαλικών κυττάρων με «αποβολή» ωσμωτικών ουσιών (ηλεκτρολυτών, οργανικών ουσιών κ.ά). Δημιουργείται έτσι μία νέα χρόνια κατάσταση κατά την οποία και η τονικότητα των κυττάρων του εγκεφάλου είναι μειωμένη. Στη φάση αυτή εάν γίνει προσπάθεια απότομης διόρθωσης της τονικότητας (δηλαδή της υπονατριαιμίας) του εξωκυττάριου χώρου (δηλαδή του πλάσματος) θα προκύψει μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο χώρο προς τον εξωκυττάριο για την αποκατάσταση της διαφοράς τονικότητας. Στην περίπτωση αυτή θα έχουμε ως συνέπεια την «αφυδάτωση-συρρίκνωση» των κυττάρων του εγκεφάλου, τα οποία δεν μπορούν πλέον να κρατήσουν ύδωρ εξαιτίας της απώλειας των ωσμωτικά δραστικών ουσιών κατά την προηγηθείσα φάση προσαρμογής. Τα εγκεφαλικά κύτταρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ενδοκυττάρια αφυδάτωση που οδηγεί στην καταστροφή τους (Σχήμα 2). Σε κλινικό επίπεδο αυτό εκφράζεται ως ωσμωτική μυελινόλυση, μία μη αναστρέψιμη κατάσταση, που οδηγεί σε σύγχυση, σπασμούς, κώμα μέχρι και τον θάνατο του ασθενούς. Ο ρυθμός, λοιπόν, διόρθωσης παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας.



***Σχήμα 2**: Μεταβολές ωσμωτικότητας εγκεφαλικών κυττάρων συνέπεια της υποτονικότητας(υπονατριαιμίας) του πλάσματος. Ωσμωτική απομυελινόλυση*

Για την αποφυγή επιπλοκών όπως η γεφυρική μυελινόλυση, ο ρυθμός διόρθωσης του Na^+ του ορού δεν πρέπει να ξεπερνά συνολικά τα 10 mmol/L το πρώτο 24ωρο και τα 18 mmol/L το πρώτο 48ωρο. Αυτό ισχύει για την οξεία και πολύ παραπάνω για την χρόνια υπονατριαιμία. Ο ρυθμός διόρθωσης σε συμπτωματικούς ασθενείς μπορεί τις πρώτες 3-4 ώρες να είναι μεγαλύτερος (1,5-2 mmol/L/ώρα) με την προϋπόθεση ότι ο κανόνας των 10 mmol/L το πρώτο 24ωρο τηρείται. Φαίνεται ότι οι μεταβολές του Na^+ του ορού και κατ' επέκταση της ωσμωτικότητας είναι ιδιαίτερα σημαντικές κι αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο έχει τροποποιηθεί η παλαιότερη οδηγία για μεταβολή έως και 12 mmol/L το πρώτο 24ωρο. Οι συχνές μετρήσεις του Na^+ ορού ιδιαίτερα το πρώτο 24ωρο είναι πολύ σημαντικές προκειμένου να αποφεύγεται τυχόν υπεδιόρθωση.

5. Αντιμετώπιση υπονατριαιμίας ανάλογα με το αίτιο

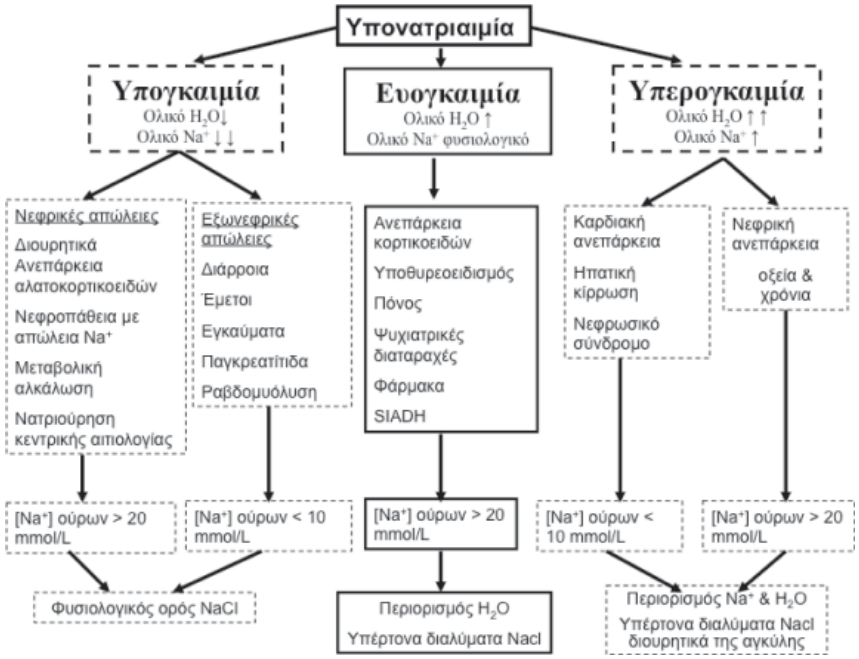
Ένα σημαντικό κριτήριο για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας είναι η διαπίστωση της αιτίας που την προκάλεσε. Η αντιμετώπιση του αίτιου που

προκάλεσε την διαταραχή, αρκετές φορές είναι ικανή και για τη θεραπεία μιας ήπιας υπονατριαιμίας. Έτσι η διακόπη ενός θειαζιδικού διουρητικού, μπορεί προοδευτικά να αποκαταστήσει την υπονατριαιμία, αλλά και να περιορίσει σημαντικά τον κίνδυνο επανεμφάνισής της. Σ' άλλες περιπτώσεις η γνώση του αιτίου της υπονατριαιμίας βοηθά στη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση, την αποκατάσταση της υπονατριαιμίας και στην αποφυγή επανεμφάνισής της. Για παράδειγμα διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να ακολουθείται στην υπονατριαιμία της καρδιακής ανεπάρκειας και διαφορετική στην υπονατριαιμία του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.

6. Αντιμετώπιση υπονατριαιμίας σε σχέση με την κατάσταση του εξωκυττάριου όγκου

Βασική αρχή για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας είναι οτι οι διαταραχές του Na^+ είναι στην ουσία διαταραχές του ύδατος που συνήθως συνυπάρχουν με διαταραχές ωσμωτικότητας. Όσον αφορά στην υπονατριαιμία, η διαταραχή οφείλεται στην ύπαρξη μεγαλύτερης ποσότητας ύδατος σε σχέση με το Na^+, ανεξάρτητα από την υδατική κατάσταση του οργανισμού.

Για την καλύτερη αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση της υδατικής κατάστασης του οργανισμού και να εφαρμόζεται η ανάλογη θεραπεία. Μία τέτοια προσέγγιση που δίνει βασικές αρχές αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας αποτυπώνεται στον Σχήμα 3.



***Σχήμα 3**: Αντιμετώπιση υπονατριαιμίας σε σχέση με την κατάσταση του εξωκυτταρίου όγκου*

7. Τρόπος χορήγησης των διαλυμάτων για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας

Παρότι παλαιότερα υπήρχε η άποψη ότι πρέπει να υπολογίζεται η ποσότητα του Na^+ που λείπει, σήμερα επικρατεί η άποψη ότι πρέπει να υπολογίζεται η ποσότητα του Na^+ που πρέπει να χορηγείται για να επιτυγχάνεται η επιθυμητή αύξηση και η ποσότητα του Na^+ που θα παραμείνει στο πλάσμα (στον εξωκυττάριο δηλαδή χώρο) ανάλογα με το διάλυμα που χορηγείται (Πίνακας 1). Θα πρέπει επίσης να υπολογίζεται η ποσότητα του διαλύματος που θα περιέχει την επιθυμητή ποσότητα Na^+. Ο πλέον εύχρηστος τύπος για τον υπολογισμό όλων των παραπάνω παραμέτρων είναι ο τύπος των Adrogue-Madias:

$$\text{Μεταβολή } Na^+ \text{ ορού} = \frac{\text{Χορηγούμενο } Na^+\text{-}Na^+ \text{ ορού}}{\text{Ολικό ύδωρ οργανισμού} + 1}$$

Ο τύπος αυτός εκτιμά την επίδραση 1 L χορηγούμενου διαλύματος, οποιασδήποτε σύνθεσης, στο Na^+ ορού.

Χορηγούμενο διάλυμα	Χορηγούμενο Na^+ mmol/L	Κατανομή χορηγούμενου διαλύματος στον εξωκυττάριο χώρο
5% NaCl	855	100%
3% NaCl	513	100%
0.9 NaCl	154	100%
Ringer's lactate	130	97%
0,45 NaCl	77	73%
0.2% NaCl σε 5% Δεξτρόζη	34	55%
5% Δεξτρόζη	0	40%

Πίνακας 1*: Χαρακτηριστικά χορηγουμένων ενδοφλεβίων διαλυμάτων*

Παράδειγμα χρήσης του τύπου Adrogue-Madias:

Ασθενής με σωματικό βάρος 60 kg εισήχθη στο νοσοκομείο σε σύγχυση και με Na^+ ορού 108 mmol/L. Εάν η επιθυμητή αύξηση του Na^+ είναι στα 112 mmol/L, σε διάστημα 6 ωρών, με χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 3%, τότε:

Χορηγούμενο Na^+ = 513 mmol/L επειδή χορηγείται διάλυμα NaCl 3% (δες Πίνακα 1)

Na^+ ορού = 108 mmol/L

Ολικό ύδωρ οργανισμού = 60 x 0,5 = 30 L

$$\text{Μεταβολή } Na^+ \text{ ορού} = \frac{513-108}{30+1} = 13 \text{ mmol/L}$$

Αυτή η μεταβολή των 13 mmol/L θα γινόταν εάν χορηγείτο 1 L NaCl 3%. Επειδή όμως η επιθυμητή αύξηση είναι μόνο 4 mmol/L, τότε 4:13= 0,3 L διαλύματος NaCl 3%. Η χορήγηση των 300 ml NaCl 3% θα γίνει σε 6 ώρες, δηλαδή με ρυθμό 50 ml/ώρα.

Όπως αναφέρθηκε ο τύπος των Adrogue-Madias, είναι ιδιαίτερα εύχρη-

στος και αποτελεσματικός, αλλά δεν πρέπει να λησμονείται ότι οι συχνές μετρήσεις του Na^+ ορού είναι απαραίτητες για την εκτίμηση της βελτίωσης της υπονατριαιμίας και τον επαναπροσδιορισμό της διόρθωσης της. Υπάρχουν αρκετές καταστάσεις κατά τις οποίες μετά την πρώτη βελτίωση θα υπάρξει άρση των αντιρροπιστικών μηχανισμών του οργανισμού, οπότε η διόρθωση της υπονατριαιμίας γίνεται πολύ πιο γρήγορα, κάτι που δεν είναι πάντοτε επιθυμητό. Για παράδειγμα στην υπονατριαιμία από υπογκαιμία, η αποκατάσταση του όγκου θα μειώσει την παραγωγή αντιδιουρητικής ορμόνης, με αποτέλεσμα ο οργανισμός να αυξήσει την αποβολή του ελεύθερου Na^+ και να βελτιώσει πολύ πιο γρήγορα την υπονατριαιμία. Αν αυτό δεν γίνει έγκαιρα αντιληπτό και συνεχίζεται η χορήγηση των υπέρτονων διαλυμάτων NaCl, τότε είναι δυνατό να συμβεί γρήγορη και απότομη μεταβολή του Na^+ του ορού με δυσάρεστα αποτελέσματα για τον ασθενή (κίνδυνος ωσμωτικής απομυελίνωσης).

9. Αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας από σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας του SIADH. Οι ασθενείς με SIADH είναι συνήθως ευογκαιμικοί και η χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl (φυσιολογικού ορού) επιδεινώνει την υπονατριαιμία. Το ισοζύγιο του Na^+, το οποίο ελέγχεται από την αλδοστερόνη και το νατριουρητικό πεπτίδιο, στους ασθενείς με SIADH, είναι φυσιολογικό και η διαταραχή Na^+ οφείλεται στη μη αποβολή ύδατος από την απρόσφορη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Συνεπώς το Na^+ που θα χορηγηθεί με τον φυσιολογικό ορό θα αποβληθεί σε μικρότερη ποσότητα ύδατος. Έτσι μία ποσότητα ύδατος θα κατακρατηθεί και θα επιδεινώσει περαιτέρω την υπονατριαιμία. Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στο SIADH γίνεται αρχικά με περιορισμό του προσλαμβανόμενου νερού και αν δεν υπάρξει βελτίωση χορηγείται και διουρητικό της αγκύλης. Σε περιπτώσεις βαριάς υπονατριαιμίας χορηγείται υπέρτονο διάλυμα NaCl 3% ή/και συγχορήγηση διουρητικού της αγκύλης.

10. Βαπτάνες

Οι βαπτάνες είναι ανταγωνιστές των V_2 υποδοχέων της αντιδιουρητικής ορμόνης. Ο αποκλεισμός των V_2 υποδοχέων και η μη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης θα προκαλέσει απώλεια ελευθέρου ύδατος και άρα βελτίωση της υπονατριαιμίας στους ευογκαιμικούς και υπερογκαιμικούς ασθενείς. Αντίθετα η χορήγησή τους αντενδείκνυται στους υπογκαιμικούς ασθενείς. Η ανακάλυψη των βαπτανών θεωρήθηκε αρχικά μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση της υπονατριαιμίας. Σήμερα η χρήση των βαπτανών είναι περιορισμένη αφενός εξαιτίας του υψηλού κόστους και αφετέρου εξαιτίας του μεγάλου κινδύνου ταχείας διόρθωσης της υπονατριαιμίας, με αυξημένη πιθανότητα νευρολογικών επιπλοκών. Η χρήση τους ίσως είναι σημαντικότερη στις χρόνιες υπονατριαιμίες όπως είναι αυτή της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι πρώτες μελέτες (SALT 1, SALT 2) είχαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα αν και η χορήγηση των βαπτανών δεν φάνηκε να βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών.

11. Υποκαλιαιμία και υπονατριαιμία

Σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας όπου συνυπάρχει και υποκαλιαιμία, μεγάλη σημασία έχει και η διόρθωση του K^+. Η διόρθωση του K^+ θα επιταχύνει και τη διόρθωση των επιπέδων του Na^+. Απαιτείται όμως και προσοχή επειδή η χορήγηση K^+ μαζί με τα άλλα μέτρα αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε απότομη και ταχεία αύξηση των επιπέδων Na^+ του ορού και ως εκ τούτου σε αυξημένο κίνδυνο νευρολογικών επιπλοκών.

12. Υπονατριαιμία και εξωνεφρική κάθαρση

Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπονατριαιμία (<120 mmol/L), νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3 ή 4 και μείωση της ποσότητας των ούρων, είναι εξαιρετικά δύσκολη η διόρθωσή της με τα «συντηρητικά μέσα» που προαναφέρθηκαν. Σ' αυτές τις περιπτώσεις και εφόσον η υπονατριαιμία επιμένει, η χρήση εξωνεφρικής κάθαρσης είναι επιβλημένη. Η αποτελεσματικότερη και ταχεία μέθοδος διόρθωσης του Na^+ του ορού είναι η κλασική αιμοκάθαρση. Προς αποφυγή απότομων μεταβολών των επιπέδων του Na^+ του

ορού, η πρώτη συνεδρία αιμοκάθαρσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 2,5 ώρες. Επίσης η αγωγιμότητα του μηχανήματος τεχνητού νεφρού θα πρέπει να ρυθμίζεται στα κατώτερα όρια.

13. Βιβλιογραφία

1. Rose B, Post T. Hypoosmolal States-Hyponatremia in Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. Fifth Edition McGraw-Hill 2001; 696-745.
2. Μαυροματίδης Κώστας. Θεραπεία υπονατριαιμίας. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, 2η Έκδοση, University Studio Press 2006, Θεσσαλονίκη σελ. 117-125.
3. Schrier R, Berl T. The patient with Hyponatremia or Hypernatremia in Manual of Nephrology 5th Edition eds Schrier R. 2000 Lippincott Williams & Wilkins Philadelhia.
4. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342(21): 1581-1589.
5. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V_2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006; 355(20): 2099-2112.
6. Mount DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. Semin Nephrol 2009; 29(3): 196-215.
7. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. Am J Med 2006; 119(7 Suppl 1): S12-S6.
8. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010; 21(4) :705-712.
9. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. Semin Nephrol 2009; 29(3): 282-299.
10. Yeates KE,Singer M,Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. CMAJ 2004; 170(3): 365-369.
11. Stens R. Overview of the treatment of hyponatremia. 2012 UpToDate release 20.6-C20.11.

Ερωτήσεις

1. Ο ρυθμός διόρθωσης της σοβαρού βαθμού υπονατριαιμίας (Na^+ ορού<115 mmol/L) δεν πρέπει να υπερβαίνει:

α) Τα 8 mmol/L το πρώτο 24ωρο;

β) Τα 10 mmol/L το πρώτο 24ωρο;

γ) Τα 12 mmol/L το πρώτο 24ωρο;

δ) Τα 14 mmol/L το πρώτο 24ωρο;

2. Ο ρυθμός διόρθωσης της σοβαρού βαθμού υπονατριαιμίας (Na^+ ορού<115 mmol/L) δεν πρέπει να υπερβαίνει:

α) Τα 12 mmol/L το πρώτο 48ωρο;

β) Τα 14 mmol/L το πρώτο 48ωρο;

γ) Τα 16 mmol/L το πρώτο 48ωρο;

δ) Τα 18 mmol/L το πρώτο 48ωρο;

3. Η διόρθωσης της υπονατριαιμίας στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης πρέπει να γίνεται:

α) Με χορήγηση φυσιολογικού ορού;

β) Με χορήγηση διουρητικού της αγκύλης;

γ) Με χορήγηση φυσιολογικού ορού και διουρητικού της αγκύλης;

δ) Με στέρηση νερού και διουρητικού της αγκύλης;

4. Οι βαπτάνες είναι:

α) Διουρητικό της αγκύλης;

β) Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης;

γ) Ανταγωνιστές της ρενίνης;

δ) Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αντιδιουρητικής ορμόνης;

5. Η χορήγηση υπέρτονου (3%) διαλύματος NaCl για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με υπερογκαιμία συνιστάται:

α) Ναι;

β) Όχι;

γ) Με συγχορήγηση διουρητικού της αγκύλης;

δ) Σε μικρές ποσότητες και εφόσον ο ασθενής έχει φυσιολογική αρτηριακή πίεση;

Απαντήσεις

1. β
2. δ
3. δ
4. δ
5. γ

Στρογγυλό τραπέζι IV: **Επείγουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές**
Προεδρείο: **Χρήστος Συργκάνης, Χρήστος Κατσίνας**

Επείγουσα υπονατριαιμία
Ελένη Μάνου

Επείγουσα υπερνατριαιμία
Ιωάννα Ρέβελα

Επείγουσα υποκαλιαιμία
Ιωάννης Γριβέας

Επείγουσα υπερκαλιαιμία
Αντώνιος Σχοινάς

Επείγουσα υπο- και υπερασβεστιαιμία
Κωνσταντίνος Αδαμίδης

Σχόλια - Παραδείγματα: **Δημήτριος Γούμενος**

Επείγουσα υπονατριαιμία

Μάνου Ελένη

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Κύρια σημεία

- Η σοβαρή υπονατριαιμία αντανακλά αφενός στην παθοφυσιολογία του κάθε ασθενή και αφετέρου στις θεραπευτικές επιλογές, είτε αυτές αφορούν άμεσα σε διάφορες πράξεις, είτε έμμεσα στις λανθασμένες προσπάθειες ανάταξης της ίδιας της διαταραχής

- Ο ρόλος της τονικότητας του ορού στην υπονατριαιμία καθίσταται ιδιαίτερα σημαντικός αφού η τονικότητα είναι αυτή που ευθύνεται για τα συμπτώματα και τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας και όχι η αριθμητική τιμή των επιπέδων του Na^+ στον ορό

- Κάθε βαριά υπονατριαιμία δεν αποτελεί επείγουσα κατάσταση, η έννοια του επείγοντος έχει να κάνει με το πόσο γρήγορα έγινε η μείωση του Na^+ και κυρίως με το κατά πόσο έχει εγκατασταθεί ή όχι συμπτωματολογία εγκεφαλικού οιδήματος

- Ο εγκέφαλος αντιδρά στην εξοίδηση των κυττάρων του αποβάλλοντας ενδογενείς ηλεκτρολύτες και ωσμώλια για να προσαρμοστεί στις συνθήκες χαμηλής τονικότητας

- Η θορυβώδης συμπτωματολογία της οξείας υπονατριαιμίας δεν συνοδεύει τη χρόνια μορφή εξαιτίας της πίστωσης χρόνου που δίδεται στον εγκέφαλο για προσαρμογή στο υπονατριαιμικό περιβάλλον

- Ο ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας πρέπει να ακολουθεί κανόνες με ανώτερο στόχο τα 10 mEq/L το πρώτο 24ωρο, ενώ σε επείγουσα εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος το Na^+ ορού μπορεί να αυξηθεί ακόμη και κατά 1-2 mEq/L/ώρα τις πρώτες ώρες, απομακρύνοντας τον ασθενή από μία πιθανή θανατηφόρο εξέλιξη

- Η μετεγχειρητική υπονατριαιμία πλήττει περισσότερο τις νεαρές, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαμέσου πιθανού ανασταλτικού ρόλου των οιστρογόνων επί της προσαρμοστικής ικανότητας του εγκεφάλου, προκαλώντας δυνητικά μόνιμες βαριές βλάβες του ΚΝΣ ή ακόμη και θανατηφόρο προσβολή

- Ο όρος SIADH έχει δώσει τη θέση του στο γενικότερο όρο SIAD, που αναφέρεται στην απρόσφορη αντιδιούρηση και όχι στην ορμόνη εξαιτίας του ότι δεν οφείλεται πάντοτε στα αυξημένα επίπεδα της ADH αλλά και σε μεταβολές σε επίπεδο μεταλλάξεων των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης στο νεφρικό σωληνάριο

- Τα διουρητικά που κατά βάση προκαλούν υπονατριαιμία είναι τα θειαζιδικά σε αντίθεση με εκείνα της αγκύλης του Henle εξαιτίας διαφοράς στον τρόπο δράσης τους ως προς την παράμετρο της συμπυκνωτικής ικανότητας του νεφρικού μυελού

- Η πρόκληση τοκετού και άλλες μαιευτικές επεμβάσεις καθώς και η συχνά διενεργούμενη διουρηθρική προστατεκτομή μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση οξείας υπονατριαιμίας την οποία οι μαιευτήρες και οι ουρολόγοι θα πρέπει να είναι σε θέση να αντιληφθούν και να εκτιμήσουν έγκαιρα τη βαρύτητά της

- Οι περισσότερες μορφές υπονατριαιμίας ανήκουν στον τύπο της χρόνιας, ασυμπτωματικής διαταραχής, χωρίς όμως να αποκλείεται η μετάπτωσή τους, κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες, στην κατηγορία του επείγοντος

- Η αντιμετώπιση της οξείας και επείγουσας υπονατριαιμίας χρήζει χορήγησης υπέρτονου διαλύματος NaCl 3%, με ρυθμό από 1 ml έως και 2-3 ml διαλύματος/ kgΒΣ/ώρα, ενώ σε εμφάνιση σπασμών απαιτείται και αντιεπιληπτική αγωγή

α) Εισαγωγή

Υπονατριαιμία ορίζεται η κατάσταση εκείνη στην οποία το νάτριο του ορού (Na^+) βρίσκεται σε επίπεδα χαμηλότερα από τα 136 mEq/L (κατά άλλους 135 mEq/L) αποτελώντας μία συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στην κλινική πράξη[1]. Ο βασικός μηχανισμός άμυνας του οργανισμού απέναντι στην εγκατάσταση της υπονατριαιμίας είναι η δυνατότητα αποβολής αραιών ούρων και ως εκ τούτου η απομάκρυνση από τον οργανισμό, διαμέσου των νεφρών, ύδατος ελεύθερου από ηλεκτρολύτες *(κάθαρση ελεύθερου ύδατος)*. Η μειονεκτική ικανότητα των νεφρών να αποβάλουν ελεύθερο ύδωρ προάγει την εμφάνιση της υπονατριαιμίας[2]. Η διαταραχή οφείλεται σε μεγάλο αριθμό αιτίων που σχετίζονται αφενός με την παθοφυσιολογία που υποκρύπτει ο κάθε ασθενής και αφετέρου με τις επιλογές των θεραπόντων ιατρών, είτε «πρωτοπαθώς» διαμέσου των διαφόρων ιατρικών πράξεων, είτε «δευτεροπαθώς» διαμέσου της λανθασμένης προσπάθειας ανάταξης της ίδιας της υπονατριαιμίας.

Είναι χαρακτηριστικό ότι ενώ η αντίθετη διαταραχή, δηλαδή η υπερνατριαιμία, υποδηλώνει πάντοτε αυξημένη τονικότητα του ορού, η υπονατριαιμία μπορεί να σχετίζεται με χαμηλή, φυσιολογική ή και υψηλή τονικότητα στον ορό[1]. Αυτό εξαρτάται βέβαια από το αίτιο που προκαλεί το χαμηλό Na^+ στον ορό και τους αντίστοιχους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η ίδια η τονικότητα συνιστά σημαντική παράμετρο αφού καθορίζει τα συμπτώματα και τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας, την επιλογή της ορθής θεραπείας καθώς και το χρόνο διόρθωσης-πόσο γρήγορα; -της υπονατριαιμίας.

β) Διαφορά τονικότητας - ωσμωτικότητας

Όπως ίσως έχει ειπωθεί και σε άλλα κεφάλαια, οι 2 όροι, τονικότητα και ωσμωτικότητα, ενώ στην πράξη χρησιμοποιούνται από τους περισσότερους αδιάκριτα, στην ουσία διαφέρουν. Έτσι, η ωσμωτικότητα αφορά στον αριθμό των διαλυμένων ουσιών-ωσμωλίων στο πλάσμα ανεξάρτητα του μεγέθους ή του βάρους τους. Αυτή μετριέται, είτε με ειδικά όργανα, όπως το ωσμόμετρο, είτε διαμέσου άθροισης των επιμέρους συγκεντρώσεων των ουσιών με βάση συγκεκριμένο τύπο. Ας σημειωθεί εδώ ότι για την ωσμωτικότητα χρησιμοποιούνται 2 ξένοι όροι *(osmolality και osmolarity)* που διαφέρουν πρακτικά ως προς το σε τι ανάγεται ο αριθμός των ωσμωλίων, ανά kg διαλύτη και ανά L διαλύματος αντίστοιχα. Από την άλλη πλευρά η τονικότητα *(tonicity)* χρησιμοποιείται συνήθως στον ιατρικό χώρο και εκφράζει τη δραστική *(effective)* ωσμωτικότητα ή αλλιώς την επίδραση που ασκεί ένα υγρό διάλυμα πάνω στα κύτταρα και ειδικότερα στον όγκο τους. Πιο συγκεκριμένα, ισούται με το άθροισμα εκείνων των διαλυμένων ουσιών που μπορούν να ασκούν ωσμωτική πίεση πάνω στις κυτταρικές μεμβράνες *(ωσμωτικά δρώσες ουσίες)* και να μεταβάλουν μ' αυτόν τον τρόπο τον όγκο των κυττάρων. Επομένως η τονικότητα και η ωσμωτικότητα δεν είναι ταυτόσημες έννοιες και μπορεί να συνδυάζονται μεταξύ τους με άλλοτε άλλους συνδυασμούς. Θα μπορούσε να λεχθεί ότι στην ιατρική πράξη μας ενδιαφέρει κυρίως η τονικότητα, αφού αυτή ασκεί βιολογικές δράσεις προκαλώντας κυτταρικό οίδημα ή αντίθετα κυτταρική αφυδάτωση[3].

Η επείγουσα υπονατριαιμία σχετίζεται άμεσα με μεταβολές στην τονικότητα του ορού, διαμέσου αυτών των μεταβολών καθίσταται επικίνδυνη και τελικά η ανάταξη αυτής της διαταραγμένης τονικότητας απομακρύνει τους ασθενείς από βαριές και θανατηφόρες επιπλοκές.

γ) Πώς ορίζεται η επείγουσα υπονατριαιμία από τι χαρακτηρίζεται και τι κινδύνους υποκρύπτει η διόρθωσή της;

Στην ερώτηση αν κάθε βαριά υπονατριαιμία είναι και επείγουσα, η απάντηση πρέπει να είναι αρνητική. Το πότε καθίσταται η υπονατριαιμία επείγουσα κατάσταση αφορά όχι απλά στο πόσο χαμηλό, αριθμητικά, είναι το Na^+ στον ορό, αλλά στο πόσο γρήγορα έγινε αυτή η μείωση και κυρίως στο κατά πόσο έχει εγκατασταθεί ή όχι συμπτωματολογία στον ασθενή.

Η υπότονη υπονατριαιμία, με τα πολλά αίτια που μπορεί να την προκαλέσουν, είναι η μορφή υπονατριαιμίας που ευθύνεται για τη βασική επιπλοκή, το εγκεφαλικό οίδημα. Επομένως, η έννοια του επείγοντος έγκειται στο αν η υπάρχουσα υπονατριαιμία μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό οίδημα με ό,τι αυτό συνεπάγεται.

Ας θυμηθούμε σ΄ αυτό το σημείο το μηχανισμό πρόκλησης του εγκεφαλικού οιδήματος και την κλινική εικόνα που το συνοδεύει. Η χαμηλή τονικότητα, όπως έχει ήδη ειπωθεί, οδηγεί σε μετακίνηση ύδατος από τον εξωκυττάριο χώρο μέσα στα κύτταρα, προκαλώντας κυτταρική εξοίδηση. Ο εγκέφαλος με τα κύτταρά του μέσα στη στέρεα κρανιακή κοιλότητα δεν έχει δυνατότητα «διαφυγής» διαμέσου έκπτυξης του περιβάλλοντος ιστού που στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι οστίτης και επομένως αμετάβλητος. Αυτό μεταφράζεται σε αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και εγκεφαλική βλάβη με πιθανότητα εγκολεασμού του στελέχους διαμέσου του ινιακού τρήματος. Σε αυτή τη φάση, λίγες ώρες μετά την έναρξη της διαδικασίας του εγκεφαλικού οιδήματος ο ίδιος εγκέφαλος αντιδρά στην εξοίδηση των κυττάρων του και αρχίζει να αποβάλει ενδογενή ωσμώλια, όπως το Na^+, το κάλιο (K^+), το χλώριο (Cl^-) σχετικά άμεσα και άλλες οργανικές ουσίες στη συνέχεια, με στόχο να ρίξει την ενδοκυττάρια τονικότητα και να βοηθήσει να βγει το ύδωρ έξω από τα εγκεφαλικά κύτταρα[1]. Αυτός ο προστατευτικός μηχανισμός για να ολοκληρωθεί χρειάζεται 48-72 ώρες και για το λόγο αυτό δεν είναι αποτελεσματικός σε καταστάσεις οξείας εγκατάστασης της διαταραχής. Αντίθετα, σ' αυτήν την ενδογενή «αποιδηματική αγωγή» οφείλεται η απουσία συμπτωματολογίας, ακόμη και σε σοβαρή υπονατριαιμία, αρκεί η τελευταία να έχει εγκατασταθεί σχετικά αργά, ώστε να προλάβει ο εγκέφαλος να προσαρμοστεί στις συνθηκές χαμηλής τονικότητας.

Η όλη διαδικασία του εγκεφαλικού οιδήματος συμβάλλει στην εμφάνιση των κυριότερων και πλέον θορυβωδών συμπτωμάτων της επείγουσας υπονατριαιμίας όπως κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, μυϊκές κράμπες, λήθαργος, διέγερση και αποπροσανατολισμός, τρόμος και μείωση των τενόντιων αντανακλαστικών. Με επίπεδα Na^+ στον ορό χαμηλότερα από 125 mEq/L που έχουν εγκατασταθεί μέσα σε ώρες και δεν έχουν αντιμετωπιστεί, είναι δυνατό η προαναφερθείσα συμπτωματολογία να επιταθεί οδηγώντας τον ασθενή σε παραλήρημα, κωματώδη κατάσταση, επιληπτικές κρίσεις grand mal, διαταραχές αναπνοής *(Cheyne-Stokes)*, σημεία απεγκεφαλισμού και τελικά θάνατο.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στο ρυθμό διόρθωσης της υπονατριαιμίας με ανώτερο θεωρητικά στόχο, στην απειλητική για τη ζωή διαταραχή, τα 10 mEq/L το πρώτο 24ωρο ή αλλιώς περίπου 0,5 mEq/L/ώρα. Ο χαρακτηρισμός «θεωρητικά» χρησιμοποιήθηκε επειδή υπάρχουν και αναφορές, οι οποίες συνιστούν ταχύτερους ρυθμούς από αυτούς, που μπορεί να φτάνουν ή και να ξεπερνούν το 1 mEq/L/ώρα. Έτσι, σε επείγουσα εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος ο θεράπων γιατρός δικαιούται να αυξήσει οξέως το Na^+ ορού ακόμη και κατά 1-2 mEq/L/ώρα τις πρώτες ώρες, ώστε να πετύχει για τον ασθενή επίπεδα τέτοια που θα τον διασφαλίζουν και θα τον απομακρύνουν από τις θανατηφόρες επιπλοκές της εξοίδησης του εγκεφάλου. Σ' αυτές τις περιπτώσεις στη «ζυγαριά» υπερισχύει ο κίνδυνος από το εγκεφαλικό οίδημα σε σχέση με εκείνον από μία πιθανή μέλλουσα βλάβη εξαιτίας της ταχείας διόρθωσης. Το ποιά θεωρούνται ασφαλή επίπεδα Na^+ ορού για έναν ασθενή εξαρτάται από 2 παραμέτρους: α) από ποιά είναι τα βασικά επίπεδα της υπονατριαιμίας, με το δεδομένο ότι είναι άλλο να ξεκινά από Na^+ ορού 100 και άλλο από 120 mEq/L και β) από το σε ποιά επιπέδα αρχίζει να βελτιώνεται η κλινική εικόνα. Συνήθως η επίτευξη του ορίου των 120-125 mEq/L θεωρείται σχετικά ικανοποιητική για την απομάκρυνση του ασθενή από τις παραπάνω βαριές επιπλοκές[4].

Τι μπορεί όμως να συμβεί στην αλόγιστη αύξηση των επιπέδων Na^+. Η ταχεία ομαλοποίηση του Na^+ και κυρίως η συνοδός ταχεία διόρθωση της χαμηλής τονικότητας επιφέρει τα ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα για το περιβάλλον των εγκεφαλικών κυττάρων, το οποίο καθίσταται πλέον υπέρτονο. Αυτή η μετάπτωση μπορεί να οδηγήσει στην οντότητα της οξείας απομυελινωτικής βλάβης κυρίως στη γέφυρα του εγκεφάλου, αλλά και εκτός αυτής, εξαιτίας ωσμωτικής συρρίκνωσης των εγκεφαλικών κυττάρων, με απότοκο βαριές μόνιμες νευρολογικές βλάβες όπως τετραπληγία, ψευδοπρομηκική παράλυση, κώμα ή ακόμη και θάνατο[1].

Εδώ αξίζει να σημειωθεί ο αντίλογος που υπάρχει από τους ερευνητές για το θέμα της απομυελινωτικής βλάβης ως απότοκο της ταχείας διόρθωσης των επιπέδων Na^+ στον ορό. Αυτή η επιπλοκή της θεραπείας αποτελεί στην ουσία ένα σπάνιο φαινόμενο που αν τελικά συμβεί, εμφανίζεται αρκετές μέρες μετά από τη διόρθωση της αρχικής διαταραχής. Φαίνεται όμως ότι όντως δεν είναι συχνό, αυτό άλλωστε επιβεβαιώνεται και από την καθημερινή εμπειρία των περισσότερων γιατρών και μάλλον σχετίζεται, όταν εμφανίζεται, με την ύπαρξη άλλων παραγόντων και όχι με την ίδια την

ταχεία διόρθωση των επιπέδων του Na^+. Τέτοιοι πιθανοί παράγοντες είναι η συνυπάρχουσα υποξία, άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υποκαλιαιμία, η υποθρεψία, η ύπαρξη ηπατικής δυσλειτουργίας κ.ά[2]. Οι ασθενείς που περισσότερο κινδυνεύουν δεν είναι τόσο αυτοί που εμφανίζουν οξεία υπονατριαιμία, αλλά περισσότερο όσοι έχουν σοβαρή χρόνια υπονατριαιμία και υφίστανται ταχεία διόρθωση των επιπέδων Na^+ στον ορό.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει ένα ποσοστό υπονατριαιμικών ασθενών στους οποίους δεν είναι δυνατό να προσδιορισθεί ο χρόνος εγκατάστασης της διαταραχής και κατά συνέπεια δεν είναι γνωστό αν πρόκειται για οξεία ή χρόνια υπονατριαιμία. Σ΄ αυτές τις περιπτώσεις η απόφαση για το πόσο ταχεία θα είναι η διόρθωση ενέχει τους εξής κινδύνους: αφενός αν πρόκειται για οξεία υπονατριαιμία με εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος και η διόρθωση είναι σταδιακή, ο ασθενής θα κινδυνέψει από το εγκεφαλικό οίδημα και αφετέρου αν πρόκειται για χρόνια υπονατριαιμία και η διόρθωση είναι ταχεία θα κινδυνέψει αντίθετα από την εμφάνιση οξείας απομυελίνωσης. Ο ρόλος της απεικόνισης του εγκεφάλου με αξονική ή μαγνητική τομογραφία μπορεί να αποβεί επιβοηθητικός για την παρουσία ή μη εγκεφαλικού οιδήματος και τον καθορισμό της περαιτέρω αντιμετώπισης.

Με βάση και τα παραπάνω, θα πρέπει να θυμόμαστε τα εξής:

- Οι νευρολογικές εκδηλώσεις συνήθως αρχίζουν να εμφανίζονται σε επίπεδα Na^+ ορού χαμηλότερα από τα 125 mEq/L, αρκεί αυτή η μείωση να έχει επισυμβεί οξέως, που σημαίνει ότι ο χρόνος εμφάνισης της διαταραχής είναι σύντομος και συνήθως κυμαίνεται κάτω από 36-48 ώρες ή αλλιώς η έναρξη και η εγκατάσταση της υπονατριαιμίας έχει συμβεί στα τελευταία 1 ή 2 24ωρα.
- Η σοβαρή ή βαριά υπονατριαιμία ορίζεται σε επίπεδα Na^+ ορού χαμηλότερα από τα 115 mEq/L (η τιμή αυτή επιλέγεται ίσως αυθαίρετα).
- Επίπεδα Na^+ ορού χαμηλότερα ακόμη και από τα 100 mEq/L μπορεί να είναι ασυμπτωματικά εφόσον έχουν εγκατασταθεί σταδιακά μέσα σε ημέρες.
- Η βασική και πιο επικίνδυνη συμπτωματολογία πρόερχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και φυσικά η άμεση, με βάση κανόνες, διόρθωση της διαταραχής αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας[3,5].

δ) Οι συχνότερες καταστάσεις που οδηγούν σε επείγουσα υπονατριαιμία

Είναι αλήθεια ότι σ' ένα γενικό νοσοκομείο πολύ συχνά ζητείται νεφρολογική εκτίμηση για περιπτώσεις υπονατριαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Όλα αυτά τα περιστατικά σαφώς δεν εμπίπτουν στην κατηγορία της επείγουσας υπονατριαιμίας. Σε όσα όμως ανήκουν σ' αυτή την κατηγορία και συγκεκριμένα, όπως θα δούμε παρακάτω, στη μετεγχειρητική υπονατριαιμία, αξίζει να σημειωθεί η «υπεροχή» των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών τόσο στη βαρύτητα των νευρολογικών εκδηλώσεων, όσο και στην αυξημένη πιθανότητα εγκατάστασης μόνιμων βλαβών από το ΚΝΣ, συγκριτικά με τους άνδρες.

Στη συνέχεια θα γίνει μία αναφορά στις συχνότερες καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε επείγουσα υπονατριαιμία, καθώς και στη βασική προσέγγιση για την ορθή αντιμετώπισή τους και την αποφυγή των μείζονων επιπλοκών από το ΚΝΣ, όπως περιγράφηκαν προηγουμένως. Στο τέλος του κεφαλαίου θα αναφερθούν συνολικά οδηγίες για τη σωστή διόρθωση των χαμηλών επιπέδων Na^+ στον ορό, με βάση υπολογιστικούς τύπους, οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν στη θεραπεία κάθε μορφής επείγουσας υπονατριαιμίας.

1. Μετεγχειρητική υπονατριαιμία

Ήδη από τη 10ετία του 1930 είχαν περιγραφεί οι πρώτες περιπτώσεις εμφάνισης οξείας υπονατριαιμίας μετά από χειρουργικές επεμβάσεις. Στις μέρες μας θεωρείται ότι η επιπλοκή αφορά στο 1% των μετεγχειρητικών ασθενών, ενώ στο 20% αυτών η υπονατριαιμία είναι συμπτωματική. Ένα βασικό στοιχείο που συμβάλλει στα χαμηλά επίπεδα Na^+ στον ορό μετεγχειρητικά, είναι τα αυξημένα επίπεδα αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), της οποίας το ερέθισμα για έκλυση δεν είναι πια ωσμωτικό αλλά περισσότερο υπογκαιμικό *(non osmotic release of ADH secretion)*, ως απότοκο της επέμβασης και της ανακατανομής των υγρών, με αποτέλεσμα, εκτός του Na^+, να μειώνεται επίσης ο όγκος των ούρων. Εδώ θα πρέπει να τονιστεί ότι τα αυξημένα επίπεδα ADH μετεγχειρητικά δεν αρκούν για την εγκατάσταση της υπονατριαιμίας, καθοριστικό ρόλο έχει η συχνά χορηγούμενη μεγάλη ποσότητα υπότονων υγρών παρεντερικά στους ασθενείς αυτούς.

Έτσι, ενώ φυσιολογικά ο νεφρός μπορεί να αποβάλει μεγάλες ποσότητες ελεύθερου ύδατος διαμέσου υπότονων-αραιών ούρων, έως και 15 L/24ωρο, φαίνεται ότι στο νοσοκομειακό ασθενή η διατήρηση της ισορροπίας των υγρών δεν είναι εφικτή το ίδιο εύκολα. Αυτό μεγεθύνεται στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, γεγονός που οδηγεί σε εκσημασμένη και επείγουσα υπονατριαιμία, μέσα σε λίγες ώρες, ακόμη και με τη χορήγηση 3 L υπότονων ορών. Όπως ήδη αναφέρθηκε η μετεγχειρητική υπονατριαιμία από άποψη βαρύτητας πλήττει περισσότερο τις νεαρές, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αφού μπορεί να προκαλέσει, είτε μόνιμες βαριές βλάβες του ΚΝΣ, είτε ακόμη και θανατηφόρο προσβολή. Αυτό το αρνητικό «προνόμιο» των γυναικών, αν και δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες, πιθανότατα οφείλεται στο ορμονικό περιβάλλον και συγκεκριμένα στα οιστρογόνα. Αυτά ενέχονται στη μειονεκτική λειτουργία της Na^+-K^+-ATPάσης και διαμέσου αυτής στην ελαττωματική απάντηση του εγκεφάλου να προσαρμοστεί και να αποβάλει τα ενδογενή ωσμώλια μη αποφεύγοντας έτσι το εγκεφαλικό οίδημα. Ο ρόλος επίσης της ADH φαίνεται ότι στις γυναίκες προκαλεί πιο έκδηλη υποξία διαμέσου μείωσης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, συμβάλλοντας επίσης στην εκσημασμένη βαρύτητα της υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας. Το ίδιο ισχύει και για τα μικρά παιδιά που έχουν υποβληθεί ακόμη και σε ελάσσονες χειρουργικές επεμβάσεις και στα οποία συχνά χορηγούνται υπότονα διαλύματα χλωριούχου νατρίου (NaCl). Τα τελευταία σε συνδυασμό με τη μη ωσμωτική έκκριση της ADH οδηγούν και πάλι σε αναπόφευκτη υπονατριαιμία που θέτει σε κίνδυνο την υγεία των μικρών ασθενών[6].

Η πρόληψη είναι η σωστότερη αντιμετώπιση και στη συγκεκριμένη περίπτωση η αποφυγή υπότονων διαλυμάτων μετεγχειρητικά αποτελεί τον καλύτερο τρόπο αποφυγής της υπονατριαιμίας *(Πίνακας 1)*. Για το λόγους αυτούς η σωστή επιλογή των προς χορήγηση ορών, αποτελεί ζωτικό σημείο στη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών. Ο φυσιολογικός ορός με περιεκτικότητα NaCl 0,9% θεωρείται η καλύτερη επιλογή, σε αντίθεση με το συχνά χρησιμοποιούμενο διάλυμα γλυκόζης 5% ή άλλα υπότονα διαλύματα, αφού βέβαια συνεκτιμηθούν και οι υπόλοιπες ανάγκες του κάθε ασθενή.

Έγχυση 1 λίτρου	**Na^+ (mEq/L)**	**Cl^- (meq/L)**	**Προσθήκη καθαρού νερού στον οργανισμό (ml)**	**Μεταβολές στο ΕνΚΧ** ***(πόσο μεταβάλλεται ο όγκος των κυττάρων σε ml)***	**Μεταβολές στο ΕξΚΧ (ολικό)** ***(πόσο από το χορηγούμενο διάλυμα παραμένει έξω από τα κύτταρα)***	**Μεταβολές στο ΕξΚΧ (ενδαγγειακό)** ***(πόσο από το χορηγούμενο διάλυμα παραμένει στην κυκλοφορία)***	**Ωσμωτικότητα (mOsm/L) του χορηγούμενου διαλύματος**
0,9% NaCl (φυσιολογικός ορός)	154	154	0	0	1000	250	308
3% NaCl	513	513	0	Μείωση λόγω ωσμωτικά μετακινούμενου νερού έξω από τα κύτταρα	1000 + το νερό που μετακινείται από τον ΕνΚΧ	Αύξηση του ενδαγγειακού όγκου	1026
5% NaCl	855	855	0	Μείωση λόγω ωσμωτικά μετακινούμενου νερού έξω από τα κύτταρα	1000 + το νερό που μετακινείται από τον ΕνΚΧ	Αύξηση του ενδαγγειακού όγκου	1710
Διάλυμα Ringer's Lactate	130	109	0	100	900	225	273
0,45% NaCl	77	77	500	335	665	166	154
Διάλυμα Dextrose 5%	0	0	1000	667	333	83	253

Πίνακας 1: *Η περιεκτικότητα σε Na^+ και Cl^- των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, η συνεισφορά τους στην κατανομή των υγρών μέσα και έξω από τα κύτταρα και η ωσμωτικότητα του κάθε διαλύματος (συγκριτικά με εκείνη του πλάσματος). ΕνΚΧ=ενδοκυττάριος χώρος, ΕξΚΧ=εξωκυττάριος χώρος*

Παρόλα αυτά όταν πλέον εγκατασταθεί η διαταραχή, θα πρέπει οι θεράποντες γιατροί να είναι σε εγρήγορση, ώστε να αναγνωριστεί η νευρολογική κλινική εικόνα και να διορθωθεί η διαταραχή έγκαιρα και κυρίως όχι απότομα, με βάση όσα αναφέρθηκαν παραπάνω.

΄Ετσι, απλά ο περιορισμός της χορήγησης υγρών σε ποσότητες κάτω από 1 L (800 ml) το 24ωρο μπορεί να ανεβάσει τα επίπεδα του Na^+ στον ορό κατά 1-2 mEq/L την ημέρα. Αυτό βέβαια δεν αφορά στην επείγουσα υπονατριαιμία, όπου η διόρθωση πρέπει να είναι πολύ πιο άμεση και αποτελεσματική, αφού συνυπάρχει επικίνδυνη για τον ασθενή κλινική συμπτωματολογία. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να χορηγείται παρεντερικά υπέρτονο διάλυμα NaCl σε συνδυασμό συχνά με ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης για την αποφυγή κυκλοφορικής υπερφόρτωσης. Το ζητούμενο είναι να υποχωρήσει η σοβαρή επιπλοκή του εγκεφαλικού οιδήματος συνήθως με άνοδο του Na^+ κατά 0,5-1 mEq/L/ώρα, σε ασφαλή επίπεδα, χωρίς ωστόσο, αν αυτό είναι δυνατό, η αύξηση αυτή να ξεπεράσει το όριο των 25 mEq/L το πρώτο 48ωρο.

2. Υπονατριαιμία στα πλαίσια απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης

Το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης *(Syndrome of Inappropriate secretion of AntiDiuretic Hormone, SIADH)* περιγράφηκε πρώτη φορά στα τέλη της 10ετίας του '50 σε ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο πνεύμονα, στους οποίους δεν υπήρχε φυσιολογικό έναυσμα που να εξηγούσε την ύπαρξη αυξημένης αντιδιούρησης. Γι' αυτό το λόγο αυτή η αντιδιούρηση χαρακτηρίστηκε ως απρόσφορη *(inappropriate)*, ενώ λίγο αργότερα ανακαλύφθηκε η υπεύθυνη για την αντιδιούρηση ορμόνη, δηλαδή η αργινίνη βαζοπρεσσίνη ή αντιδιουρητική ορμόνη.

Σήμερα, οι γνώσεις μας για το σύνδρομο έχουν αυξηθεί και φαίνεται ότι δεν οφείλεται αποκλειστικά στην ADH, αλλά και σε άλλες παραμέτρους, όπως μεταλλάξεις στο επίπεδο των υποδοχέων της ορμόνης στο νεφρικό σωληνάριο *(vasopressin type 2 receptors, V_2R)*. Έτσι, η ADH δεν είναι πάντοτε αυξημένη, αλλά αντίθετα μπορεί να βρεθεί και ελαττωμένη σε επίπεδα όμως που δεν συνάδουν με τα αντίστοιχα επίπεδα του Na^+ στον ορό, κάτι που οφείλεται και στο φαινόμενο της «επανατοποθέτησης» του ωσμωστάτη *(reset osmostat)*. Για τους λόγους αυτούς έχει προταθεί πλέον ο όρος σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης *(Syndrome Inappropriate AntiDiuresis,*

SIAD) που φαίνεται να περιγράφει ακριβέστερα την οντότητα αυτή[7].

Τα αίτια του SIAD είναι πολλά και συχνά το σύνδρομο υποκρύπτει σοβαρά υποκείμενα νοσήματα, όπως κακοήθειες, νοσήματα των πνευμόνων ή του ΚΝΣ. Το αν η υπονατριαιμία που το συνοδεύει ανήκει στην κατηγορία της επείγουσας ή όχι εξαρτάται και πάλι από το χρόνο εγκατάστασης της διαταραχής. Εκείνο που θα πρέπει να υπάρχει στη σκέψη, σε σχέση και με την προτεινόμενη θεραπεία, είναι τα εξής: α) το SIAD χαρακτηρίζεται από υπονατριαιμία και χαμηλή τονικότητα στον ορό, συνήθως <275 mOsm/kg ύδατος, β) η συμπύκνωση των ούρων βρίσκεται σε επίπεδα >100 mOsm/kg ύδατος, εύρημα μη συμβατό με τη χαμηλή τονικότητα του ορού, γ) οι ασθενείς είναι συνήθως ευογκαιμικοί και επομένως η αυξημένη αντιδιούρηση δεν αναμένεται ως φυσιολογική απάντηση απέναντι στην νορμοογκαιμία και δ) συνήθως το Na^+ στα ούρα είναι σε επίπεδα >40 mEq/L, συμβατό επίσης με τη μη συρρίκνωση του ενδαγγειακού όγκου.

Η οριστική θεραπεία της υπονατριαιμίας που συνοδεύει το SIAD είναι η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας, παρόλα αυτά και πάλι οι περιπτώσεις οξείας και επείγουσας υπονατριαιμίας-υποτονικότητας χρήζουν άμεσης θεραπευτικής παρέμβασης. Η παρεντερική χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl, συνήθως 3%, με ή χωρίς συγχορήγηση φουροσεμίδης, αποτελεί βασικό χειρισμό με στόχο την ανόδο των επιπέδων Na^+ στον ορό όπως περιγράφεται παραπάνω. Διαφορετικά, σε ηπιότερες και χρονιότερες μορφές ο περιορισμός της λήψης νερού κατέχει πρωτεύουσα θέση σε συνδυασμό με φάρμακα που αυξάνουν την αποβολή ελεύθερου ύδατος από τα ούρα μειώνοντας έτσι την ωσμωτικότητά τους. Αυτό επιτυγχάνεται, είτε με το παλαιότερο σκεύασμα της δεμεκλοκυκλίνη, είτε με τους νεώτερους υδατοαπεκκριτικούς παράγοντες, τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης ($V_{1,2}R$ και V_2R). Οι παράγοντες αυτοί ονομάζονται βαπτάνες *(conivaptan, tolvaptan, satavaptan κ.ά)*, χορηγούνται ενδοφλεβίως και από του στόματος και κατέχουν πλέον επίσημα θέση στη θεραπευτική φαρέτρα του SIAD, αλλά και άλλων μορφών χρόνιας υπονατριαιμίας, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η ηπατική κίρρωση.

3. Υπονατριαιμία προκαλούμενη από χορήγηση διουρητικών

Η υπονατριαιμία που συνδυάζεται με τη χρήση διουρητικών φαρμάκων αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο, σπάνια όμως αποτελεί επείγουσα κατάσταση. Αυτό που θα πρέπει να υπάρχει στη σκέψη είναι ότι τα διουρητικά

που κατά βάση προκαλούν υπονατριαιμία είναι τα θειαζιδικά σε αντίθεση με εκείνα της αγκύλης του Henle. Και στις 2 περιπτώσεις το χαμηλό Na^+ στον ορό οφείλεται α) στην αυξημένη προσλήψη νερού, είτε εξαιτίας διέγερσης του αισθήματος της δίψας, είτε λόγω διέγερσης της έκκρισης της ADH από την προκαλούμενη υπογκαιμία και β) στη συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία. Η τελευταία προκαλεί υπονατριαιμία διαμέσου αντίθετης διακυτταρικής μετακίνησης Na^+ και K^+ (το μεν K^+ εξέρχεται από τα κύτταρα για να αντικαταστήσει τα χαμηλά επίπεδά του στον ορό, το δε Na^+ εισέρχεται με στόχο να επέλθει η ηλεκτροχημική ουδετερότητα)[3].

Το γιατί τα θειαζιδικά διουρητικά αποτελούν ισχυρότερο αίτιο υπονατριαιμίας σε σύγκριση με αυτά της αγκύλης έχει να κάνει με το τμήμα του νεφρικού σωληναρίου στο οποίο ασκεί το καθένα από αυτά τη δράση του. Έτσι, οι θειαζίδες δρώντας στην περιοχή αραίωσης των ούρων στο φλοιικό τμήμα του άπω σωληνάριου προκαλούν υπογκαιμία αποβάλλοντας ούρα υψηλής περιεκτικότητας σε NaCl χωρίς να επηρέαζουν την ωσμωτικότητα του διαμέσου χώρου και κατά συνέπεια τη φυσιολογική δράση της ADH, με αποτέλεσμα η τελευταία να κινητοποιείται από την προκαλούμενη υπογκαιμία και να κατακρατά επιπλέον ύδωρ. Αντίθετα, τα διουρητικά της αγκύλης υπεισέρχονται στο μηχανισμό συμπύκνωσης των ούρων, αφού δρουν στο μυελικό τμήμα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, μπλοκάροντας έτσι την ορθή δράση της ADH η οποία παρότι εκκρίνεται δεν μπορεί να κατακρατήσει το ύδωρ και να προκαλέσει έτσι υπονατριαιμία[3].

Πάντως οι ασθενείς που εμφανίζουν υπονατριαιμία από διουρητικά είναι συχνά γυναίκες μεγάλης ηλικίας που συνήθως λαμβάνουν το θειαζιδικό διουρητικό για λιγότερο από 15 ημέρες, καταναλώνουν αυξημένες ποσότητες νερού και συχνά εμφανίζουν τη διαταραχή σε συνδυασμό και με επιπλέον απώλειες Na^+, K^+ και υγρών, όπως μετά από επεισόδια διαρροϊκών κενώσεων[5].

Εάν η υπονατριαιμία από θειαζίδες εμπίπτει στην κατηγορία του επείγοντος, γεγόνος μάλλον σπάνιο, τότε η αντιμετώπισή της προϋποθέτει την ανάκτηση της ευογκαιμίας, την αναπλήρωση των επιπέδων του K^+ στον ορό και βέβαια την έγκαιρη διόρθωση της διαταραχής, αν υπάρχει συμπτωματολογία από το ΚΝΣ. Ο κανόνας πάντως είναι ότι ακόμη και η σοβαρού βαθμού υπονατριαιμία από θειαζίδες αποτελεί ένα χρόνιο πρόβλημα που μπορεί κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες να επιδεινωθεί και να δώσει μία σχετικά πιο επείγουσα εικόνα. Για τους λόγους αυτούς η απόφαση για την ταχύτητα διόρθωσής της πρέπει να γίνεται μετά από συνεκτίμηση όλων των παραμέτρων.

4. Υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια του τοκετού και μετά από ουρολογικές επεμβάσεις

Ανάμεσα στα πολλά φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία με άλλοτε άλλους μηχανισμούς είναι και η ωκυτοκίνη που χορηγείται συχνά στις επίτοκες γυναίκες με στόχο την πρόκληση ωδινών και την επίσπευση της διαδικασίας του τοκετού. Η ορμόνη αυτή φυσιολογικά σχετίζεται με τις συσπάσεις της μήτρας κατά τη διάρκεια του τοκετού και στη συνέχεια με την έκκριση του γάλακτος.

Τόσο ως προς τη θέση παραγωγής και αποθήκευσης, όσο και ως προς τη δομή και τον τρόπο δράσης της η ωκυτοκίνη παρουσίαζει πολλά κοινά με τη «γείτονα» ορμόνη, τη βαζοπρεσσίνη ή ADH. Έτσι, εκκρίνεται και αποθηκεύεται, όπως και η ADH, από τον άξονα υποθάλαμος-νευροϋπόφυση και φαίνεται ότι μπορεί να προκαλέσει, με μηχανισμούς και με υποδοχείς κοινούς με την ADH, αντιδιούρηση που μεταφράζεται σε μείωση της νεφρικής αποβολής ύδατος και κατά συνέπεια μείωση των επιπέδων Na^+ στον ορό και της τονικότητάς του. Αν και η χορήγηση της ορμόνης στην επίτοκο γίνεται συνήθως σε χαμηλές δόσεις, μη ικανές να προκαλέσουν δηλητηρίαση με ύδωρ, ωστόσο σε άλλες περιπτώσεις, όπως σε διακοπή παλίνδρομης κύησης ή σε αδράνεια της μήτρας οι μεγαλύτερες δόσεις ωκυτοκίνης μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία συμπτωματολογία εγκεφαλικού οιδήματος. Αυτό επιτείνεται όταν στην ασθενή συγχορηγούνται και άλλα υπότονα διαλύματα, όπως γλυκόζη 5% ή συνυπάρχει κατανάλωση νερού κατά τη διάρκεια της διαδικασίας με τελικό αποτέλεσμα η γυναίκα να εμφανίσει εικόνα οξείας υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας, όπως ήδη έχει περιγραφεί, η οποία σε περίπτωση τοκετού μπορεί να επηρεάσει ακόμη και το νεογνό.

Βασικό στοιχείο αποφυγής μίας τέτοιας άσχημης εξέλιξης είναι η μη χρήση σακχαρούχων ορών, η ενυδάτωση με ορό NaCl 0,9% και βέβαια η άμεση διακοπή της χορήγησης της ωκυτοκίνης σε υπόνοια ύπαρξης της συγκεκριμένης διαταραχής. Η άμεση μέτρηση του Na^+ και αν είναι δυνατό και της τονικότητας του ορού, σε συνδυασμό πάντοτε με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας, βοηθά στην επιλογή της σωστής θεραπείας με υπέρτονο διάλυμα NaCl που ακολουθεί τους κανόνες διόρθωσης όπως αναφέρονται παραπάνω. Σημαντική θέση και εδώ κατέχουν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης, οι βαπτάνες, εφόσον φαίνεται ότι η ωκυτοκίνη ασκεί την αντιδιουρητική δράση της διαμέσου των ίδιων V_2R και των υδατικών καναλιών 2 και 3 *(water channels or aquaporins 2,3)*. Εδώ αξίζει

να σημειωθεί ο πιθανός ενεργός ρόλος της ωκυτοκίνης σ' εκείνο το ποσοστό των ασθενών με SIAD στο οποίο δεν ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα ADH[8].

Μία δεύτερη κατηγορία ιατρικών επεμβάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε εικόνα επείγουσας υπονατριαιμίας είναι αυτή που αφορά στη χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων διαλυμάτων πολυσακχαριτών όπως μαννιτόλης, σορβιτόλης ή γλυκίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διουρηθρική προστατεκτομή. Τα διαλύματα αυτά κατασκευάζονται να είναι ελεύθερα ηλεκτρολυτών ώστε να μην επηρεάζουν το υψίσυχνο ρεύμα που δίνει το ειδικό όργανο που διενεργεί την εκτομή του προστάτη. Έτσι, η τελική τονικότητα του διαλύματος καθορίζεται από την προσθήκη των παραπάνω πολυσακχαριτών σε διαφορετική κάθε φορά συγκέντρωση. Συνήθως τα χορηγούμενα διαλύματα είναι σχετικά υπότονα ως προς το πλάσμα, τόσο ώστε να εξασφαλίζουν την αποφυγή αιμόλυσης των ερυθρών και την ευκρίνεια του χειρουργικού πεδίου. Παρόλα αυτά η τελική απορρόφησή τους από τραυματισμένα αγγεία οδηγεί σε μείωση της τονικότητας του ορού και σε υπονατριαιμία από αραίωση. Ιδιαίτερα όταν μεταβολίζεται ο πολυσακχαρίτης, αυτό που παραμένει στον οργανισμό είναι καθαρό ύδωρ.

Οι υποστηρικτές της μεθόδου θεωρούν ότι στο σύνδρομο μετά από διουρηθρική προστατεκτομή η υπονατριαιμία αν και μπορεί να φτάσει σε πολύ χαμηλές τιμές <110 mEq/L δεν προκαλεί εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος, κάτι που δεν επιβεβαιώνεται από τη βιβλιογραφία. Πάντως, το πόσα L από αυτά τα υγρά τελικά θα απορροφηθούν από τον οργανισμό των ασθενών και το τι επίπτωση θα έχουν στην τονικότητα του ορού δεν είναι υπολογίσιμο. Φαίνεται ότι η συχνότητα υπονατριαιμίας μετά από διουρηθρική προστατεκτομή κυμαίνεται από 7-15%, ενώ η τελική κλινική εικόνα του επείγοντος σχετίζεται και με άλλες παραμέτρους όπως το ποιά είναι η νευροτοξικότητα του χορηγούμενου πολυσακχαρίτη, πόσα L τελικά χορηγούνται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, πόσο εκτεταμένη είναι η επέμβαση κ.ά[9]. Η εγκατάσταση οξείας υπονατριαιμίας απαιτεί ανάλογη αντιμετώπιση με όλες τις περιπτώσεις υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας.

5. Υπονατριαιμία μετά από σωματική άσκηση (υπονατριαιμία των μαραθωνοδρόμων)

Η υπονατριαιμία που συνοδεύει την έντονη σωματική άσκηση αφορά υγιείς αθλητές που μετά από παρατεταμένη άσκηση, σε συνδυασμό και με

άλλους παράγοντες, μπορεί να εκδηλώσουν συμπώματα οξείας υπονατριαιμίας, θέτοντας σε κίνδυνο την ίδια τους τη ζωή.

Το 2002 μία 28χρονη μαραθωνοδρόμος στη Βοστόνη έχασε τη ζωή της εξαιτίας πρόκλησης αυτής της επιπλοκής. Φαίνεται ότι η υπονατριαιμία των μαραθωνοδρόμων εκδηλώνεται περισσότερο σε μικρόσωμες αθλήτριες που κατά τη διάρκεια του αγώνα καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες υπότονων υγρών, συνήθως νερού, που δεν περιέχουν ηλεκτρολύτες. Αυτό σε συνδυασμό με την κάλυψη δρόμου πολλών χιλιομέτρων, την έλλειψη εμπειρίας από τέτοιες μεγάλες αποστάσεις και συχνά τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών καθιστά πιθανή την εμφάνιση της υπονατριαιμίας στους αθλητές αυτούς. Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2005, σχετικά με την επίπτωση και τα αίτια της υπονατριαιμίας σε μεγάλο αριθμό μαραθωνοδρόμων φάνηκε τελικά ότι υπονατριαιμία εμφάνιζε το 13% των αθλητών, ενώ η επείγουσα και βαριά προσβολή με Na^+ ορού κάτω από 120 mEq/L αφορούσε στο 0,6% των αθλητών. Τελικά θετική συσχέτιση με την παρουσία της διαταραχής είχαν οι μεγάλες ποσότητες κατανάλωσης υγρών και όχι τόσο η σύστασή τους, η μεγάλης διαρκείας, >4 ώρες, διαδρομή και ο δείκτης μάζας σώματος στα 2 άκρα, πολύ χαμηλός και πολύ υψηλός[10].

Ο μηχανισμός εμφάνισης του φαινομένου αυτού σχετίζεται με την απώλεια διαμέσου του δέρματος μεγάλων ποσοτήτων υγρών, την αναπλήρωσή τους από υπότονα υγρά, όπως το νερό και την κινητοποίηση της ADH από την προκαλούμενη υπογκαιμία. Η πρόληψη έγκειται στην περιορισμένη λήψη υγρών, περίπου 400-800 ml την ώρα και στην παρακολούθηση του σωματικού βάρους των αθλητών κατά τη διάρκεια της διαδρομής με το δεδομένο ότι αυτό μπορεί να αυξηθεί εξαιτίας της κατακράτησης ύδατος, οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας. Στις σπάνιες περιπτώσεις επείγουσας υπονατριαιμίας απαιτείται νοσηλεία των αθλητών και άμεση αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος.

Εκτός από τα παραπάνω ενδεικτικά αίτια επείγουσας υπονατριαιμίας, υπάρχουν και άλλα πολλά που περιγράφονται στα κλασικά αίτια υπονατριαιμίας, όπως αυτά συνήθως ταξινομούνται στα διάφορα συγγράμματα. Τα περισσότερα από αυτά προκαλούν χρόνια υπονατριαιμία και δεν συνοδεύονται από κλινικές εκδηλώσεις, όπως η υπονατριαιμία της καρδιακής ανεπάρκειας, της ηπατικής κίρρωσης, της χρόνιας νεφρικής νόσου, της ψυχογενούς πολυδιψίας κ.ά. Είναι όμως δυνατό τα ίδια αίτια χρόνιας υπονατριαιμίας, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες και εξαιτίας συνυπάρχουσας νοσηρότητας να μεταβάλουν τον ήπιο χαρακτήρα τους και να δώσουν

έκδηλη εικόνα από το ΚΝΣ μετατρέποντας τη χρονιότητα σε επείγουσα κατάσταση που χρήζει άμεσης και σωστής αντιμετώπισης, όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

6. Θεραπεία της επείγουσας υπονατριαιμίας - υπολογιστικοί τύποι διόρθωσης

Η ταχύτητα διόρθωσης των επιπέδων Na^+ στον ορό σε ασθενείς με συμπτωματική υπονατριαιμία έχει ήδη περιγραφεί παραπάνω. Στόχος είναι πάντοτε η διασφάλιση των ασθενών από τις συνέπειες του εγκεφαλικού οιδήματος και η αποφυγή άμεσης μετάπτωσης από το υπονατριαιμικό σε νορμονατριαιμικό ή και υπερνατριαιμικό περιβάλλον εξαιτίας ιατρικής υπερδιόρθωσης.

Πριν γίνει αναφορά στις περιπτώσεις οξείας υπονατριαιμίας θα πρέπει και πάλι να τονιστεί ότι η χρόνια υπονατριαιμία, ακόμη και αν είναι βαριά, δεν απαιτεί τη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl, ενώ αντίθετα και μόνο ο περιορισμός της λήψης νερού μπορεί να είναι αποτελεσματικός στη διόρθωση της διαταραχής. Επομένως την ανάγκη χορήγησης υπέρτονου NaCl υπαγορεύει μόνο η παρουσία οξείας συμπτωματολογίας από το ΚΝΣ στα πλαίσια της χαμηλής τονικότητας ορού που συνοδεύει την υπονατριαιμία.

Εδώ θα γίνει μία προσπάθεια καταγραφής αφενός του σωστότερου τρόπου διόρθωσης του ελλείμματος Na^+ και αφετέρου της επιλογής των διαλυμάτων NaCl που θα πρέπει να χορηγηθούν στους ασθενείς.

Ο γνωστός σε όλους τύπος που υπολογίζει το έλλειμμα Na^+ με βάση το βάρος σώματος (ΒΣ) και τα επίπεδα Na^+ στον ορό είναι: *έλλειμμα Na^+ = Ολικό ύδωρ σώματος x (επιθυμητά επίπεδα Na^+ - επίπεδα Na^+ ασθενή)*, όπου το ολικό ύδωρ υπολογίζεται από το ΒΣ x 0,6 και ως επιθυμητά επίπεδα Na^+ ορίζονται τα 140 mEq/L. Αυτός όμως ο τύπος δεν είναι εύχρηστος με το δεδομένο ότι δεν απαντά άμεσα στο πόσο και τι διάλυμα NaCl πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή. Έτσι, οι Androgué και Madias έχουν προτείνει τις παρακάτω εξισώσεις για τη διόρθωση του Na^+ στον ορό:

α) Μεταβολή στο Na^+ ορού = (εγχυόμενο Na^+) - (Na^+ ορού) / Ολικό ύδωρ σώματος +1

β) Μεταβολή στο Na^+ ορού = (εγχυόμενο Na^+ + εγχυόμενο K^+) - (Na^+ ορού) / Ολικό ύδωρ σώματος +1.

Η δεύτερη αφορά σε περιπτώσεις συνυπολογισμού διαλυμάτων που

περιέχουν και K^+ για τη διόρθωση και της συνυπάρχουσας υποκαλιαιμίας. Και οι 2 εξισώσεις απαντούν στο ποιά θα είναι η επίδραση 1 L διαλύματος που περιέχει Na^+ ή Na^+ και K^+ στα επίπεδα Na^+ στον ορό. Η περιεκτικότητα στα διαλύματα NaCl είναι προκαθορισμένη και φαίνεται στον Πίνακα 1. Έτσι, για παράδειγμα η χορήγηση 1 L υπέρτονου NaCl 3% που περιέχει 513 mEq σε ασθενή 70 kgΣΒ με Na^+ ορού 120 mEq/L θα προκαλέσει αύξηση των επιπέδων Na^+ κατά 9,1 mEq/L. Αυτό επιτρέπει την ακριβή γνώση του κατά πόσο θα αυξηθούν τα επίπεδα Na^+ στον ορό ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική διόρθωση και οι πιθανές της συνέπειες[1]. Βέβαια τα παραπάνω υπέρτονα διαλύματα δεν κυκλοφορούν έτοιμα στην Ελλάδα, μπορούν όμως να κατασκευαστούν με τον εμπλουτισμό του φυσιολογικού ορού με αμπούλες υπέρτονου NaCl 15 ή 35%.

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση της οξείας και επείγουσας υπονατριαιμίας απαιτεί πρωτίστως την αύξηση των επιπέδων Na^+ στον ορό με τη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος, συνήθως 3%, σε ρυθμούς 1 ml διαλύματος/kgΒΣ/ώρα που μπορεί να φτάσει και τα 2-3 ml διαλύματος/kgΒΣ/ώρα, σε περιπτώσεις σπασμών με τη συγχορήγηση και αντιεπιληπτικής αγωγής. Το αν θα χορηγηθεί ή όχι φουροσεμίδη εξαρτάται από την κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος και την ογκαιμία του ασθενή. Στη συνέχεια και αφού ο ασθενής σταθεροποιηθεί ως προς την εγκεφαλική λειτουργία, θα πρέπει να εκτιμηθούν τα αίτια και το αν πρόκειται για υπογκαιμική, ευογκαιμική ή υπερογκαιμική υπονατριαιμία για να καθοριστεί η υπόλοιπη αγωγή. Δείγματα ορού και ούρων στην έναρξη της κλινικής εικόνας μπορεί να δώσουν πληροφορίες για την τονικότητα. Ιδιαίτερα όσον αφορά στα ούρα, ο βαθμός συμπύκνωσής τους κατευθύνει και στην περαιτέρω αντιμετώπιση. Έτσι, τα πυκνά ούρα παραπέμπουν σε αυξημένη αντιδιούρηση, είτε εξαιτίας υπογκαμίας, είτε λόγω SIAD, καταστάσεις που χρήζουν συγκεκριμένης αντιμετώπισης, όπως ανάταξη της υπογκαιμίας ή χορήγηση ανταγωνιστών των V_2R. Αντίθετα τα αραιά ούρα παραπέμπουν σε καταστάσεις με αυξημένη πρόσληψη νερού, όπως η ψυχογενής πολυδιψία και μπορούν να αντιμετωπιστούν στη συνέχεια και μόνο με τη στέρηση νερού. Σε κάθε περίπτωση η θεραπεία της επείγουσας υπονατριαιμίας χρήζει συχνών, κάθε 1-2 ώρες, προσδιορισμών του Na^+ στον ορό για την όσο το δυνατό πιο ομαλή έξοδο των ασθενών από αυτή τη σοβαρή ηλεκτρολυτική διαταραχή.

7. Βιβλιογραφία

1. Androgué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Eng J Med 2000; 342: 1581-1589.

2. Moritz ML and Ayus JC. The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2486-2491.

3. Μαυροματίδης Κ. Εισαγωγικές έννοιες ανατομίας και φυσιολογίας, Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Μαυροματίδης Κ (εκδ), University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006 (2η έκδοση), σελ: 35-68.

4. Berl T. Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. Kidney Int 1990; 37: 1006-1018.

5. Gross P. Treatment of severe hyponatremia (Nephrology Forum). Kidney Int 2001; 60: 2417-2427.

6. Ayus JC and Arieff AI. Brain damage and postoperative hyponatremia: The role of gender. Neurology 1996; 46: 323-328.

7. Ellison DH, Berl T. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. N Engl J Med 2007; 356: 2064-2072.

8. Sasaki S. Is oxytocin a player in antidiuresis? J Am Soc Nephrol 2008; 19: 189-190.

9. Miyao H, Kotake Y, Kakoi H, Sekiguchi H, Kawazoe T. TURP syndrome and changes in body fluid distribution. J Saitama Med School 2001; 28: 1-8.

10. Almond CSD, Shin AY, Fortescue EB, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. N Engl J Med 2005; 352: 1550-1556.

Ερωτήσεις

1. Βασική παράμετρος στην παθοφυσιολογία της οξείας υπονατριαιμίας είναι:

α) Η απόλυτη τιμή των επιπέδων Na^+ ορού;

β) Η υψηλή τονικότητα ορού που τη συνοδεύει;

γ) Η χαμηλή τονικότητα ορού (υπότονη υπονατριαιμία) που βασικά ευθύνεται για την όλη συμπτωματολογία;

δ) Η αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων;

2. Ο οργανισμός απαντά στην υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια μ΄ ένα από τα παρακάτω:

α) Αυξημένη νεφρική κατακράτηση Na^+;

β) Αποβολή ενδογενών ωσμωλίων από τα εγκεφαλικά κύτταρα;

γ) Αύξηση της ενδοκυττάριας τονικότητας στα κύτταρα του ΚΝΣ;

δ) Ταχεία διόρθωση της διαταραχής μέσα στο πρώτο 24ωρο;

3. Ποιό από τα παρακάτω ισχύει για τη διόρθωση των επιπέδων Na^+ στον ορό;

α) Πρέπει να γίνει σε ταχείς ρυθμούς σε όλες τις περιπτώσεις υπονατριαιμίας;

β) Η αύξησή τους απαγορεύεται να ξεπερνά τα 0,5 mEq/L;

γ) Η διόρθωσή τους κατά 25 mEq/L τις πρώτες 24 ώρες θεωρείται ασφαλής;

δ) Ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών από την υπερδιόρθωση αφορά κυρίως τη χρόνια και πολύ λιγότερο την οξεία υπονατριαιμία;

4. Η μετεγχειρητική υπονατριαιμία συνιστά:

α) Επιπλοκή που εμφανίζεται συχνότερα σε νεαρές γυναίκες και μικρά παιδιά;

β) Επιπλοκή που κυμαίνεται σε ποσοστά 5-10% των χειρουργικών ασθενών;

γ) Συνέπεια της παρεντερικής χορήγησης υπέρτονων διαλυμάτων;

δ) Σπάνιο αίτιο συμπτωματικής υπονατριαιμίας;

5. Αίτια «ιατρογενούς» επείγουσας υπονατριαιμίας είναι τα παρακάτω εκτός από ένα:

α) Χορήγηση ωκυτοκίνης σε μεγάλες δόσεις στον τοκετό ή σε άλλες μαιευτικές παρεμβάσεις;

β) Διενέργεια διουρηθρικής προστατεκτομής;

γ) Μεγάλες ποσότητες αναίτιας χορήγησης υπότονων σακχαρούχων 5% διαλυμάτων σε νοσηλευόμενους ασθενείς;

δ) Συνταγογράφηση διουρητικών της αγκύλης;

Απαντήσεις

1. γ
2. β
3. δ
4. α
5. δ

Επείγουσα υπερνατριαιμία

Ρέβελα Ιωάννα
Νεφρολόγος

Κύρια σημεία

- Αμυντικοί μηχανισμοί ενάντια στην υπερνατριαιμία αποτελούν, η διέγερση της ADH και η δίψα

- Η έκκριση της ADH συμβαίνει όταν Posm>275-285 mOsm/kg H_2O, ενώ ο ουδός της δίψας είναι υψηλότερος (~2-5 mosm/kg H_2O)

- Αν και η έκκριση της ADH είναι πρώιμη, το αίσθημα της δίψας παρέχει τη βασική προστασία ενάντια στην υπερνατριαιμία

- Η κλινική εικόνα της υπερνατριαιμίας οφείλεται στην αφυδάτωση και συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων

- Η σοβαρότητα της συμπτωματολογίας εξαρτάται κυρίως από την οξεία ή χρόνια εγκατάσταση της διαταραχής και την βαρύτητα της

- Ο χρόνος είναι πολύτιμος. Επιβάλλεται η ταχεία δράση πριν εγκατασταθούν μόνιμες νευρολογικές βλάβες

1. Εισαγωγή - Ορισμοί

Η υπερνατριαιμία είναι μία συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή και ορίζεται ως η αύξηση του Na^+ του ορού πάνω από 145 mmol/L. Αποτελεί μία υπερωσμωτική κατάσταση που προκαλείται από τη μείωση του ολικού ύδατος του οργανισμού σε σχέση με τα διαλυμένα σωματίδιά του. Επομένως η υπερνατριαιμία είναι διαταραχή που αφορά στο ισοζύγιο του ύδατος και όχι την ομοιοστασία του Na^+.

Η διαταραχή αυτή προκύπτει συνήθως όταν υπάρχει αμιγής απώλεια ύδατος ή απώλεια ύδατος και Na^+ αλλά αναλογικά περισσότερου ύδατος ή αύξηση του Na^+ του οργανισμού. Βέβαια σε φυσιολογικά άτομα διεγείρεται το αίσθημα της δίψας με συνέπεια να αυξάνεται η κατανάλωση νερού και έτσι διορθώνεται η υπερνατριαιμική κατάσταση. Συνεπώς η υπερνατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί μόνο όταν υπάρχει διαταραχή του μηχανισμού δίψας ή αδυναμία πρόσβασης στο νερό.

Οι μείζονες κλινικές εκδηλώσεις της υπερνατριαιμίας είναι νευρολογικές, προέρχονται από τη μεταβολή της ποσότητας του ύδατος στα εγκεφα-

λικά κύτταρα και σχετίζονται με τη σοβαρότητα και την ταχύτητα μεταβολής της συγκέντρωσης του Na^+ του ορού. Ως οξεία υπερνατριαιμία ορίζεται η υπερνατριαιμία διάρκειας <24 ωρών και είναι πολύ πιθανό να συνοδεύεται από νευρολογικά συμπτώματα. Σοβαρή υπερνατριαιμία συνήθως παρατηρείται σε οξεία αύξηση της συγκέντρωσης του Na^+>158 mEq/L. Τιμές Na^+ ορού>180 mEq/L σχετίζονται με υψηλή θνησιμότητα. Ως χρόνια υπερνατριαιμία ορίζεται αυτή που είναι παρούσα για πάνω από 24 ώρες και στην περίπτωση αυτή είναι λιγότερο πιθανό να υπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα. Ο κίνδυνος στη χρόνια υπερνατριαιμία προκύπτει από την ταχεία διόρθωση/μείωση των επιπέδων Na^+ του ορού. Επομένως ως επείγουσα υπερνατριαιμία ορίζεται κάθε οξεία ή σοβαρή αύξηση του Na^+ του ορού με νευρολογικές εκδηλώσεις.

2. Παθοφυσιολογία

Το Na^+ είναι το κύριο κατιόν του εξωκυττάριου χώρου και επομένως ένα από τα σημαντικότερα δραστικά ωσμωτικά μόρια. Μεταφέρεται ενεργητικά με τη βοήθεια της Na^+-K^+-ATPάσης από τον ενδοκυττάριο χώρο στον εξωκυττάριο και η συγκέντρωσή του καθορίζει την ωσμωτικότητα του εξωκυττάριου χώρου (Πίνακας 1). Έτσι, γενικά οι διαταραχές του Na^+ αποτελούν βασικά διαταραχές του ισοζυγίου του H_2O.

	Πλάσμα (mmol/L)	Ύδωρ πλάσματος (mmol/L)	Διάμεσο υγρό (mmol/L)
Νάτριο	**140**	**151**	**148**
Κάλιο	4,5	5	5
Ασβέστιο	2,5	2,8	2
Μαγνήσιο	0,85	0,9	0,75
Χλώριο	104	112	115
Διττανθρακικά	24	26	27
Φωσφορικά	1	0,05	1,15

Πίνακας 1*: Σύνθεση υγρών οργανισμού*

Η υπερνατριαιμία προκύπτει όταν υπάρχει αμιγής απώλεια ύδατος ή χορήγηση αυξημένων ποσοτήτων Na^+ ή μεγαλύτερη μείωση του ύδατος

αναλογικά με το Na^+ του οργανισμού. Η υπερνατριαιμία υποδηλώνει πάντοτε κατάσταση υπερωσμωτικότητας και υπερτονικότητας, δηλαδή δημιουργεί ωσμωτική κλίση που μετακινεί ύδωρ από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Υπερωσμωτικές καταστάσεις μπορεί να προέλθουν και από την αύξηση των μορίων γλυκόζης ή ουρίας, αλλά δεν προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις, καθώς δεν προκαλούν μετακίνηση ύδατος, αφού η υπερωσμωτικότητα αφορά, τόσο στον ενδοκυττάριο, όσο και στον εξωκυττάριο χώρο. Αντίθετα ουσίες που δεν μπορούν να διέλθουν ελεύθερα από τις κυτταρικές μεμβράνες (λ.χ. γλυκόζη σε ένδεια ινσουλίνης ή μαννιτόλη) μπορεί να οδηγήσουν σε μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο και χαρακτηρίζουν τις υπερτονικές καταστάσεις.

Η φυσιολογική ωσμωτικότητα του πλάσματος (Posm) κυμαίνεται μεταξύ 280 και 290 mOsm/kg H_2O και καθορίζεται κυρίως από τη συγκέντρωση των αλάτων Na^+ (η ωσμωτικότητα ενός διαλύματος καθορίζεται από τον αριθμό των διαλυμένων μορίων ανά kg H_2O). Η ωσμωτικότητα του πλάσματος υπολογίζεται ως εξής:

Posm≈ 2 x [Na^+] πλάσματος (mEq/L) + Ουρία (mg/dl)/6 + Γλυκόζη (mg/dl)/18

Η ρύθμιση της Posm και της συγκέντρωσης Na^+ του πλάσματος γίνεται με μεταβολές στην πρόσληψη και αποβολή του ύδατος. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο μηχανισμούς: α) με τη νεφρική λειτουργία, με την οποία ρυθμίζεται το αποβαλλόμενο ύδωρ ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού και στην οποία κεντρικό ρόλο παίζει η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) και β) με τη διέγερση του αισθήματος της δίψας (διαμέσου υποθαλαμικών ωσμωϋποδοχέων), με την οποία ρυθμίζεται το προσλαμβανόμενο ύδωρ.

Σε φυσιολογικά άτομα, η δίψα διεγείρεται από την αύξηση της ωσμωτικότητας πάνω από μία συγκεκριμένη ουδό και οδηγεί στην ταχεία διόρθωση της υπερνατριαιμικής κατάστασης. Αυτός ο μηχανισμός είναι τόσο αποτελεσματικός ώστε ακόμη και σε παθολογικές καταστάσεις, όπου οι ασθενείς αδυνατούν να συμπυκνώσουν τα ούρα τους (άποιος διαβήτης) και να αποβάλουν τεράστιες ποσότητες ούρων, δεν επισυμβαίνει υπερνατριαιμία καθώς διεγείρεται το αίσθημα της δίψας και η ωσμωτικότητα διατηρείται φυσιολογική εξαιτίας της δευτεροπαθούς πολυδιψίας. Επομένως, η διατήρηση της υπερνατριαιμίας συμβαίνει μόνο όταν ο μηχανισμός της δίψας είναι διαταραγμένος ή είναι περιορισμένη η πρόσληψη νερού.

2.1. Αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)

Η ADH είναι ένα οκταπεπτίδιο που παράγεται στον υπεροπτικό και τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Στη συνέχεια μεταφέρεται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, όπου και αποθηκεύεται. Από εκεί εκκρίνεται ως δραστική ADH και εισέρχεται στην κυκλοφορία σε απάντηση κατάλληλων ερεθισμάτων (υπερωσμωτικότητα, υπογκαιμία). Γενικά η έκκριση της ADH αρχίζει όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος φτάσει μία συγκεκριμένη ουδό (Posm>275-285 mOsm/kg H_2O)

Η κύρια δράση της ADH συνίσταται στην αύξηση της διαπερατότητας των αθροιστικών σωληναρίων στο ύδωρ. Η ADH συνδέεται στους V_2 υποδοχείς της βασικοπλάγιας επιφάνειας των θεμελίων κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων του νεφρού και ενεργοποιεί τις G πρωτεΐνες, ακολουθεί η είσοδος της υδατοπορίνη-2 (ΥΔΠ2) από την σωληναριακή επιφάνεια του κυττάρου και τελικά η είσοδος του ύδατος στα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου.

2.2. Δίψα

Το κύριο ερέθισμα για τη διέγερση της δίψας είναι η αύξηση της δραστικής ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά 2-3% (Posm>288-290 mOsm/kg H_2O). Το κέντρο της δίψας βρίσκεται στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, δηλαδή γειτνιάζει με το κέντρο που ρυθμίζει την έκκριση της ADH.

3. Επιδημιολογία - Θνησιμότητα

Η συχνότητα της υπερνατριαιμίας κατά την εισαγωγή ασθενών στο νοσοκομείο κυμαίνεται μεταξύ 0,12-1,4% και είναι συχνότερη σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νευρολογικά νοσήματα. Ως ιατρογενής επιπλοκή αφορά σε πάνω από το 60% των περιπτώσεων υπερνατριαιμίας και ο επιπολασμός της είναι πολύ υψηλότερος στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Επιπλέον, η θνησιμότητα είναι πολύ υψηλή στους ασθενείς με υπερνατριαιμία και μάλιστα σ' αυτούς με οξεία σοβαρή διαταραχή φτάνει το 75%.

4. Κλινική εικόνα

Η υπερνατριαιμία έχει ως αποτέλεσμα τη μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, προκειμένου να υπάρξει ωσμωτική ισορροπία. Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερνατριαιμίας οφείλονται στην έξοδο ύδατος από τα εγκεφαλικά κύτταρα, με αποτέλεσμα την αφυδάτωση και τη συρρίκνωσή τους. Η βαρύτητα της συμπτωματολογίας εξαρτάται κυρίως από την ταχύτητα εγκατάστασης της διαταραχής και λιγότερο από την τιμή Na^+ του ορού.

Όταν η υπερνατριαιμία εγκαθίσταται οξέως (σε λιγότερο από 24 ώρες), οι ασθενείς εμφανίζουν ανησυχία, ευερεθιστότητα ή λήθαργο, υπέρπνοια, υπερπυρεξία, υπερτονία, μυϊκές συσπάσεις, επιληπτοειδείς σπασμούς και σε βαριές περιπτώσεις, βαθύ κώμα. Η οξεία αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων μπορεί να προκαλέσει ρήξη των ενδοκρανιακών φλεβών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενδοκρανιακής αιμορραγίας, είτε απομυελίνωση των νευρικών κυττάρων και να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη.

Αντίθετα όταν η υπερνατριαιμία εγκαθίσταται σε πάνω από 48 ώρες (χρόνια), οι νευρολογικές εκδηλώσεις είναι ηπιότερες (αστάθεια, λήθαργος), είτε και ανύπαρκτες εξαιτίας της συσσώρευσης ωσμωτικά δραστικών μορίων μέσα στα εγκεφαλικά κύτταρα (ιδιογενή ωσμώλια), τα οποία αυξάνουν την ωσμωτική πίεση ενδοκυττάρια και με τον τρόπο αυτό συμβάλλουν την είσοδο ύδατος σ' αυτά, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση του όγκου των εγκεφαλικών κυττάρων.

5. Αίτια

Η υπερνατριαιμία δεν αποτελεί ειδική νοσολογική οντότητα, αλλά ένα εργαστηριακό εύρημα που συμβαίνει σε διάφορες διαταραχές. Επομένως είναι απαραίτητη η διερεύνηση της υποκείμενης αιτίας. Η υπερνατριαιμία δημιουργείται, είτε εξαιτίας αυξημένης κατακράτησης Na^+, είτε λόγω αμιγούς απώλειας ύδατος ή απώλειας ύδατος και Na^+ αλλά αναλογικά περισσότερου ύδατος.

1. Καθαρή περίσσεια Na^+ (πρόσληψη ή χορήγηση)

- Χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων NaCl

- Χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής
- Έγχυση υπέρτονου διαλύματος στην ουροδόχο κύστη
- Θεραπευτική χορήγηση υπέρτονου $NaHCO_3$ (4% ή 8,4%) σε μεταβολική

οξέωση, υπερκαλιαιμία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή

- Αιμοκάθαρση με διάλυμα αυξημένης συγκέντρωσης Na^+
- Πρόσληψη Na^+
- Κατάποση θαλασσινού νερού

2. Αμιγής απώλειας ύδατος

- Κεντρικός άποιος διαβήτης (πλήρης ή μερική αδυναμία έκκρισης της ADH):

- Συγγενής (αυτοσωματικός επικρατούν ή υπολειπόμενος)

- Επίκτητος

- Ιδιοπαθής
- Μετα-τραυματικός
- Νευροχειρουργικές επεμβάσεις (υποφυσεκτομή)
- Χωροκατακτητικές βλάβες: κύστεις, νεοπλάσματα (κρανιοφαρυγγίωμα, όγκοι της υπόφυσης, μεταστατικοί όγκοι), ιστιοκύτωση Χ, φυματίωση, σαρκοείδωση
- Ανευρύσματα
- Υποξία ή ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια
- Μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα
- Σύνδρομο Guillain-Barré

Νεφρογενής άποιος διαβήτης (έλλειψη απάντησης στη δράση της ADH):

- Συγγενής (φυλοσύνδετος, αυτοσωματικός υπολειπόμενος - επικρατούν)

- Επίκτητος

- Υπερασβεστιαιμία ή υποκαλιαιμία
- Φαρμακευτικός (λίθιο, δεμεκλοκυκλίνη, αμφοτερικίνη Β, διουρητικά, ανταγωνιστές των υποδοχέων V_2 της βαζοπρεσσίνη)
- Νεφρική νόσος (λ.χ. κυστική νόσος του μυελού)
- Δρεπανοκυτταρική νόσος
- Αμυλοείδωση
- Σύνδρομο Sjögren
- Κύηση ($2^ο$ τρίμηνο)

3. Μη αναπληρούμενη απώλεια καθαρού ύδατος

- Άδηλες απώλειες (έντονη εφίδρωση, εγκαύματα, λοιμώξεις αναπνευστικού)

- Απώλειες από το γαστρεντερικό

- Ωσμωτική διάρροια (λακτουλόζη, δυσαπορρόφηση, γαστρεντερίτιδες)
- Έμετοι
- Εντεροδερματικά συρίγγια
- Ρινογαστρική παροχέτευση

- Απώλειες από τους νεφρούς

- Ωσμωτική διούρηση (γλυκόζη, μαννιτόλη)
- Διουρητικά της αγκύλης
- Μετα-αποφρακτική διούρηση
- Πολυουρική φάση οξείας σωληναριακής νέκρωσης

- Υποθαλαμικές διαταραχές

- Πρωτοπαθής υποδιψία
- Επανατοποθέτηση ωσμωστάτη σε περίσσεια αλατοκορτικοειδών
- Υπερνατριαιμία με απώλεια λειτουργίας ωσμωϋποδοχέων

6. Διάγνωση

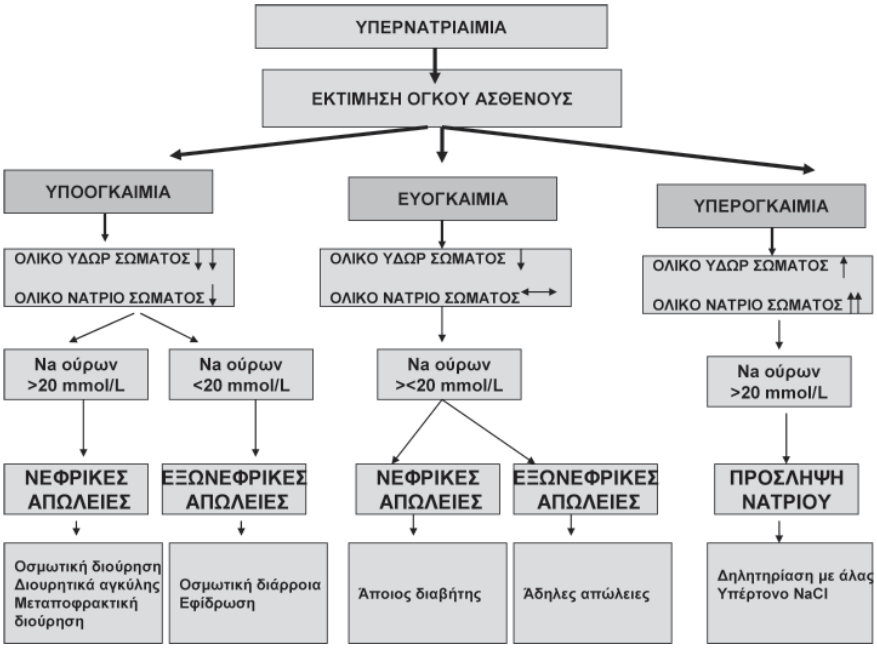
Στηρίζεται στα εξής:

Ιστορικό: Λήψη υγρών, φάρμακα, βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), αναζήτηση εξωνεφρικών και νεφρικών απωλειών υγρών.

Φυσική εξέταση: Επίπεδο επικοινωνίας, σωματικό βάρος, εκτίμηση κατάστασης του εξωκυττάριου χώρου.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Ωσμωτική πίεση ορού και ούρων, ουρία και κρεατινίνη ορού, μέτρηση όγκου ούρων, Na^+ ούρων.

Με βάσει την εκτίμηση του εξωκυττάριου όγκου η υπερνατριαιμία μπορεί να ταξινομηθεί σε υπογκαιμική, ευογκαιμική και υπερογκαιμική (Εικόνα 1).



***Εικόνα 1**. Ταξινόμηση υπερνατριαιμίας*

7. Θεραπεία

Η θεραπεία έχει δύο βασικούς σκοπούς: α) τη μείωση του Na^+ του πλάσματος, ιδίως στους συμπτωματικούς ασθενείς και β) την αποκατάσταση της τυχόν συνυπάρχουσας υπογκαιμίας.

Αν η υπερνατριαιμία είναι οξεία ή βαριά και ο ασθενής είναι κλινικά υπογκαιμικός η θεραπεία αρχίζει με χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl και αν υπάρχει δυνατότητα πρέπει να αναζητηθεί η αιτία και να διακοπεί η απώλεια ύδατος (λ.χ. άρση απόφραξης, ωσμωτικής διούρησης κ.ά). Μετά τη σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενούς πρέπει να υπολογίζεται το έλλειμμα του ύδατος και να χορηγούνται σχετικά υπότονα διαλύματα, όπως διάλυμα γλυκόζης 5% (απαιτείται προσοχή για την αποφυγή υπεργλυκαιμίας, γλυκοζουρίας και άρα ωσμωτικής διούρησης που θα επιτείνει το έλλειμμα ύδατος, γι' αυτό ο ρυθμός χορήγησης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει αυτόν του μεταβολισμού της γλυκόζης, δηλαδή 0,5 g/kgΣΒ/ώρα) ή ημιισότονος ορός (NaCl 0,45%). Οι ασθενείς που έχουν πολύ αυξημένο Na^+, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και υπεργλυκαιμία και δε μπορούν να ανεχθούν την αιμοκάθαρση, μπορεί να χορηγηθεί αποσταγμένο ύδωρ

από κεντρική φλέβα (υπό συνεχή παρακολούθηση για τον κίνδυνο αιμόλυσης). Ωστόσο η ασφαλέστερη οδός χορήγησης νερού είναι από το στόμα.

Αν ο ασθενής είναι κλινικά ευογκαιμικός, αφού υπολογιστεί το έλλειμμα του ύδατος χορηγείται διάλυμα γλυκόζης 5% ή ημιισότονος ορός NaCl 0,45% ή νερό από το στόμα με σκοπό να αναπληρωθεί το υπάρχον έλλειμμα ύδατος. Σε ασθενείς με επείγουσα υπερνατριαιμία και κεντρικό άποιο διαβήτη χορηγείται βασοπρεσσίνη (υποδορίως 5 IU κάθε 6 ώρες).

Αν ο ασθενής είναι κλινικά υπερογκαιμικός και η υπερνατριαιμία οφείλεται σε χορήγηση Na^+, τότε αρχικά διακόπτεται το αίτιο και αντιμετωπίζεται με διουρητικό της αγκύλης (φουροσεμίδη). Επίσης μπορεί να αντιμετωπιστεί με αιμοκάθαρση.

Ο προσδιορισμός ελλείμματος ύδατος βάσει του οποίου θα χορηγηθούν τα υγρά γίνεται ως εξής:

Έλλειμμα ύδατος (L) = (0,6 x kgΣΒ) x [(μετρηθέν Na^+/140)-1].

Πρέπει επιπλέον να προστεθούν οι άδηλες απώλειες καθώς και οι τυχόν συνεχιζόμενες απώλειες (λ.χ. από διάρροια).

Υπάρχουν και άλλοι τύποι που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του ελλείμματος του ύδατος όπως των Adrogue-Madia: Μεταβολή Na^+=(Χορηγούμενο Na^+ διαλύματος-Na^+ ορού)/(Ολικό Σωματικό ύδωρ+1) ή των Barsoum-Levine:

Τύπος Barsoum-Levine

$$Na^+_2 = \frac{(TBW \times Na+) + [Vol_{input} \times (Na^+ + K^+)_{input} - Vol_{out} \times (Na^+ + K^+)_{out}]}{TBW + \Delta\ Vol}$$

όπου TBW=ολικό σωματικό ύδωρ, input=προσλαμβανόμενα, out=απώλειες), όλοι όμως έχουν κάποιους περιορισμούς. Έτσι, ο πιο ασφαλής και αποτελεσματικός τρόπος αναπλήρωσης του ελλείμματος ύδατος καθώς και η διόρθωση της υπερνατριαιμίας επιτυγχάνονται με την συνεχή μέτρηση των επιπέδων Na^+ του ορού κάθε 4-6 ώρες.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η ταχύτητα διόρθωσης της υπερνατριαιμίας. Μόνο μέρος της ποσότητας (περίπου 50%) πρέπει να χορηγείται τις πρώτες 12-24 ώρες. Η συνολική διόρθωση του ελλείμματος θα πρέπει να διαρκεί πάνω από 2 24ωρα. Η ταχεία διόρθωση της υπερνατριαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό οίδημα, σπασμούς και πιθανά στο θάνατο του ασθενούς. Επομένως, η πτώση του Na^+ του ορού δεν πρέπει να υπερβαίνει το 0,5-1 mEq/L/ώρα. Εξαίρεση αποτελεί η υπερνατριαιμία διάρκειας

<24 ωρών που μπορεί να αντιμετωπιστεί σε λιγότερο από 24 ώρες με ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 5% ή αιμοκάθαρση.

8. Βιβλιογραφία

1. Rose BD, Post TW. Hyperosmolar states-Hypernatremia. In: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Ed: Wonsciewicz M, McCullough K, Davis K, 5th edition, McGraw-Hill Companies 2001:746-784.

2. Μαυροματίδης Κ. Υπερωσμωτικές καταστάσεις-Υπερνατριαιμία. Σε: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, University Studio Press,Β΄ έκδοση, Θεσσαλονίκη 2006:131-154.

3. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia.N Engl J Med 2000; 342: 1493-1499.

Ερωτήσεις

1. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι λάθος;

α) Η υπερνατριαιμία είναι η συχνότερη διαταραχή στα γενικά νοσοκομεία;

β) Η συμπτωματολογία της υπερνατριαιμίας δεν εξαρτάται μόνο από την απόλυτη τιμή της συγκέντρωσης του Na^+, αλλά και από τον ρυθμό εγκατάστασης της;

γ) Η υπερνατριαιμία σημαίνει εξ ορισμού υψηλή ωσμωτικότητα στο πλάσμα;

δ) Η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της υπερνατριαιμία περνά κυρίως από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς;

2. Έχετε ένα νοσηλευόμενο ασθενή με υπερνατριαιμία (Na^+ ορού=165 mEq/L) και νεφρική ανεπάρκεια. Σας ζητούν νεφρολογική εκτίμηση: ποιο είναι το πρώτο ερώτημα που θα πρέπει να απαντήσετε:

α) Πότε ξεκίνησε η ηλεκτρολυτική διαταραχή (πρόκειται δηλαδή για οξεία ή χρόνια κατάσταση);

β) Είναι η υπερνατριαιμία υπογκαιμική, ευογκαιμική ή υπερογκαιμική;

γ) Ποια είναι η τιμή του Na^+ ούρων;

3. Ηλικιωμένος άνδρας προσήλθε στα επείγοντα σε ληθαργική κατάσταση με ιστορικό πυρετού από 24ώρου και ατομικό αναμνηστικό αρτηριακή υπέρταση. Από την κλινική εξέταση ΑΠ=85/50 mmHg, σφύξεις=130/min, βλεννογόνοι ξηροί, σπαργή δέρματος μειωμένη. Ποια από τα παρακάτω εργαστηριακά ευρήματα ταιριάζουν περισσότερο με τον ασθενή;

α) Na^+ ορού χαμηλό, ωσμωτικότητα πλάσματος φυσιολογική, Na^+ ούρων υψηλό;

β) Na^+ ορού υψηλό, ωσμωτικότητα πλάσματος χαμηλή, Na^+ ούρων υψηλό;

γ) Na^+ ορού υψηλό, ωσμωτικότητα πλάσματος φυσιολογική, Na^+ ούρων υψηλό;

δ) Na^+ ορού υψηλό, ωσμωτικότητα πλάσματος υψηλή, Na^+ ούρων χαμηλό;

4. Ηλικιωμένη γυναίκα μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο επειδή βρέθηκε αναίσθητη στο σπίτι της. Από το ατομικό αναμνηστικό υπήρχε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Από την κλινική εξέταση ΑΠ=120/70 mmHg, σφύξεις=110/min, βλεννογόνοι ξηροί, σπαργή δέρματος μειωμένη. Εργαστηριακά ευρήματα: Na^+ ορού=170 mEq/L, K^+ ορού =3,4 mEq/L, ουρία πλάσματος=50 mg/dl, ΩΠ ορού=405 mosm/L, ΩΠ ούρων=700 mosm/L, Na^+ ούρων=8 mEq/L. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι λάθος;

α) Η ασθενής είχε ένδεια ύδατος καθώς εξαιτίας του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν μπορούσε να προσλάβει υγρά;

β) Η ασθενής ήταν ευογκαιμική;

γ) Η ασθενής ήταν ελαφρά υπογκαιμική;

δ) Η νεφρική λειτουργία ήταν φυσιολογική;

5. Νέος άνδρας μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο μετά από σημαντική οινοποσία την προηγούμενη ημέρα με έντονη πολυουρία. Από την κλινική εξέταση είχε ΑΠ=100/60 mmHg, σφύξεις=110/min, βλεννογόνοι ξηροί. Εργαστηριακά ευρήματα: Na^+ ορού=152 mEq/L, K^+ ορού=4,0 mEq/L, ουρία πλάσματος=15 mg/dl, ΩΠ ορού=420 mosm/L, ΩΠ ούρων=287 mosm/L, Na^+ ούρων=5 mEq/L. Ποιες από τις κάτωθι προτάσεις είναι σωστές;

α) Η αιθανόλη προκαλεί ωσμωτική διούρηση;

β) Η υπερνατριαιμία οφείλεται σε κατακράτηση Na^+;

γ) Η υπερνατριαιμία οφείλεται σε απώλεια ύδατος;
δ) Τα επίπεδα της ADH είναι χαμηλά εξαιτίας καταστολής έκκρισής της από την αιθανόλη;

Απαντήσεις

1. α
2. α
3. δ
4. β
5. γ και δ

Επείγουσα υποκαλιαιμία

Γριβέας Γ. Ιωάννης
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Κύρια σημεία

- Το K^+ έχει δύο κύριες φυσιολογικές λειτουργίες: α) έχει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό μεταβολισμό και β) η διαφορά της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου-εξωκυττάριου K^+ είναι ο ρυθμιστής της διατήρησης του δυναμικού ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης

- Τα ούρα είναι η κύρια οδός δια της οποίας το K^+ προερχόμενο από την καθημερινή δίαιτα και την ενδογενή κυτταρική παραγωγή απομακρύνεται από τον οργανισμό

- Η ινσουλίνη προάγει την είσοδο K^+ στα σκελετικά και ηπατικά κύτταρα διαμέσου της αύξησης της δραστηριότητας της της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης

- Οι κατεχολαμίνες προάγουν την είσοδο K^+ στα κύτταρα διαμέσου των β-αδρενεργικών υποδοχέων και της αυξημένης δραστηριότητας της αντλίας της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης

- Η υποθερμία μπορεί να προκαλέσει μείωση του K^+ πλάσματος κάτω από 3 mEq/L, ως αποτέλεσμα της εισόδου K^+ στα κύτταρα

- Δύο είναι οι παράγοντες υπεύθυνοι για την αυξημένη έκκριση K^+ με τη χρήση διουρητικών: α) η αυξημένη ροή διηθήματος στο αθροιστικό σωληνάριο εξαιτίας αναστολής της επαναρρόφησης NaCl και ύδατος στα εγγύς τμήματα του σωληναρίου και β) η αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης

- Βασικά διαγνωστικά εργαλεία είναι η μέτρηση της ποσότητας K^+ που αποβάλλεται με τα ούρα και ο προσδιορισμός αερίων αίματος

- Βασικό στοιχείο του χειρισμού αυτών των αρρώστων είναι η παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της μυϊκής ισχύος των ασθενών αυτών που αντανακλούν τις λειτουργικές συνέπειες του ελλείμματος K^+

- Βασικός σκοπός της θεραπείας είναι να αποφύγει ο ασθενής τον κίνδυνο και όχι να διορθωθεί άμεσα όλο το έλλειμμα K^+

- Η γρήγορη αντικατάσταση K^+ ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρό έλλειμμα μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις

- Όταν απαιτείται η ενδοφλέβια χορήγηση ο μέγιστος ρυθμός χορήγησης είναι 10-20 mEq/ώρα, αν και 40-100 mEq/ώρα έχουν δοθεί σε ασθενείς με παράλυση ή απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες

1. Ομοιόσταση καλίου

Τα αποθέματα K^+ σ' ένα υγιή ενήλικα είναι περίπου 3.000-4.000 mEq (50-55 mEq/kg βάρους σώματος). Σε αντίθεση με το Na^+, το οποίο περιορίζεται στον εξωκυττάριο χώρο, το K^+ είναι κυρίως ενδοκυττάριο κατιόν, με το 98% του K^+ του οργανισμού να εντοπίζεται ενδοκυττάρια. Η συγκέντρωσή του K^+ στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα κυμαίνεται μεταξύ 140-160 mEq/L, ενώ στο εξωκυττάριο διαμέρισμα μεταξύ 3,5-5,5 mEq/L. Η μεγαλύτερη συγκέντρωση K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο εξασφαλίζεται με την ενεργό λειτουργία της Na^+-K^+-ATPάσης, η οποία βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και προάγει την έξοδο Na^+ από τα κύτταρα και την είσοδο K^+ σ' αυτά (με σχέση 3:2)[1].

Το K^+ έχει δύο κύριες φυσιολογικές λειτουργίες. Πρώτον, έχει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό μεταβολισμό, με αποτέλεσμα μία σειρά από λειτουργίες του κυττάρου να επηρεάζονται σε συνθήκες ανισορροπίας του K^+. Για παράδειγμα ασθενείς με αναγνωρίσιμο έλλειμμα K^+ συχνά παραπονιούνται για πολυουρία. Το γεγονός αυτό σε μεγάλο βαθμό οφείλεται σε ελαττωμένη ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων, ως αποτέλεσμα περιορισμένης σωληναρικής ανταπόκρισης στη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)[2]. Δεύτερον, η διαφορά της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου-εξωκυττάριου K^+ είναι ο ρυθμιστής της διατήρησης του δυναμικού ηρεμίας (resting membrane potential, Em) της κυτταρικής μεμβράνης Αυτό το δυναμικό ηρεμίας είναι η βάση για τη δημιουργία του δυναμικό ενεργείας (action potential), το οποίο είναι απαραίτητο για τη νευρική και την μυική λειτουργία. Στην πράξη με την ενεργοποίηση του action potential ο ενδοκυττάριος χώρος γίνεται ηλεκτροθετικός με τη μαζική εισροή Na^+ στο εσωτερικό του κυττάρου. Η διάδοση αυτών των μεταβολών στα κύτταρα είναι υπεύθυνη για τη μετάδοση της νευρικής διέγερσης και την έναρξη της μυικής σύσπασης[3]. Έτσι, τόσο η υποκαλιαιμία, όσο και η υπερκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσουν σε θανατηφόρο μυική παράλυση και καρδιακές αρρυθμίες, κατά ένα μέρος επηρεάζοντας την αγωγιμότητα του σκελετικού και του καρδιακού μυός.

Κατανομή καλίου μεταξύ κυττάρων και εξωκυτταρίου διαμερίσματος: Η διανομή του K^+ πρέπει να είναι εξαιρετικά αποτελεσματική, αφού μία μετακίνηση ακόμη και 1,5-2% του ενδοκυττάριου K^+ στο εξωκυττάριο διαμέρισμα μπορεί να οδηγήσει σε μοιραία αύξηση του K^+ του πλάσματος

σε επίπεδα 8 mEq/L ή και περισσότερο. Σ' αυτό το βασικό στάδιο η φυσιολογική κατανομή του K^+ επιτυγχάνεται κυρίως με την λειτουργία της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης[1]. Επιπρόσθετα, η ικανότητα του K^+ να μετακινείται ανάμεσα στα κύτταρα και στο εξωκυττάριο διαμέρισμα έχει τη δική του σημασία[4].

Οι φυσιολογικοί και παθολογικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την κατανομή του K^+ φαίνονται στον Πίνακα 1**.** Προσπαθώντας να σταχυολογήσουμε τα σημαντικότερα σημεία του πίνακα θα λέγαμε αρχικά ότι η κύρια φυσιολογική δράση της επινεφρίνης και της ινσουλίνης είναι να διευκολύνει τη διάθεση του φορτίου K^+ που οξέως επιβαρύνει τον οργανισμό και όχι να ρυθμίσει τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα. Αν και μία ανεπάρκεια των ορμονών αυτών μπορεί να προκαλέσει ήπια υπερκαλιαιμία, αυτή η επίδραση είναι προσωρινή, αφού το πλεόνασμα K^+ μπορεί, είτε να μετακινηθεί ενδοκυττάρια, είτε να απομακρυνθεί από τα ούρα[5]. Σχετικά με τη συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα ποικίλλει ανάλογα με τα αποθέματα K^+ του οργανισμού. Γενικά, μία ελάττωση στη συγκέντρωση K^+ πλάσματος από 4 σε 3 mEq/L σχετίζεται με έλλειμμα 200-400 mEq του οργανισμού. Από την άλλη, μία αύξηση στη συγκέντρωση του K^+ του πλάσματος από 4 σε 5 mEq/L συνήθως σχετίζεται με πλεόνασμα 100-200 mEq K^+ του οργανισμού. Βέβαια ο κανόνας αυτός έχει εξαιρέσεις όπως το έλλειμμα ινσουλίνης και η υπερωσμωτικότητα σε μη ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, ορισμένες μορφές μεταβολικής οξέωσης, βαριά άσκηση και εκσημασμένη λύση μυών, τα οποία προκαλούν μετακίνηση K^+ εξωκυττάρια. Σ' αυτές τις περιπτώσεις υπερκαλιαιμία εμφανίζεται ακόμη και αν οι αποθήκες K^+ του οργανισμού είναι επαρκείς ή και με μειωμένο απόθεμα.

---

1. Μειωμένη πρόσληψη

Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών χωρίς K^+

Περιορισμός διαιτητικού K^+

2. Ανακατανομή εντός των κυττάρων

Μεταβολική αλκάλωση

Περίσσεια με ινσουλίνη

β-αγωνιστές

Διόρθωση μεγαλοβλαστικής αναιμίας

Χορήγηση αυξητικού παράγοντα των λευκών αιμοσφαιρίων (κοκκιοκυττάρων)

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατεχολαμίνες)

Υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση

Δηλητηρίαση με βάριο, θεοφυλλίνη

Υποθερμία

3. Απώλεια από το γαστρεντερικό σύστημα

Διάρροιες, έμετοι

Ειλεοστομία

Ειλεός

Σύνδρομο Zollinger-Ellison

4. Νεφρικές απώλειες

Αύξηση αλδοστερόνης

1) Σύνδρομο Conn (πρωτοπαθής υπεραλδοστερισμός)

2) Σύνδρομο Cushing

3) ACTH

4) Σύνδρομο Bartter

5) Σύνδρομο Gitelman

6) Δευτεροπαθής υπεραλδοστερισμός (κίρρωση, καρδιακή ανεπάρκεια)

7) Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων

8) Κακοήθης υπέρταση

Χρήση διουρητικών (θειαζίδες, διουρητικά της αγκύλης)

Νεφρική βλάβη

1) Νεφροσωληναριακή οξέωση (τύπου 1 και 2)

2) Πολυουρική φάση ΟΝΑ

3) Νεφροτοξικά φάρμακα (αμινογλυκοσίδες, κυτταροτοξικά)

4) Σύνδρομο Liddle

Πίνακας 1*: Οι φυσιολογικοί και παθολογικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την κατανομή του* K^+

Νεφρική απέκκριση K^+: Αν και μικρές ποσότητες K^+ απομακρύνονται κάθε ημέρα διαμέσου του ιδρώτα και των κοπράνων, τα ούρα είναι η κύρια οδός δια της οποίας το K^+ προερχόμενο από την καθημερινή δίαιτα και την ενδογενή κυτταρική παραγωγή απομακρύνεται από τον οργανισμό. Το κύριο γεγονός στη διούρηση είναι η έκκριση K^+ από το σωληναριακό κύτταρο μέσα στον αυλό στον άπω νεφρώνα, ιδιαίτερα στα θεμέλια (principal) κύτταρα των σωληναρίων στη φλοιώδη και στην έξω μυελώδη μοίρα[6]. Η έκκριση του K^+ από το κύτταρο στον αυλό είναι πρωτίστως παθητική στηριζόμενη στη διαπερατότητα της μεμβράνης, τη διαφορά συγκέντρωσης και την ηλεκτρική κλίση (electrical gradients) εκατέρωθεν της σωληναριακής μεμβράνης[6]. Η αλδοστερόνη και η συγκέντρωση K^+ πλάσματος, ενεργώντας συνεργικά είναι οι κύριοι φυσιολογικοί ρυθμιστές της έκκρισης K^+. Ο

ρυθμός ροής ούρων στον άπω νεφρώνα και το ηλεκτραρνητικό δυναμικό του σωληναρίου διαμέσου της επαναρρόφησης Na^+ είναι επίσης σημαντικά, αλλά δεν έχουν ρυθμιστικό ρόλο, που σημαίνει ότι δεν αλλάζουν υποχρεωτικά συμπεριφορά ανάλογα με τις εναλλαγές στην ισορροπία K^+ του οργανισμού[7].

Η μικρή αύξηση στη συγκέντρωση K^+ στο πλάσμα προκαλεί απελευθέρωση αλδοστερόνης, γεγονότα που με τη σειρά τους προκαλούν έκκριση K^+. Η αλδοστερόνη εμπλέκεται στην παραπάνω διαδικασία με τους εξής μηχανισμούς: α) αυξάνοντας την επαναρρόφηση του Na^+ γεγονός που κάνει το σωληνάριο πιο ηλεκτραρνητικό, β) με μεταφορά Na^+ εξωκυττάρια διαμέσου της Na^+-K^+-ATPάσης που μεταφέρει K^+ ενδοκυττάρια και γ) με αύξηση του αριθμού των ανοιχτών καναλιών K^+ στη μεμβράνη του σωληναρίου[8]. Οι παραπάνω αλλαγές στη σωληναρική λειτουργία αναστρέφονται με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε K^+ ή σε καταστάσεις με έλλειμμα K^+. Ο συνδυασμός της ελαττωμένης συγκέντρωσης K^+ στο πλάσμα με τη μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης οδηγούν σε αναγνωρίσιμη ελάττωση της σωληναριακής έκκρισης K^+. Το αποτέλεσμα είναι ότι η έκκριση K^+ μπορεί να ελαττωθεί σε 15-25 mEq ημερησίως σε ήπιο έλλειμμα K^+ έως 5-15 mEq ημερησίως σε μεγαλύτερο έλλειμμα K^+[7].

Η αυξημένη ροή του διηθήματος στον άπω νεφρώνα επηρεάζει την έκκριση K^+ με μηχανισμό που δεν σχετίζεται με τη συγκέντρωση K^+ ενδοκυττάρια. Η έκκριση K^+ αυξάνει την συγκέντρωσή του στο σωληναριακό υγρό, περιορίζοντας μ' αυτόν τον τρόπο την κλίση συγκέντρωσης για περαιτέρω διάχυση έξω από το κύτταρο. Η αυξημένη ροή του διηθήματος στον άπω νεφρώνα περιορίζει το παραπάνω φαινόμενο, αφού το εκκρινόμενο K^+ παρασύρεται και αντικαθίσταται από ελεύθερο K^+ υγρό που προέρχεται από την αγκύλη του Henle[9].

Η αυξημένη ροή του διηθήματος στον άπω νεφρώνα έχει σημαντικό ρόλο σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Συγκεκριμένα, επιτρέπει στην αλδοστερόνη να ρυθμίζει την ομοιόσταση του Na^+ και στην ADH να ρυθμίζει την υδρική κατάσταση του ασθενούς, χωρίς να επηρεάζεται η ισορροπία του K^+. Εκσημασμένη απώλεια K^+ και υποκαλιαιμία μπορεί να παρατηρηθεί, ωστόσο, αν η ροή διηθήματος στον άπω νεφρώνα αυξηθεί ενώ η έκκριση αλδοστερόνης και ADH είναι φυσιολογικές ή αυξημένες. Αυτή η ακολουθία μπορεί να ακολουθήσει τη χορήγηση Na^+ σ' έναν ασθενή με αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη (όπου η έκκριση της αλδοστερόνης

δεν επηρεάζεται από την έκπτυξη του όγκου) ή τη χρήση διουρητικών (θειαζιδικών ή της αγκύλης)[10].

2. Υποκαλιαιμία - Αιτιολογία

Το K^+ εισέρχεται στον οργανισμό, είτε με την τροφή, είτε ενδοφλεβίως, αποθηκεύεται συνήθως στα κύτταρα και αποβάλλεται με τα ούρα και σε μικρότερο βαθμό με τα κόπρανα και τον ιδρώτα. Οποιαδήποτε διαταραχή σε μία από τις παραπάνω διαδικασίες οδηγεί σε υποκαλιαιμία.

Περιορισμένη διαιτητική πρόσληψη: Η φυσιολογική διαιτητική πρόσληψη K^+ είναι περίπου 40-120 mEq/ημερησίως, το περισσότερο από το οποίο αποβάλλεται με τα ούρα. Όταν η πρόσληψη είναι περιορισμένη και η αποβολή μπορεί να περιοριστεί στο 5-25 mEq/ημερησίως[11]. Η νεφρική προσαρμογή συνδέεται με την επαναρρόφηση παρά με την έκκριση K^+ στα αθροιστικά σωληνάρια και είναι αρκετά αποτελεσματική, ώστε να μην οδηγηθούμε σε σημαντικές απώλειες K^+. Παράλληλα το K^+ υπάρχει στο κρέας, στα φρούτα στα λαχανικά, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να εγκατασταθεί υποκαλιαιμία σε υγιείς ενήλικες για λόγους διαιτητικούς.

Αυξημένη είσοδος K^+ στα κύτταρα: **Αύξηση εξωκυττάριου pH**: Η αλκάλωση, είτε μεταβολική, είτε αναπνευστική μπορεί να προάγει την είσοδο του K^+ στα κύτταρα. Συγκεκριμένα H^+ μετακινούνται στον εξωκυττάριο χώρο για να περιορίσουν την αύξηση του pH. Γενικά, η συγκέντρωση K^+ στο πλάσμα μειώνεται λιγότερο από 0,4 mEq/L για κάθε αύξηση του pH κατά 0,1, με αποτέλεσμα η υποκαλιαιμία σ' αυτές τις περιπτώσεις να είναι ήπια αλλά και αρκετά συχνή[12]. Ο λόγος της συσχέτισης υποκαλιαιμίας με μεταβολική αλκάλωση είναι ότι ο αιτιολογικός παράγοντας (διουρητικά, έμετοι, υπεραλδοστερονισμός) προκαλεί απώλειες K^+ και H^+. Παράλληλα η υποκαλιαιμία φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία μεταβολικής αλκάλωσης.

Αυξημένη διαθεσιμότητα ινσουλίνης: Η ινσουλίνη προάγει την είσοδο K^+ στα μυϊκά (σκελετικά) και ηπατικά κύτταρα διαμέσου της αύξησης της δραστηριότητας της της Na^+-K^+-ATPάσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η θεραπεία σοβαρής υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς αυτοί έχουν έλλειμμα K^+, αλλά η αρχική συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα είναι συνήθως φυσιολογική ή αυξημένη, επειδή ο συνδυασμός ελλείμματος ινσουλίνης και υπερωσμωτικότητας

προάγει την μετακίνηση ενδοκυττάριου K^+ στον εξωκυττάριο χώρο. Αυτές οι διαταραχές διορθώνονται με τη χορήγηση ινσουλίνης, οπότε και αποκαλύπτεται το υποκείμενο έλλειμμα K^+[13].

Αυξημένη β-αδρενεργική δραστηριότητα: Οι κατεχολαμίνες προάγουν την είσοδο K^+ στα κύτταρα διαμέσου των β-αδρενεργικών υποδοχέων και της αυξημένης δραστηριότητας της Na^+-K^+-ATPάσης. Για παράδειγμα, διουρητική θεραπεία σε ήπια υπέρταση σχετίζεται συχνά με ήπια υποκαλιαιμία, ενώ απελευθέρωση επινεφρίνης σε καταστάσεις stress (λ.χ. οξύ στεφανιαίο επεισόδιο) μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε επικίνδυνη ελάττωση της συγκέντρωσης K^+ στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω από 2,8 mEq/L. Το γεγονός αυτό με τη σειρά του μπορεί να προκαλέσει σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες[14]. Άλλα κλινικά παραδείγματα υποκαλιαιμίας σε καταστάσεις stress είναι ασθενείς μετά καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, σε delirium, μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση, δηλητηριάση με θεοφυλλίνη καθώς και η θεραπεία με β-αδρενεργικούς αγωνιστές (λ.χ. αλμπουτερόλη, ντομπουταμίνη) για τη θεραπεία άσθματος ή καρδιακής ανεπάρκειας[15].

Περιοδική παράλυση: Πρόκειται για σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια μυικής αδυναμίας ή παράλυσης, τα οποία μπορεί να γίνουν θανατηφόρα αν εμπλακούν οι αναπνευστικοί μύες. Η σοβαρότητα των επεισοδίων ποικίλλει. Η υποκαλιαιμική μορφή μπορεί να είναι οικογενής (αυτοσωματικός επικρατούν χαρακτήρας) ή επίκτητη ως αποτέλεσμα θυρεοτοξίκωσης. Σε κάθε περίπτωση τα επεισόδια μπορεί να προκληθούν με ξεκούραση μετά από άσκηση, με γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες, στρες ή χορήγηση ινσουλίνης ή επινεφρίνης. Τα επεισόδια χαρακτηρίζονται από ξαφνική μετακίνηση K^+ ενδοκυττάρια οδηγώντας σε επίπεδα K^+ πλάσματος 1,5-2,5 mEq/L. Αν η κατάσταση δεν αντιμετωπιστεί η μυϊκή δύναμη αποκαθίσταται μετά 6-48 ώρες καθώς το K^+ επιστρέφει στον εξωκυττάριο χώρο[16]. Μία παρόμοια μορφή παράλυσης προκύπτει μετά από δηλητηρίαση με βάριο, κατάσταση που προκύπτει μετά από κατανάλωση συντηρημένων τροφών. Σ' αυτή την διαταραχή το βάριο μπλοκάρει τα κανάλια K^+ στην κυτταρική μεμβάνη που υπό φυσιολογικές συνθήκες επιτρέπουν την διάχυσή του στον εξωκυττάριο χώρο[16]. Οι μηχανισμοί που προκαλούν την υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η διάγνωση προκύπτει από το οικογενειακό ιστορικό, τη σοβαρότητα των επεισοδίων χωρίς προφανή λόγο και την αποκατάσταση των επιπέδων K^+ και της κλινικής εικόνας του ασθενούς μετά τη χορήγηση K^+.

Η θεραπεία ενός επεισοδίου περιλαμβάνει τη χορήγηση από το στόμα 60-120 mEq KCl. Η κίνηση αυτή αποκαθιστά την μυική ισχύ σε 15-20 λεπτά. Αν δεν υπάρξει βελτίωση μπορεί να χορηγηθούν άλλα 60 mEq KCl. Η χορήγηση β-αδρενεργικών αναστολέων μετά από θεραπεία για το υποκείμενο νόσημα βοηθά τους θυρεοτοξικούς ασθενείς. Στην οικογενή μορφή βοηθά η χορήγηση συμπληρωμάτων K^+, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, η εταζολαμίδη και δίαιτα πτωχή σε υδατάνθρακες[16].

Θεραπεία αναιμίας ή ουδετεροπενίας: Μία οξεία αύξηση της παραγωγής αιμοποιητικών κυττάρων αυξάνει την πρόσληψη K^+ από τα νέα κύτταρα με αποτελέσμα την εμφάνιση υποκαλιαιμίας. Για παράδειγμα στη χορήγηση φυλλικού οξέος ή B_{12} σε ασθενείς με μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί να προκληθεί ελάττωση της συγκέντρωσης K^+ στο πλάσμα κάτω από 3 mEq/L, με πιθανή την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών, ιδιαίτερα το πρώτο 48ωρο που η παραγωγή των κυττάρων είναι στο ζενίθ[17]. Στη διόρθωση άλλων αναιμιών (ένδεια σιδήρου) δεν είναι συνηθισμένο το παραπάνω φαινόμενο, αφού η θεραπεία οδηγεί σε μικρότερου βαθμού παραγωγή κυττάρων. Αξιοσημείωτη υποκαλιαιμία μπορεί να παρατηρηθεί και στη χορήγηση αυξητικού παράγοντα (GM-CSF) για την διόρθωση ουδετεροπενίας. Ασθενείς με αναγνωρίσιμη αύξηση στην παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να έχουν συγκέντρωση K^+ πλάσματος κάτω από 2 mEq/L[18].

Υποθερμία: Μπορεί να προκαλέσει μείωση του K^+ πλάσματος κάτω από 3 mEq/L, ως αποτέλεσμα της εισόδου K^+ στα κύτταρα. Το φαινόμενο είναι πλήρως αναστρέψιμο με την «θέρμανση» του σώματος και μπορεί να προκαλέσει αντιδραστική υπερκαλιαιμία[19].

Αυξημένες γαστρεντερικές απώλειες: Σε φυσιολογικά άτομα περίπου 3-6 L υγρών (γαστρικού, παγκρεατικού, εντερικού, χολής) εκκρίνονται στον γαστρεντερικό σωλήνα καθημερινά. Τα περισσότερα από τα παραπάνω υγρά επαναρροφώνται και μόνο 100-200 ml ύδατος και 5-10 mEq K^+ χάνονται στα κόπρανα. Οποιαδήποτε διαταραχή στην επαναρρόφηση ή στην έκκριση μπορεί να οδηγήσει σε έλλειμμα K^+. Οι παραπάνω διαταραχές παρατηρούνται σε διαρροικά σύνδρομα, εντερικές επικοινωνίες, χρόνια χρήση υπακτικών κ.ά[20]. Ιδιαίτερα στη χολέρα οι καθημερινές απώλειες με τα κόπρανα υπολογίζονται σε 8 L ύδατος, 1000 mEq Na^+ και 130 mEq K^+. Παρόμοια μεγάλες απώλειες (6 L ύδατος και 300 mEq K^+) παρατηρούνται σε ασθενείς με VIPoma[21].

Αυξημένες νεφρικές απώλειες: **Διουρητικά:** Δύο είναι οι παράγοντες

υπεύθυνοι για την αυξημένη έκκριση K^+ με τη χρήση διουρητικών: α) η αυξημένη ροή διηθήματος στο αθροιστικό σωληνάριο εξαιτίας αναστολής της επαναρρόφησης NaCl και ύδατος στα εγγύς τμήματα του σωληναρίου και β) η αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης εξαιτίας υποκείμενου νοσήματος (καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση). Η χρήση για παράδειγμα υδροχλωροθειαζίδης για θεραπεία υπέρτασης προκαλεί υποκαλιαιμία δοσοεξαρτώμενη με πτώση του K^+ πλάσματος περίπου 0,5 mEq/L μετά από χρήση 50 mg ημερησίως. Αν η δόση του διουρητικού και η διαιτητική πρόσληψη K^+ είναι σταθερές, τότε όλη η απώλεια K^+ θα συμβεί τις πρώτες δύο εβδομάδες. Σ' αυτό το σημείο δημιουργείται μία νέα ισορροπία αν και το διουρητικό συνεχίζει την καλιουρική του δράση, διότι ελαττώνεται η ροή διηθήματος στον άπω νεφρώνα εξαιτίας της επακόλουθης υπογκαιμίας[22]. Η κλινική σημασία της ήπιας υποκαλιαιμίας από τη χρήση διουρητικών παραμένει θέμα προς συζήτηση (3,1-3,5 mEq/L). Η θεωρία ότι η χρήση διουρητικών είναι υπεύθυνη για αιφνίδιο θάνατο (πιθανά σε σχέση με επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υποκαλιαιμίας από την επινεφρίνη) οδηγεί αρκετούς κλινικούς στη διόρθωσή της όταν τα επίπεδα είναι κάτω από 3,5 mEq/L με σκευάσματα από του στόματος (40 mg KCl ημερησίως).

Περίσσεια αλατοκορτικοειδών: Η αλδοστερόνη προκαλεί επαναρρόφηση Na^+ και έκκριση K^+ και H^+. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Οίδημα δεν δημιουργείται γιατί η κατακράτηση Na^+ συνοδεύεται από νατριούρηση φαινόμενο γνωστό ως διαφυγή αλδοστερόνης (aldosterone escape)[23].

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός: Η αυτόνομη υπερέκκριση αλδοστερόνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα μονήρους αδενώματος (60% των περιπτώσεων), καρκινώματος ή αμφοτερόπλευρης υπερπλασίας. Εξαιτίας της ήπιας υπερογκαιμίας η ρενίνη του πλάσματος είναι συνήθως ελαττωμένη[23].

Σύνδρομο Bartter: Πρόκειται για σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερρενιναιμία, υπεραλδοστερονισμό, υπερπλασία της παρασπειραματικής συσκευής (η πηγή της ρενίνης στο νεφρό) και υποκαλιαιμική αλκάλωση. Η αυξημένη έκκριση αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών εξηγεί τη φυσιολογική αρτηριακή πίεση των ασθενών[24,25]. Κύρια διαταραχή είναι η επηρεασμένη επαναρρόφηση NaCl στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Περιγράφονται δύο καταστάσεις, το κλασικό σύνδρομο και το σύνδρομο Gitelman. Το πρώτο εμφανίζεται πριν από τη ηλικία των 6 ετών, συνδέεται με επηρεασμένη ανάπτυξη (φυσική και πνευματική), πολυουρία,

πολυδιψία, ελαττωμένη συμπυκνωτική ικανότητα, υπερασβεστιουρία και συγκέντρωση Mg^{2+} φυσιολογική ή ελαφρά ελαττωμένη. Από την άλλη το σύνδρομο Gitelman είναι καλοηθέστερη κατάσταση, που διαγιγνώσκεται τυχαία στη νεαρή ενήλικο ζωή. Η υπομαγνησιαιμία είναι χαρακτηριστική και η συμπυκνωτική ικανότητα διατηρείται. Η κύρια διαταραχή εντοπίζεται στη φλοιώδη μοίρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, στο άπω σωληνάριο που είναι οι κύριες θέσεις ενεργητικής επαναρρόφησης Ca^{2+} και Mg^{2+}[24,25]. Η διάγνωση του συνδρόμου Bartter, η οποία είναι μία διαταραχή με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, είναι διάγνωση αποκλεισμού. Η χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών σε αυξημένες δόσεις, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης βοηθούν στην αύξηση του K^+.

Η διάγνωση της περίσσειας αλατοκορτικοειδών πρέπει να είναι στη διαφοροδιάγνωση κάθε ασθενούς με υπέρταση και ανεξήγητη υποκαλιαιμία αν και η νεφραγγειακή υπέρταση και η θεραπεία με διουρητικά είναι τα συχνότερα αίτια του παραπάνω προβλήματος[26].

Νεφροπάθειες με απώλεια άλατος: Σε μία σειρά από νεφρικές νόσους ιδιαίτερα διαμεσοσωληναριακές διαταραχές, όπως πυελονεφρίτιδα, ουρολοιμώξεις, η επαναρρόφηση ύδατος και Na^+ είναι επηρεασμένα. Ως αποτέλεσμα, αυξημένη έκκριση K^+ και υποκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστούν, που είναι δύσκολο να διαχωριστεί από το σύνδρομο Bartter, εκτός και αν ένα παθολογικό ίζημα ούρων ή αυξημένη τιμή κρεατινίνης θέσουν την υπόνοια της νεφρικής νόσου[27].

3. Κλινική εικόνα

Μία σειρά από διαταραχές συνδέονται με υποκαλιαιμία. Αν και η σοβαρότητά τους εξαρτάται από το βαθμό της υποκαλιαιμίας και την ιδιοσυστασία του ατόμου, αναγνωρισμένα συμπτώματα εμφανίζονται σε συγκέντρωση K^+ κάτω από 2,5-3 mEq/L.

Μυική αδυναμία: Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται μυική αδυναμία έως και παράλυση είναι πολύπλοκος. Προκαλείται ηλεκτραρνητικότητα της κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα τα κανάλια Na^+ να επανεργοποιούνται, η διαπερατότητα σε Na^+ να αυξάνει αυξάνοντας την νευρομυική ευεριθιστότητα[28]. Η μυϊκή αδυναμία εμφανίζεται όταν η συγκέντρωση K^+ είναι κάτω από 2,5 mEq/L, αλλά εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως τη συγκέντρωση του Ca^{2+}, το pH και η ταχύτητα και ο τρόπος με

τον οποίο εγκαθίσταται η υποκαλιαιμία. Η εγκατάσταση της βλάβης είναι χαρακτηριστική, πρώτα επηρεάζονται τα κάτω άκρα μετά τα άνω και τέλος οι αναπνευστικοί μύες. Τα κρανιακά νεύρα σπάνια επηρεάζονται. Κράμπες, παραισθησίες, τετανία, ατροφίες είναι στοιχεία της κλινικής εικόνας. Παράλληλα, εμπλοκή λείων μυικών ινών του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να προκαλέσουν παραλυτικό ειλεό, ανορεξία, εμέτους, δυσκοιλιότητα[28].

Αρρυθμίες: Μία σειρά από αρρυθμίες μπορεί να εμφανιστούν σε υποκαλιαιμία (φλεβοκομβική βραδυκαρδία, παροξυσμική ταχυκαρδία, κοιλικά ταχυκαρδία, μαρμαρυγή κ.ά). Ο μηχανισμός με τον οποίο εγκαθίσταται δεν είναι γνωστός. Η υποκαλιαιμία προκαλεί αύξηση του αυτοματισμού και καθυστερεί την κοιλιακή επαναπόλωση.

Ραβδομυόλυση: Μυϊκές κράμπες, ραβδομυόλυση, μυοσφαιρινουρία που μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να παρατηρηθούν σε σοβαρό έλλειμμα K^+ (K^+ ορού<2,5 mEq/L). Κατά τη διάρκεια άσκησης υπάρχει ανάγκη για αυξημένη μυική αιμάτωση ως αποτέλεσμα των ενεργειακών αναγκών. Αυτή η «υπεραιμική» αντίδραση προκαλείται κατά ένα μέρος από την απελευθέρωση K^+ από τους σκελετικούς μύες, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αγγειοδιαστολή. Ωστόσο η απελευθέρωση K^+ είναι ελαττωμένη όταν τα αποθέματα K^+ είναι ήδη περιορισμένα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η αύξηση της ροής αίματος να μην είναι η αναμενόμενη οδηγώντας σε κράμπες, ισχαιμική νέκρωση και ραβδομυόλυση[29].

4. Διάγνωση

Τα αίτια της υποκαλιαιμίας προσδιορίζονται από το ιστορικό, οπότε εξηγείται αν υπήρχαν επεισόδια εμέτων, διαρροιών, αν χρησιμοποιήθηκαν διουρητικά ή αν εμφανίστηκαν επεισόδια περιοδικής παράλυσης. Αν το ιστορικό δεν είναι διαφωτιστικό έμετοι, διάρροιες, χρήση διουρητικών ή κάποιο από τα αίτια της περίσσειας αλατοκορτικοειδών είναι τα πιο πιθανά αίτια. Βασικά εργαλεία είναι η μέτρηση της ποσότητας K^+ που αποβάλλεται με τα ούρα και ο προσδιορισμός των αερίων αίματος.

5. Θεραπεία

Το πρώτο βήμα είναι η εκτίμηση των επιπτώσεων από το έλλειμμα K^+, καθώς υπάρχει μεγάλο εύρος στο βαθμό σοβαρότητας της κλινικής εικό-

νας που εγκαθιστά η υποκαλιαιμία. Βασικό στοιχείο του χειρισμού αυτών των αρρώστων είναι η παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της μυικής ισχύος που αντανακλούν τις λειτουργικές συνέπειες του ελλείμματος K^+.

Βασικός σκοπός της θεραπείας είναι να αποφύγει ο ασθενής τον κίνδυνο και όχι να διορθωθεί άμεσα όλο το έλλειμμα K^+. Έλλειμμα το οποίο δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια επειδή δεν υπάρχει ακριβής συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του K^+ και των αποθεμάτων του οργανισμού. Σε γενικές γραμμές ελάττωση του K^+ πλάσματος από 4-3 mEq/L ισοδυναμεί με έλλειμμα 200-400 mEq/L. Ένα επιπλέον έλλειμμα 200-400 mEq/L θα ελαττώσει το K^+ πλάσματος σε 2 mEq/L. Συνεχιζόμενες απώλειες K^+ δεν θα προκαλέσουν επιπλέον υποκαλιαιμία αφού η απελευθέρωση K^+ από τα κύτταρα είναι ικανή να διατηρήσει τη συγκέντρωση K^+ πλάσματος κοντά στα 2 mEq/L.

Όλοι οι παραπάνω υπολογισμοί υποθέτουν ότι υπάρχει φυσιολογική κατανομή K^+ ανάμεσα στα κύτταρα και στον εξωκυττάριο χώρο. Για παράδειγμα στους ασθενείς με περιοδική παράλυση τα αποθέματα K^+ είναι φυσιολογικά και η υποκαλιαιμία οφείλεται αποκλειστικά στη μετακίνηση K^+ μέσα στα κύτταρα. Σ' αυτή την περίπτωση K^+ δίδεται για να επαναφέρει στα φυσιολογικά όρια τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα και όχι να αποκαταστήσει το έλλειμμα[30].

Το pH και η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι σημαντικά εργαλεία στην εκτίμηση των επιπέδων K^+ του οργανισμού. Για παράδειγμα, η οξέωση (σε νεφρική ανεπάρκεια ή σε νεφροσωληναριακή οξέωση) ή η υπερωσμωτικότητα (σε διαβητική κετοξέωση) συχνά αυξάνουν τη συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα και καλύπτουν την σοβαρότητα του ελλείμματος. Το γεγονός έχει ιδιαίτερη σημασία επειδή η διόρθωση του πρωτοπαθούς προβλήματος μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικού βαθμού υποκαλιαιμία[12].

Η χρήση του KCl έχει 2 βασικά πλεονεκτήματα στην αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας. Οι ασθενείς αυτοί έχουν συνήθως έλλειμμα Cl^- και η υποκαλιαιμία τους συνδέεται με μεταβολική αλκάλωση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η χορήγηση Cl^- να είναι απαραίτητη για τη διόρθωση, τόσο της αλκάλωσης, όσο και του ελλείμματος K^+. Σε ενδοφλέβια χορήγηση προτίθεται 20-40 mEq K^+ σε διάλυμα δεξτρόζης 5%. Το γεγονός αυτό μπορεί να επιφέρει μία προσωρινή μείωση του K^+ από 0,2-1,4 mEq, εξαιτίας της αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης. Γι' αυτό καλύτερο είναι μη χρησιμοποιούνται σακχα-

ρούχοι οροί σε ασθενείς που δεν μπορούν να το ανεχθούν, σε συγκέντρωση 40 mEq και σίγουρα όχι πάνω από 60, επειδή προκαλείται πόνος και σκλήρυνση φλεβών. Σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα προτιμάται η από του στόματος χορήγηση γιατί τα 40-60 mEq μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση του K^+ κατά 1-1,5 mEq/L, ενώ τα 135-160 mEq προκαλούν αύξηση 2,5-3,5 mEq/L. Αυτές οι μεταβολές είναι προσωρινές, επειδή το περισσότερο K^+ θα εισέλθει στα κύτταρα για να αποκαταστήσει το έλλειμμα. Είναι επομένως απαραίτητη η παρακολούθηση των επιπέδων του K^+ για να τροποποιηθεί η δόση χορήγησης. Για παράδειγμα ασθενής με 2 mEq/L K^+ μπορεί να έχει έλλειμμα 400-800 mEq/L[31,32].

Όταν απαιτείται η ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέγιστος ρυθμός χορήγησης είναι 10-20 mEq/ώρα, αν και 40-100 mEq/ώρα έχουν δοθεί σε ασθενείς με παράλυση ή απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες. Στη δεύτερη περίπτωση είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται μεγάλες φλέβες (μηριαία). Η αναγκαιότητα μίας τόσο επιθετικής θεραπείας έχει αναφερθεί στη διαβητική κετοξέωση, όπου οι ασθενείς παρουσιάζονται αρχικά με υποκαλιαιμία, η οποία επιτείνεται με τη χορήγηση ινσουλίνης. Το έλλειμμα ύδατος είναι συνήθως 3-6 L και η αντικατάσταση K^+ γίνεται με 60 mEq σε κάθε L. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η γρήγορη αντικατάσταση K^+ ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρό έλλειμμα μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Ένας ρυθμός χορήγησης πάνω από 80 mEq/ώρα μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές, γι' αυτό και είναι απαραίτητη η παρακολούθηση και ο έλεγχος χορήγησης των υγρών με ορούς των 100 ml.

6. Βιβλιογραφία

1. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na^+, K^+-pump in skeletal muscle. Kidney Int 1989; 35: 1-13.

2. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. Am J Med 1982; 75: 521-535.

3. Caterall WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science 1988; 242: 50-61.

4. Brown RS. Extrarenal potassium homeostasis. Kidney Int 1986; 30: 116-127.

5. De Fronzo RA, Bia M, Birkhead G. Epinephrine and potassium

homeostasis. Kidney Int 1981; 20: 83-91.

6. Wright FS. Renal potassium handling. Semin Nephrol 1987; 7: 174-184.

7. Stanton BA. Renal potassium transport: Morphological and functional adaptations. Am J Physiol 1989; 257: R989-R997.

8. Stanton BA. Regulation of Na^+ and K^+ transport by mineralocorticoids. Semin Nephrol 1987; 7: 82-90.

9. Good DW, Wright FS. Luminal influences on potassium secretion: Sodium concentration and fluid flow rate. Am J Physiol 1979; 236: F192-F205.

10. George JM, Wright L, Bell NH, Bartter FC. The syndrome of primary aldosteronism. Am J Med 1970; 48: 343-356.

11. Womersley RA, Darragh JH. Potassium and sodium restriction in the normal human. J Clin Invest 1955; 34: 456-461.

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

13. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na^+-K^+-pump in skeletal muscle. Kidney Int 1989; 35: 1-13.

14. De Fronzo RA, Bia M, Birkhead G. Epinephrine and potassium homeostasis. Kidney Int 1981; 20: 83-91.

15. Wadstein J, Skude G. Does hypokalaemia precede delirium tremens? Lancet 1978; 2: 549-550.

16. Layzer RB. Periodic paralysis and the sodium-potassium pump. Ann Neurol 1982; 11: 457-452.

17. Lawson DH, Murray RM, Parker JLW. Early mortality in the megaloblastic anaemias. Q J Med 1972; 41: 1-14.

18. Viens P, Thyss A, Garnier G, et al. GM-CSF treatment of hypokalemia. Ann Intern Med 1989; 111(3): 263.

19. Schaller M-D, Fisher AP, Perret CH. Hyperkalemia. A prognostic factor during acute severe hypothermia. JAMA 1990; 264: 1842-1845.

20. Kassirer JP, Schwartz WB. The response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid: factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. Am J Med 1966; 40: 10-18.

21. Krejs GJ. VIPoma syndrome. Am J Med 1987; 82: 37-48.

22. Siegel D, Hulley SB, Black DM, et al. Diuretics, serum and

intracellular electrolyte levels, and arrhythmias in hypertensive men. JAMA 1992; 267: 1083-1089.

23. Melby JC. Clinical review: Endocrine hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 697-703.

24. Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. Kidney Int 1985; 28: 85-93.

25. Dunn MJ. Prostaglandins and Bartter's syndrome. Kidney Int 1981; 19: 86-102.

26. Biglieri EG. Sprectrum of mineralcorticoid hypertension. Hypertension 1991; 17: 251-261.

27. Gullner HG, Bartter FC, Gill JR Jr, et al. A sibship with hypokalemic alkalosis and renal proximal tubulopathy. Arch Intern Med 1983; 143: 1534-1540.

28. Weidmann S. Membrane excitation in cardiac muscle. Circulation 1961; 24: 499-505.

29. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. Am J Med 1982; 75: 521-535.

30. Scribner BH, Burnell JM. Interpretation of the serum potassium concentration. Metabolism 1956; 5: 468-479.

31. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. Medicine 1981; 60: 339-354.

32. Sterns RH, Feig PU, Pring M, et al. Disposition of intravenous potassium in anuric man: a kinetic analysis. Kidney Int 1979; 15: 651-660.

Ερωτήσεις

1. Ασθενής με διάρροια, σοβαρή μυική αδυναμία και ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις υποκαλιαιμίας είχε: K^+=1,3 mEq/L, Na^+=140 mEq/L, HCO_3^-=10 mEq/L, pH=7,26. Η διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης τι επίδραση θα είχε στο K^+:

α) Καμία;

β) Είσοδος K^+στα κύτταρα και περαιτέρω υποκαλιαιμία;

γ) Υπερκαλιαιμία;

δ) Εξαρτάται από το βαθμό της οξέωσης;

2. Γυναίκα 22 ετών παραπέμφθηκε για αδυναμία, έχοντας φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Εργαστηριακά είχε ως εξής: K^+=2,1 mEq/L, Na^+=141 mEq/L, HCO_3^-=45 mEq/L, K^+ ούρων=170 mEq ημερησίως, Na^+ ούρων=80 mEq ημερησίως και Cl^- ούρων=85 mEq/L ημερησίως. Ποια είναι κατά τη γνώμη σας η πιθανή διάγνωση;

α) Χρήση διουρητικών;

β) Έμετοι;

γ) Τίποτα από τα παραπάνω;

δ) Όλα από τα παραπάνω;

3. Το έλλειμμα αλδοστερόνης:

α) Ελαττώνει την έκκριση K^+;

β) Αυξάνει την έκκριση K^+;

γ) Τίποτα από τα δύο;

δ) Στην αρχή την ελαττώνει και μετά επέρχεται ισορροπία;

4. Το έλλειμμα K^+ από νεφρικές ή μη απώλειες διαπιστώνεται με:

α) Μέτρηση της έκκρισης K^+;

β) Μέτρηση έκκρισης K^+ και Na^+;

γ) Τίποτα από τα δύο;

δ) Και τα δύο;

5. Ποιο από τα παρακάτω φάρμακα αυξάνει τη συγκέντρωση K^+ στο πλάσμα;

α) α-ΜΕΑ;

β) Θειζιδικό διουρητικό;

γ) Έγχυση γλυκόζης;

δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

Απαντήσεις

1. β
2. δ
3. δ
4. δ
5. α

Επείγουσα υπερκαλιαιμία

Σχοινάς Λ. Αντώνιος
Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογικού Τμήματος
401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Κύρια σημεία

- Η υπερκαλιαιμία θεωρείται επείγουσα όταν το K^+ του ορού ξεπερνά τα 6 mEq/L, χαρακτηρίζεται από ταχεία άνοδο της συγκέντρωσης K^+ ή συνοδεύεται από νεφρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση ή ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ/κές) διαταραχές

- Η επείγουσα υπερκαλιαιμία οφείλεται σε παράγοντες που αυξάνουν την πρόσληψη του K^+, ευνοούν την έξοδό του από τα κύτταρα και ανταγωνίζονται την κάθαρσή του από τους νεφρούς

- Στην πράξη μπορεί να εκδηλωθεί με μία πλειάδα ΗΚΓ/κών διαταραχών που αφορούν σ' όλα τα επάρματα, αλλά δεν αποκλείεται η πρώτη εκδήλωση της αιφνίδιας υπερκαλιαιμίας να είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή ή η ασυστολία

- Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει ενέργειες για ανταγωνισμό της δράσης του K^+ σε επίπεδο κυτταρικής μεμβράνης, ανακατανομή του εντός του κυττάρου και απομάκρυνση από τον οργανισμό

1. Εισαγωγή

Η υπερκαλιαιμία είναι μία ηλεκτρολυτική διαταραχή δυνητικά απειλητική για τη ζωή με συχνότητα που μπορεί να φθάνει στο 10% στους νοσηλευόμενους ασθενείς[1]. Ιδιαίτερα ευάλωτοι είναι όσοι πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) ή άλλα νοσήματα που επηρεάζουν το μηχανισμό νεφρικής απομάκρυνσης του K^+ από τον οργανισμό. Σ' αυτό το υποστρωμα παράγοντες που μπορούν να δράσουν επιβαρυντικά είναι μία σοβαρή νόσος, ένα stress για τον οργανισμό, η αφυδάτωση και συχνότερα η προσθήκη στην αγωγή φαρμάκων που παρεμβαίνουν στην ομοιοστασία του K^+.

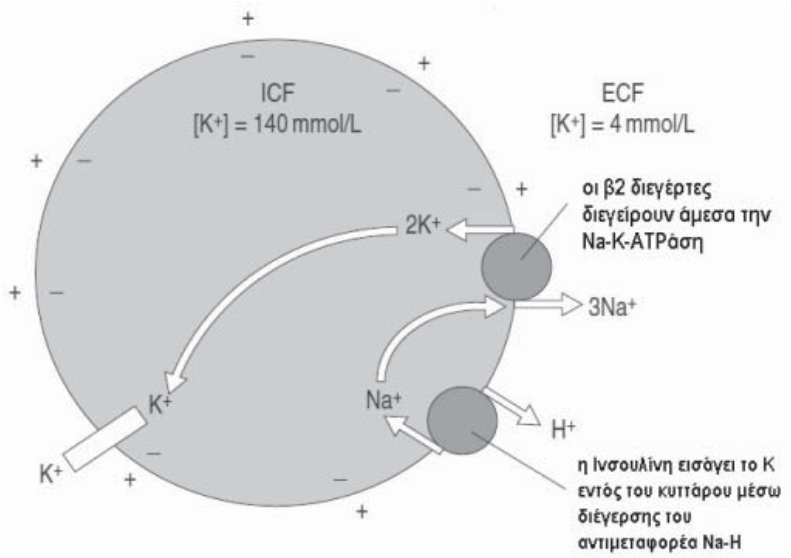
2. Ορισμός επείγουσας υπερκαλιαιμίας

Με τον όρο επείγουσα χαρακτηρίζουμε την υπερκαλιαιμία που μπορεί να έχει δυνητικά απειλητικές για τη ζωή συνέπειες και επιβάλλεται άμεση αντιμετώπισή της. Αυτό συμβαίνει όταν η τιμή του K^+ ορού υπερβαίνει

τα 6 mEq/L ή συντρέχει ένα από τα παρακάτω: ταχεία άνοδος της τιμής του K^+, οξεία ή χρονία νεφρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση ή ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις συμβατές με υπερκαλιαιμία[2]. Σημειώνεται ότι οι παραπάνω αλλοιώσεις είναι δυνατό να απουσιάζουν ακόμη και σε βαριά υπερκαλιαιμία αν ληφθεί υπόψη ότι περίπου οι μισοί ασθενείς με K^+>6 mEq/L έχουν φυσιολογικό ΗΚΓ/μα[1].

3. Ομοιοστασία καλίου

Είναι γνωστό ότι το φυσιολογικό εύρος της τιμής του K^+ στον ορό είναι 3,5-5 mEq/L. Το K^+ είναι το κατεξοχήν ενδοκυττάριο κατιόν στον ανθρώπινο οργανισμό. Η ποσότητα που βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο αποτελεί μόνο το 2% του συνολικού K^+ του οργανισμού. Η ισορροπία μεταξύ του ενδοκυτταρίου και εξωκυτταρίου χώρου διατηρείται χάρη στη δράση της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία δαπανώντας ενέργεια προάγει την έξοδο Na^+ ενώ ευοδώνει την είσοδο K^+ ενδοκυττάρια[3]. Ένας άνθρωπος με σωματικό βάρος 70 kg έχει περίπου 4.000 mEq στον ενδοκυττάριο χώρο και μόλις 60 mEq ενδοκυτταρίως. Με μία συνήθη δίαιτα προσλαμβάνονται περίπου 100 mEq ημερησίως. Γίνεται εύκολα αντιληπτό πόσο άμεσα και αποτελεσματικά πρέπει να χειριστεί ο οργανισμός αυτό το φορτίο K^+ προκειμένου να αποφευχθεί η υπερκαλιαιμία. Η πρώτη απάντηση σε μία οξεία αύξηση του K^+ του ορού είναι η ανακατανομή του. Στην απάντηση αυτή κυρίαρχο ρόλο έχει η έκκριση ινσουλίνης. Η ινσουλίνη ενισχύει την ανταλλαγή Na^+-H^+ στην κυτταρική μεμβράνη, οπότε η αύξηση του ενδοκυτταρίου Na^+, προάγει την είσοδο K^+ διαμέσου της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης. Η δράση αυτή όμως είναι βραχύβια. Εκτός της ινσουλίνης και οι κατεχολαμίνες διαμέσου διέγερσης των β_2-διεγερτών επάγουν την ανακατανομή του K^+ εντός του κυττάρου[4] (Εικόνα 1).



Εικόνα 1*: Ανακατανομή του K^+ στο κύτταρο (Jeremy Hughes. Clinical Chemistry Made Easy, 1st edition, Churchill Livingston Elsevier, 2008)*

Το δεύτερο σκέλος της απάντησης του οργανισμού είναι η κινητοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) που έχει ως σημείο εκκίνησης την έκκριση ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή των νεφρών και καταλήγει στην παραγωγή αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Η αλδοστερόνη ευνοεί τη νεφρική απομάκρυνση του K^+ με τις ακόλουθες δράσεις της στο αθροιστικό σωληναρίο: αυξάνει τον αριθμό των ανοικτών διαύλων Na^+ και K^+ στην αυλική επιφάνεια και την δραστηριότητα της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης στη βασικοπλάγια επιφάνεια των θεμελίων κυττάρων[5]. Ένας επιπλέον παράγοντας που δρα συνεργικά με την αλδοστερόνη για απομάκρυνση του K^+ είναι η παροχή Na^+ και ύδατος στον άπω νεφρώνα. Αν αυτή μειωθεί, τότε μειώνεται το ανταλλάξιμο Na^+ στο αθροιστικό σωληνάριο και συνεπώς και το αποβαλλόμενο K^+. Αντίστροφα, τα διουρητικά διαμέσου της αυξημένης προσφοράς Na^+ στον άπω σωληνάριο επάγουν την απώλεια K^+ και συνεπώς την υποκαλιαιμία[6].

4. Αίτια επείγουσας υπερκαλιαιμίας

Καταστάσεις που ανατρέπουν τους παραπάνω ομοιοστατικούς μηχανι-

σμούς είναι ικανές να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία, πολλές φορές σοβαρή και επείγουσα. Τέτοιες είναι η μειωμένη αιμάτωση των νεφρών σε υπογκαιμία ή απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας, η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) που συνεπάγεται μείωση των λειτουργούντων νεφρώνων, η λύση κυττάρων (ραβδομυόλυση, σύνδρομο λύσης όγκου) και ο υποαλδοστερονισμός. Η μειωμένη παραγωγή αλδοστερόνης μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια των επινεφριδίων (σύνδρομο Addison) αλλά συχνότερα συναντάται σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός). Ειδικά οι τελευταίοι είναι επιρρεπείς στην αιφνίδια εγκατάσταση υπερκαλιαιμίας μετά από ένα stress του οργανισμού ή σε τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής[7].

Στην ομάδα των φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία πρωτεύουσα θέση έχουν οι παράγοντες που αναστέλλουν σε διάφορα επίπεδα το σύστημα ΡΑΑ, αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ), ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ), αναστολείς ρενίνης και ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Ο συνδυασμός δύο ή και περισσότερων από τα παραπάνω φάρμακα δεν είναι σπάνιος, ειδικά σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση ή λευκωματουρία συνεπεία νεφρωσικού συνδρόμου[8]. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, προσφιλής ομάδα φαρμάκων σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού, καθώς και η κυκλοσπορίνη αναστέλλουν την παραγωγή ρενίνης οδηγώντας σε υπερκαλιαιμία. Η κλασική ηπαρίνη σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία αναστέλλει τη σύνθεση της αλδοστερόνης. Σε επίπεδο κυτταρικής ανακατανομής, παράγοντες που αναστέλλουν τη λειτουργία της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης, όπως οι γλυκοσίδες, προκαλούν αιφνίδια υπερκαλιαιμία. Το ίδιο συμβαίνει όταν το εξωκυττάριο περιβάλλον εξαιτίας υπερωσμωτικότητας (μαννιτόλη, υπεργλυκαιμία με απουσία ινσουλίνης) προάγει την έξοδο ύδατος που με τη σειρά του συμπαρασύρει K^+ από τον ενδοκυττάριο χώρο[9].

5. Κλινικές εκδηλώσεις

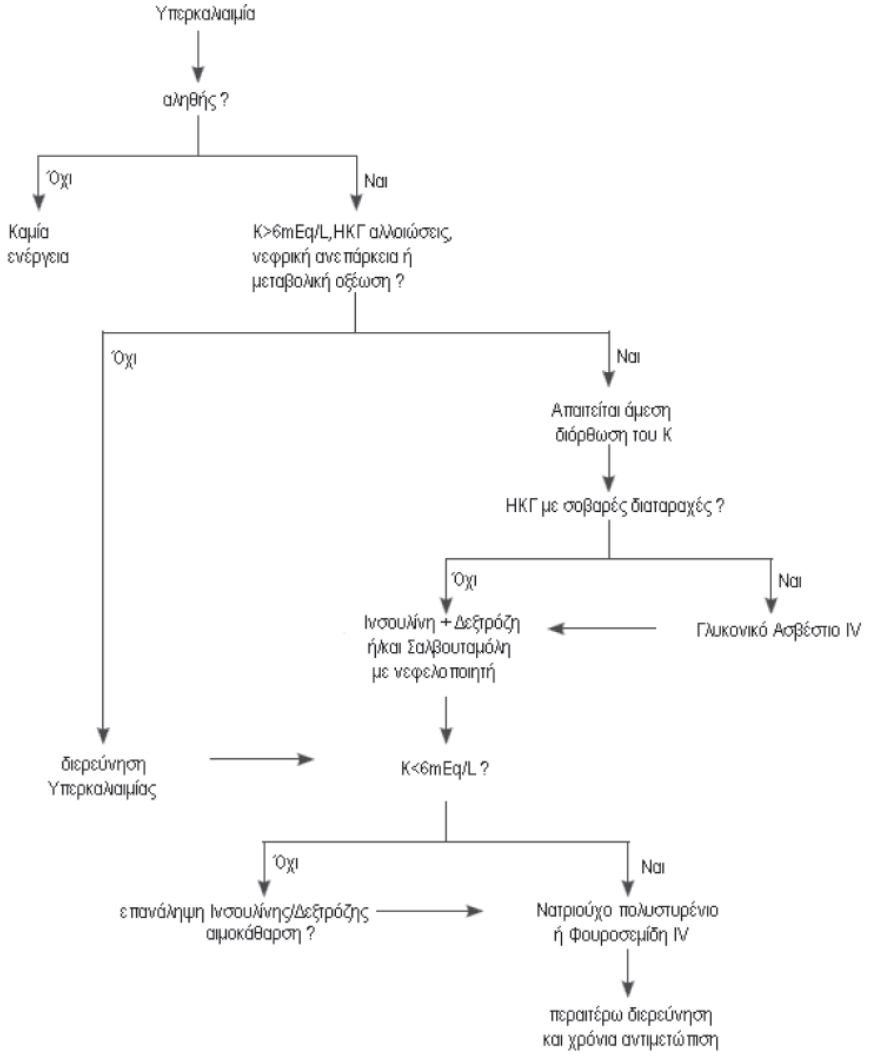
Οι μεταβολές της συγκέντρωσης του K^+ προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις οι σοβαρότερες των οποίων αφορούν στους ιστούς που έχουν ικανότητα ηλεκτρικής διέγερσης. Χάρη στη δράση της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης του μυοκαρδιακού κυττάρου διατηρείται αρ-

νητικό δυναμικό ηρεμίας με τιμή -90 mV. Το δυναμικό ηρεμίας κατά μήκος της μεμβράνης εξαρτάται από τη σχέση ενδοκυτταρίου και εξωκυτταρίου K^+. Καθώς το K^+ αυξάνεται στον ορό, αυξάνει το δυναμικό ηρεμίας λ.χ. στα -80 mV και προκαλείται μερική εκπόλωση της μεμβράνης. Το λιγότερο αρνητικό δυναμικό ηρεμίας σε πρώτη φάση αυξάνει τη διεγερσιμότητα, καθώς η απόσταση από τον ουδό διέγερσης του κυττάρου είναι μικρότερη. Σε βάθος χρόνου όμως η εμμένουσα εκπόλωση αδρανοποιεί τα κανάλια Na^+ περορίζοντας τη διεγερσιμότητα της μεμβράνης. Κλινικά αυτή η κατάσταση εκδηλώνεται με διαταραχή της αγωγιμότητας στο μυοκάρδιο και νευρομυική αδυναμία[10].

Οι πρωιμότερες ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις είναι η εμφάνιση των οξυκόρυφων Τ επαρμάτων που σε αντιδιαστολή με τα Τ του εμφράγματος έχουν στενή βάση. Ειδικά σε οξεία άνοδο της τιμής του K^+ μπορεί διαπιστωθεί ανάσπαση του ST που συγχέεται με ΟΕΜ. Καθώς η τιμή του K^+ ξεπερνά τα 6,5 mEq/L διευρύνεται το διάστημα QRS και επιμηκύνεται το διάστημα PR, αντικατοπτρίζοντας διαταραχή στην ενδοκοιλιακή και κολποκοιλιακή αγωγιμότητα αντιστοίχως. Σε υψηλότερες τιμές K^+ εξαφανίζεται το έπαρμα Ρ, διότι πλέον δεν δίνει ερέθισμα ο φλεβόκομβος και οι κοιλίες διεγείρονται με κομβικό ρυθμό. Σε ακραίες τιμές K^+ εμφανίζεται το ημιτονοειδές ΗΚΓ/μα, το οποίο μπορεί ανά πάσα στιγμή να διαδεχθεί κοιλιακή μαρμαρυγή και ασυστολία. Επειδή οι μεταβολές του K^+ μπορούν να εκδηλωθούν με μία πλειάδα ΗΚΓ/κών αλλοιώσεων, ο θεράπων γιατρός που καλείται να εκτιμήσει ένα παθολογικό ΗΚΓ/μα πρέπει να έχει πάντοτε στη διαφορική του διάγνωση τη συγκεκριμένη ηλεκτρολυτική διαταραχή[11].

Εκτός από την επίδραση στο μυοκάρδιο, η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει παραισθησίες και μυική αδυναμία. Η τελευταία οδηγεί σε χαλαρή πάρεση των μυών με χαρακτηριστική απουσία συμμετοχής του διαφράγματος. Τα εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά καταστέλλονται. Σπάνια μπορεί να υπάρξει συμμετοχή των κρανιακών νεύρων[12].

6. Αντιμετώπιση επείγουσας υπερκαλιαιμίας (Εικόνα 2)



***Εικόνα 2**: Αλγόριθμος αντιμετώπισης Υπερκαλιαιμίας (Hollander-Rodrguez JC, Calvert JF. Hyperkalemia. Am Fam Physician. 2006; 73: 283-290)*

Από τη στιγμή που η υπερκαλιαιμία συνιστά επείγουσα κατάσταση δεν έχει προτεραιότητα η ενδελεχής διερεύνηση και αιτιολογική αντιμετώπιση, αλλά η πρόληψη των δυνητικά θανατηφόρων συνεπειών[13]. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τα εξής βασικά βήματα: α) ανταγωνισμό της δράσης του K^+ στους διεγέρσιμους ιστούς, β) ανακατανομή του K^+ εντός του κυττάρου

και γ) απομάκρυνση του πλεονάζοντος K^+ από τον οργανισμό.

α) Ανταγωνισμός στο επίπεδο της μεμβράνης: Στην υπερκαλιαιμία το δυναμικό ηρεμίας γίνεται λιγότερο ηλεκτραρνητικό και πλησιάζει τον ουδό διέγερσης του κυττάρου οδηγώντας το μυοκάρδιο σε αυξημένη διεγερσιμότητα. Με τη χορήγηση Ca^{2+} ο ουδός διέγερσης γίνεται και αυτός λιγότερο ηλεκτραρνητικός, έτσι ώστε η διαφορά ανάμεσα στο δυναμικό ηρεμίας και τον ουδό διέγερσης να αποκαθίσταται στα φυσιολογικά επίπεδα. Ακόμη και οι ασθενείς με φυσιολογικό Ca^{2+} ορού έχουν θεραπευτικό όφελος. Το Ca^{2+} κυκλοφορεί ως χλωριούχο και ως γλυκονικό άλας. Για το πρώτο προτιμάται η χορήγηση από κεντρική φλεβική γραμμή. Το γλυκονικό χορηγείται από περιφερική φλέβα σε δόση 10 ml μέσα σε 10 λεπτά και μπορεί να επαναληφθεί η χορήγηση μετά από 5 λεπτά[14]. Σε ασθενείς με ενδείξεις τοξικότητας από γλυκοσίδες διατυπώνονται επιφυλάξεις για τη χρήση του, καθώς υπάρχουν αναφορές για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Μία εναλλακτική επιλογή είναι η χορήγηση Mg^{2+} σε τέτοιες περιπτώσεις[15]. Σε υπονατριαιμικούς ασθενείς έχει φανεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl έχει την ικανότητα να σταθεροποιεί την κυτταρική μεμβράνη και να αποτρέπει προσωρινά τις ΗΚΓ/κές διαταραχές.

β) Ανακατανομή του K^+ εντός του κυττάρου: Η ινσουλίνη προάγει την είσοδο του K^+ διαμέσου ενεργοποίησης της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης στους σκελετικούς μύες. Στις περισσότερες αναφορές χρησιμοποιούνται 10 μονάδες κρυσταλλικής ινσουλίνης ταχέως ΕΦ μαζί με 50 ml πυκνού διαλύματος δεξτρόζης 50%. Ο συνδυασμός αυτός μειώνει τη συγκέντρωση του K^+ κατά 0,5-1,2 mEq/L, αποτέλεσμα που εμφανίζεται σε 15-30 λεπτά και διαρκεί 2-6 ώρες[5,16]. Σε υπεργλυκαιμικούς ασθενείς με σάκχαρο≥250 mg/dl αρκεί η χρήση ινσουλίνης. Υπέρτονο διάλυμα δεξτρόξης χωρίς ινσουλίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται καθώς δεν είναι ικανό να κινητοποιήσει ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης στο επιθυμητό επίπεδο, ενώ ειδικά σε διαβητικούς εξαιτίας υπερωσμωτικότητας του εξωκυτταρίου διαμερίσματος δύναται να επιδεινώσει την υπερκαλιαιμία[17].

Οι β_2-διεγέρτες είναι παράγοντες που ευοδώνουν την είσοδο του K^+ εντός του σκελετικού μυικού κυττάρου με 2 διαφορετικούς μηχανισμούς: α) διεγείροντας τη Na^+-K^+-ΑΤΡάση και β) ενεργοποιώντας το συμμεταφορέα Na^+-$2Cl^-$-K^+. Κύριος εκπρόσωπος της ομάδας αυτής είναι η αλμπουτερόλη, χορηγούμενη σε δόση 10-20 mg διαμέσου νεφελοποιητή. Το μειονέκτημα των β_2-διεγερτών είναι η πρόκληση ταχυκαρδίας και στηθάγχης, γεγονός

που καθιστά τη χρήση τους σε στεφανιαίους ασθενείς απαγορευτική[18]. Ένα ποσοστό 40% δεν εμφανιζει ανταπόκριση στην αγωγή με β_2-διεγέρτες, γι' αυτό και δεν συστήνονται ως μονοθεραπεία.

Η άνοδος του pH του οργανισμού με τη χορήγηση διττανθρακικού ασβεστίου οδηγεί σε έξοδο H^+ από το κύτταρο στα πλαίσια της προσπάθειας για αντιρρόπηση. Αυτή η μετακίνηση υποχρεωτικά συνοδεύεται από είσοδο K^+ προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα. Το συγκεκριμένο θεραπευτικό όφελος γίνεται εμφανές μόνο μετά από συνεχή έγχυση 4 ωρών και συνεπώς δεν έχει θέση στη διόρθωση της υπερκαλιαιμίας σε επείγουσα βάση. Έχει όμως νόημα στον ασθενή με υψηλό K^+ και μεταβολική οξέωση στα πλαίσια αντιμετώπισης της οξέωσης[19].

γ) Απομάκρυνση καλίου από τον οργανισμό: Αν και μία μεγάλη μερίδα των ασθενών με επείγουσα υπερκαλιαιμία πάσχει από νεφρική νόσο, υπάρχει περιθώριο για ενίσχυση της νεφρικής αποβολής K^+. Αυτό επιτυγχάνεται αυξάνοντας με τη χορήγηση διουρητικών το προσφερόμενο Na^+ στο σημείο ανταλλαγής του με το K^+, δηλαδή στον άπω νεφρώνα. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται διουρητικά της αγκύλης και θειαζιδικά, πολλές φορές και σε συνδυασμό μεταξύ τους[20]. Η ακεταζολαμίδη έχει αντίστοιχη δράση-αν και θεωρείται ασθενέστερη έναντι των υπολοίπων διουρητικών-αλλά δεν αποτελεί πρώτη επιλογή εξαιτίας της συχνά συνυπάρχουσας οξέωσης.

Ο ανταγωνισμός της απορρόφησης του K^+ από το έντερο με ρητίνες είναι μία άλλη θεραπευτική επιλογή. Χαρακτηριστικός εκπρόσωπος από τις ιοντο-ανταλλακτικές ρητίνες είναι το νατριούχο πολυστυρένιο (Kayexelate). Η δράση του εστιάζεται στην ανταλλαγή του K^+ με Na^+ στο επίπεδο του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Το K^+ που δεν απορροφάται αποβάλλεται με τα κόπρανα. Μία δόση δεν αρκεί και συνήθως απαιτούνται 4-6 δόσεις των 15-30 g εντός του 24ώρου προκειμένου να υπάρξει θεραπευτικό όφελος[21]. Το γεγονός αυτό καθιστά τις ρητίνες λιγότερο ελκυστική επιλογή στην οξεία φάση. Στο παρελθόν το νατριούχο πολυστυρένιο δίδονταν μετά από ανάμιξη με σορβιτόλη. Αυτή η πρακτική έχει εξαλειφθεί πλέον μετά από αναφορές για περιστατικά εντερικής νέκρωσης και αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού[22].

δ) Μέθοδοι εξωνεφρικής κάθαρσης: Η αιμοκάθαρση είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος για την ταχεία και ασφαλή αντιμετώπιση της επείγουσας υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή σε

ασθενείς που τα παραπάνω μέτρα ήταν αναποτελεσματικά. Ανάλογα με τον τύπο και την επιφάνεια του φίλτρου, τις ροές αίματος και διαλύματος και την τιμή εκκίνησης του K^+ στον ορό, η αιμοκάθαρση μπορεί να διορθώσει το K^+ κατά 1 mEq/L την πρώτη ώρα συνεδρίας και μέχρι 2 mEq/L στα 180 λεπτά[23]. Μετά το τέλος της συνεδρίας το K^+ εμφανίζει «rebound» (αναπήδηση) όπως συμβαίνει και με τις υπόλοιπες μικρομοριακές ουσίες που ανακατανέμονται από το κύτταρο[24]. Το φαινόμενο είναι εντονότερο σε μαζική λύση κυττάρων (σύνδρομο λύσης όγκων, ραβδομυόλυση), σε προηγούμενη χρήση ινσουλίνης και β_2-διεγέρτη και σε αυξημένης αγωγιμότητας διάλυμα όπου το υπέρτονο περιβάλλον ωθεί ύδωρ και μαζί του K^+ εκτός του κυττάρου[25].

Η περιτοναϊκή κάθαρση διορθώνει το K^+ με σαφώς μικρότερο ρυθμό έναντι της κλασικής αιμοκάθαρσης. Η βελτίωση οφείλεται εν μέρει στην είσοδο K^+ εντός του κυττάρου εξαιτίας του φορτίου της ενδοπεριτοναϊκώς χορηγούμενης γλυκόζης και όχι στην πραγματική απομάκρυνσή του από τον οργανισμό.

7. Βιβλιογραφία

1. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. Arch Intern Med 1998; 158: 917-924.

2. Greenburg A, Cheung AK. National Kidney Foundation. Primer on kidney diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005

3. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na, K-pump in skeletal muscle. Kidney Int 1989; 35(1): 1-13.

4. Rosa RM, Silva P, Young JB, et al. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. N Eng J Med 1980; 302: 431-434.

5. Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. Crit Care Clin 2002; 18: 273-288.

6. Velázquez H, Ellison DH, Wright FS. Luminal influences on potassium secretion: Chloride, sodium, and thiazide diuretics. Am J Physiol 1992; 262: F1076-F1082

7. Grande Villoria J, Macias Nunez JF, Miralles JM, De Castro del Pozo S, Tabernero Romo JM. Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetic

patients with chronic renal failure. Am J Nephrol 1988; 8: 127-137.

8. 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.

9. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med 2000; 109: 307-314.

10. Berne RM, Levy MN. Cardiovascular Physiology, 4th Ed, Mosby, St Louis 1981.

11. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia Revisited. Tex Heart Inst J 2006; 33(1): 40-47.

12. Weiner ID, Wingo CS. Hyperkalemia: A potential silent killer. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 1535-1543.

13. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. Crit Care Med 2008; 36(12): 3246-3251.

14. Williams ME. Endocrine crisis. Hyperkalemia. Crit Care Clin 1991; 7: 155-174.

15. Davey M. Calcium for hyperkalemia in digoxin toxicity. Emerg Med J 2002; 19: 183.

16. Kim HJ, Han S. Therapeutic approach to hyperkalemia. Nephron 2002; 92(Suppl 1): 33-40.

17. Goldfarb S, Cox M, Singer I, et al. Acute hyperkalemia induced by hyperglycemia: Hormonal mechanisms. Ann Intern Med 1976; 84: 426-432.

18. Allon M, Copkney C. Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. Kidney Int 1990; 38: 869-872.

19. Kim HJ. Combined effect of bicarbonate and insulin with glucose in acute therapy of hyperkalemia in end-stage renal disease patients. Nephron 1996; 72: 476-482.

20. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? Arch Intern Med 1998; 158: 26-32.

21. Gruy-Kapral C, Emmett M, Santa Ana CA, et al. Effect of single dose resin-cathartic therapy on serum potassium concentration in patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 1924-1930.

22. Abraham SC, Bhagavan BS, Lee LA, Rashid A, Wu TT. Upper gastrointestinal tract injury in patients receiving kayexalate (sodium

polystyrene sulfonate) in sorbitol: clinical, endoscopic, and histopathologic findings. Am J Surg Pathol 2001; 25: 637-644.

23. Ahmed J, Weisberg LS. Hyperkalemia in dialysis patients. Semin Dial 2001; 14: 348-356.

24. Blumberg A, Roser HW, Zehnder C, Müller-Brand J. Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis; relationship with dialytic potassium removal and total body potassium. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1629-1634.

25. De Nicola L, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Effect of dialysate sodium concentration on interdialytic increase of potassium. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 2337-2343.

Ερωτήσεις

1. Ποιά είναι η συνηθέστερη θέση απέκκρισης K^+ στο νεφρό;

α) Εγγύς σωληνάριο;

β) Λεπτό κατιόν σκέλος της αγκύλης Henle;

γ) Παχύ ανιόν σκέλος αγκύλης Henle;

δ) Άπω εσπειραμένο σωληνάριο;

ε) Φλοιϊκό αθροιστικό σωληνάριο;

2. Ποιό από τα παρακάτω προκαλεί υπερκαλιαιμία;

α) Φουροσεμίδη;

β) Διγοξίνη;

γ) Λαβηταλόλη;

δ) α+β;

ε) β+γ;

3. Σχετικά με την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερκαλιαιμίας ποιό από τα παρακάτω είναι λάθος;

α) Το γλυκονικό ασβέστιο μειώνει βραχυπρόθεσμα τον κίνδυνο αρρυθμίας;

β) Το ΗΚΓ/μα μπορεί να δείξει διεύρυνση του QRS;

γ) Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι μία από τις πιθανές εκδηλώσεις;

δ) Πρώτη μέριμνα είναι η αναζήτηση του αιτίου;

ε) Μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης παρατηρείται αναπήδηση (rebound) του K^+;

4. Η ευεργετική δράση του συνδυασμού ινσουλίνης-γλυκόζης οφείλεται σε:

α) Σταθεροποίηση του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης του μυοκαρδίου

β) Διέγερση της Na^+-K^+-ATPάσης του νεφρικού σωληναρίου;

γ) Διέγερση της Na^+-K^+-ATPάσης του σκελετικού μυός;

δ) Υπογλυκαιμία;

ε) Μειωμένη απορρόφηση από τον εντερικό βλεννογόνο;

5. Σε ανουρικούς ασθενείς η επείγουσα υπερκαλιαιμία:

α) Επιβάλλει τη χρήση διουρητικών;

β) Αντιμετωπίζεται εκτός των άλλων με χρήση ιοντοανταλλακτικής ρητίνης;

γ) Δεν είναι συνήθης κατάσταση;

δ) Συνδέεται πάντοτε με καρδιολογικές εκδηλώσεις;

ε) Αντιμετωπίζεται κυρίως με οξεία περιτοναϊκή κάθαρση;

Απαντήσεις

1. ε
2. ε
3. δ
4. γ
5. β

Επείγουσα υπο- και υπερασβεστιαιμία

Αδαμίδης Ν. Κωνσταντίνος
Νεφρολόγος, ΜΧΑ «Bionephros»

Κύρια σημεία

- Το Ca^{2+} είναι ένα από τα αφθονότερα κατιόντα του οργανισμού και αποτελεί τον σημαντικότερο ρυθμιστή της νευρομυϊκής διεγερσιμότητας και της μυϊκής λειτουργίας

- Η τελική του συγκέντρωση στο εξωκυττάριο υγρό καθορίζεται από την διαιτητική του πρόσληψη, τη νεφρική του απέκκριση καθώς και από την απελευθέρωση ή την εναπόθεσή του στα οστά

- Στην παραπάνω ομοιόσταση του Ca^{2+}, η παραθορμόνη και η βιταμίνη D διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο

- Η κλινική εικόνα της σοβαρής υπασβεστιαιμίας περιλαμβάνει κυρίως την αυξημένη νευρομυϊκή διεγερσιμότητα (τετανία) και καρδιακές αρρυθμίες. Οι εκδηλώσεις εξαρτώνται από τον βαθμό της υπασβεστιαιμίας, αλλά και από την ταχύτητα εγκατάστασης της διαταραχής

- Η αντιμετώπιση της επείγουσας υπασβεστιαιμίας συνίσταται στην άμεση ενδοφλέβια χορήγηση Ca^{2+} μέχρι την ύφεση της συμπτωματολογίας. Συχνά, είναι απαραίτητη η παράλληλη χορήγηση βιταμίνης D. Σε δεύτερο χρόνο πρέπει να αντιμετωπίζεται η υποκείμενη αιτία

- Η υπερασβεστιαιμία προκαλεί ελάττωση της νευρομυϊκής διεγερσιμότητας και αύξηση της ευαισθησίας στη δακτυλίτιδα. Η σοβαρότητα των εκδηλώσεων εξαρτάται από τον βαθμό αλλά και από την ταχύτητα εγκατάστασης της διαταραχής

- Ο ακρογωνιαίος λίθος στην θεραπεία της επείγουσας υπερασβεστιαιμίας είναι η άμεση επιθετική ενυδάτωση. Ακολουθεί η χορήγηση καλσιτονίνης και διφωσφονικών, τα οποία έχουν αθροιστική δράση

1. Εισαγωγή

Το ασβέστιο είναι ένα από τα αφθονότερα κατιόντα του ανθρώπινου οργανισμού. Αντιπροσωπεύει το 2% περίπου του σωματικού βάρους ενός μέσου ενήλικα και έτσι η συνολική του ποσότητα στον οργανισμό ανέρχεται στα 1-2 kg.[1] Το 99% της ποσότητάς του περιέχεται στα οστά, όπου βρίσκεται κυρίως με τη μορφή των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] και προσδίδει σ' αυτά την απαραίτητη μηχανική ισχύ. Εκτός από τον υδρο-

ξυαπατίτη, μία πολύ μικρή ποσότητα του ασβεστίου των οστών (περίπου 5-10 gr) απαντάται ως άμορφο $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ και $Ca_3(PO_4)_2 \cdot 3H_2O$. Η ποσότητα αυτή αποτελεί το ανταλλάξιμο Ca^{2+} των οστών και βρίσκεται σε ισορροπία μ' αυτό του εξωκυττάριου υγρού (ΕΞΚΥ).[2] Το υπόλοιπο 1% του Ca^{2+} του οργανισμού κατανέμεται στον εξωκυττάριο και στον ενδοκυττάριο χώρο, όπου συμμετέχει στη διαμόρφωση του δυναμικού ενεργείας πολλών κυττάρων και αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της νευρομυϊκής δραστηριότητας. Στη μυϊκή ίνα, η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Ca^{2+} οδηγεί σε σύσπαση. Η αύξηση του εξωκυττάριου Ca^{2+} σταθεροποιεί τους διαύλους Na^+ στις κυτταρικές μεμβράνες των νευρικών ινών με αποτέλεσμα τη δυσκολότερη διάνοιξή τους και την ελάττωση της νευρομυϊκής διεγερσιμότητας. Αντίθετα η υπασβεστιαιμία ευαισθητοποιεί τους διαύλους Na^+ και οδηγεί σε ευκολότερη διάνοιξή τους, με αποτέλεσμα την μεγάλη αύξηση της νευρομυϊκής διεγερσιμότητας και την τετανία. Έτσι, οι διαταραχές της μετάδοσης του νευρικού ερεθίσματος και της μυϊκής συστολής αποτελούν τις σημαντικότερες και πρωιμότερες εκδηλώσεις των διαταραχών της συγκέντρωσης του εξωκυττάριου Ca^{2+}.[3] Επιπλέον, στο αίμα αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για την ενεργοποίηση και λειτουργία του μηχανισμού πήξης, ενώ σε κυτταρικό επίπεδο αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους αγγελιοφόρους μηνυμάτων που αφορούν σχεδόν κάθε κυτταρική δραστηριότητα.

2. Στοιχεία φυσιολογίας

Στο πλάσμα, περίπου το 40% του Ca^{2+} είναι συνδεμένο με αλβουμίνη,[4] το 10% σχηματίζει σύμπλοκα με διάφορα ανιόντα (φωσφορικά, κιτρικά, γαλακτικά κ.ά) και το 50% κυκλοφορεί στην ελεύθερη ιονισμένη του μορφή (Ca^{2+}), η οποία αποτελεί και το βιολογικά δραστικό κλάσμα του ασβεστίου.[5] Η φυσιολογική συγκέντρωση του ολικού Ca^{2+} στον ορό είναι 8,5-10,5 mg/dl, ενώ το ιονισμένο Ca^{2+} είναι περίπου 5 mg/dl. Οι μεταβολές της συγκέντρωσης της αλβουμίνης επηρεάζουν αντίστοιχα τη συγκέντρωση του ολικού Ca^{2+}, ενώ το ιονισμένο Ca^{2+} παραμένει φυσιολογικό. Έτσι, στην υποαλβουμιναιμία το ολικό Ca^{2+} θα πρέπει να διορθώνεται με την πρόσθεση 0,8 mg/dl στη μετρούμενη τιμή του, για κάθε πτώση της αλβουμίνης κατά 1 g κάτω από την τιμή των 4 g/dl [$Ca_{διορθωμένο} = Ca_{ορού} + 0,8x(4-αλβουμίνη)$]. Αντίθετα, σε περιπτώσεις αιμοσυμπύκνωσης, όπως και σε σπάνιες περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος που παράγει παραπρωτεΐνες που

δεσμεύουν το Ca^{2+}, μπορεί να παρουσιάζονται ψευδώς αυξημένες συγκέντρωσεις Ca^{2+}. Σε αντίθεση με τις μεταβολές της αλβουμίνης που επηρεάζουν μόνο το ολικό Ca^{2+} του ορού, οι μεταβολές του pH επηρεάζουν μόνο το ιονισμένο κλάσμα. Έτσι, η οξέωση αυξάνει τη συγκέντρωση του ιονισμένου Ca^{2+}, εξαιτίας της ελάττωσης της δέσμευσής του από την αλβουμίνη, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στην αλκάλωση.[6] Σε ασθενείς που παρουσιάζουν συνδυασμένες διαταραχές του pH και της αλβουμίνης, ίσως είναι προτιμότερο να μετράται απευθείας το ιονισμένο κλάσμα.[7]

Το ισοζύγιο του Ca^{2+} εξαρτάται από την διαιτητική του πρόσληψη, από την εντερική του απορρόφηση και από την απέκκρισή του στα ούρα και στα κόπρανα. Ταυτόχρονα συντελείται μία συνεχής μετακίνηση Ca^{2+} από τα οστά (τα οποία αποτελούν μία τεράστια δεξαμενή Ca^{2+}) προς τους ιστούς και αντίθετα, διαδικασία που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην τελική διαμόρφωση της ομοιοστασίας του. Στη διαδικασία αυτή σημαντική θέση κατέχουν οι ασβεστιοτρόπες ορμόνες (παραθορμόνη, καλσιτριόλη, καλσιτονίνη κ.ά), καθώς και διάφορες κυτοκίνες που εμπλέκονται στην οστική απορρόφηση. Πιο συγκεκριμένα, η εντερική απορρόφηση του Ca^{2+} συντελείται κυρίως στο 12/δάκτυλο και στη νήστιδα και διεγείρεται από την καλσιτριόλη. Στους νεφρούς επαναρροφάται σχεδόν το 99% της ποσότητας που διηθείται. Η μεγαλύτερη ποσότητα (περίπου το 90%) επαναρροφάται παθητικά στο εγγύς σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle, ενώ το υπόλοιπο 10% επαναρροφάται υπό την επίδραση της παραθορμόνης (PTH) στο άπω σωληνάριο. Επίσης, η PTH αυξάνει την απελευθέρωση Ca^{2+} από τα οστά, ενώ προάγει και την 1-υδροξυλίωση της 25(OH)D στο εγγύς σωληνάριο με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή της και την αύξηση της απορρόφησης του Ca^{2+} από το έντερο.[1]

Καταστάσεις και νοσήματα που διαταράσσουν την παραπάνω ισορροπία σε οποιοδήποτε επίπεδο ή παρεμβαίνουν στη δράση οποιασδήποτε από τις ορμόνες και κυτοκίνες που εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό μπορούν να προκαλέσουν, είτε υπασβεστιαιμία, είτε υπερασβεστιαιμία.

3. Επείγουσα υπασβεστιαιμία

3.1. Κλινική εικόνα

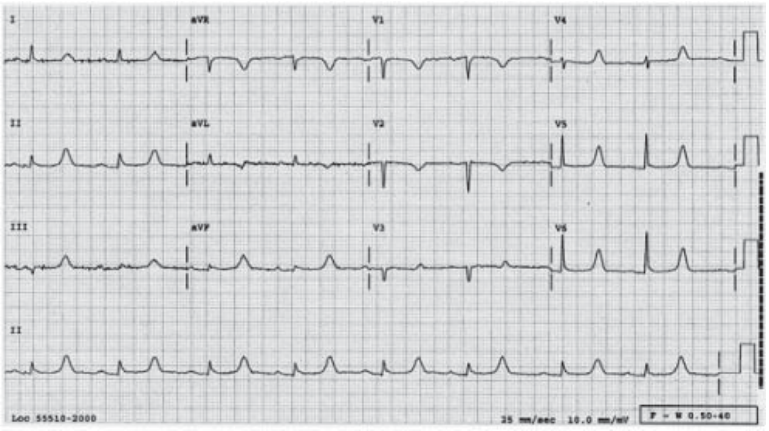
Αυτό που χαρακτηρίζει την κλινική εικόνα της υπασβεστιαιμίας είναι η αυξημένη νευρομυϊκή διεγερσιμότητα (Πίνακας 1).[8] Οι εκδηλώσεις της

ήπιας υπασβαιστιαιμίας περιλαμβάνουν κυρίως αιμωδίες (περιστοματικές αρχικά) και παραισθησίες. Σε βαρύτερες καταστάσεις μπορεί να υπάρχουν καρποποδικός σπασμός (σημείο Trousseau), τετανία, σπασμοί και καρδιακές αρρυθμίες. Μπορεί επίσης να προκαλέσει διαταραχές από το νευρικό σύστημα και την ψυχική σφαίρα όπως νευρικότητα, κατάθλιψη, σύγχυση και ψευδαισθήσεις. Σε χρόνιες καταστάσεις και ιδιαίτερα σε ασθενείς με συγγενή ή επίκτητο υποπαραθυρεοειδισμό αναφέρονται επίσης αυξημένη ενδοκράνια πίεση και οίδημα οπτικής θηλής.[9]

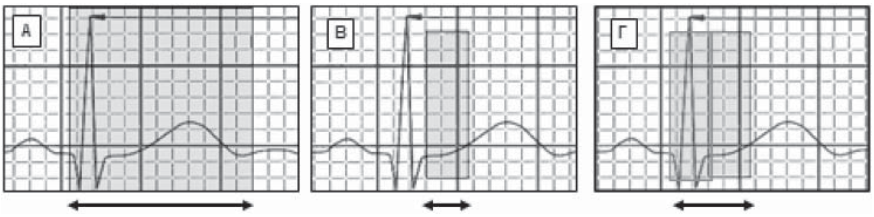
Η υπασβεστιαιμία προκαλεί αρχικά παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), το οποίο μπορεί να φτάσει τα 0,6 sec (φυσιολογική τιμή 0,44-0,46 sec) (Εικόνα 1). Επειδή αυτό που επηρεάζεται κυρίως είναι το τμήμα ST και όχι τόσο το ίδιο το T, η μέτρηση του QoT, που αντιστοιχεί στο διάστημα από την έναρξη του Q μέχρι την έναρξη του T, ενδεχομένως να αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη (Εικόνα 2).[10] Ωστόσο, η χρήση του διαστήματος QT ως οδηγού για την αναγνώριση της υπασβεστιαιμίας δεν συστήνεται εξαιτίας της μεγάλης διακύμανσης της φυσιολογικής τιμής του.[11] Η χαμηλή συγκέντρωση του Ca^{2+} ορού επηρεάζει την ανταπόκριση στη δακτυλίτιδα, ενώ μπορεί επίσης να προκαλέσει κοιλιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια.[12]

Νευρομυϊκές
Αιμωδίες και παραισθησίες
Τετανία και σπασμοί
Λαρυγγόσπασμος, βρογχόσπασμος
Νευρικότητα, κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις
Αύξηση ενδοκράνιας πίεσης, οίδημα οπτικής θηλής
Καρδιαγγειακό
Παράταση QT
Αρρυθμίες
Καρδιακή ανεπάρκεια
Υπόταση
Εξώδερμα
Ξηρότητα δέρματος
Ευθραυστότητα ονύχων
Καταρράκτης

Πίνακας 1: *Κλινικές εκδηλώσεις υπασβεστιαιμίας*



Εικόνα 1*: ΗΚΓ ασθενούς με υπασβεστιαιμία. Διακρίνεται σαφής παράταση του QT διαστήματος (QT=0,60 sec έναντι 0,45 sec). Είναι σωστότερο το διάστημα QT να διορθώνεται για την εκάστοτε καρδιακή συχνότητα. Διορθωμένο QTc=QT/√RR (√RR=τερτραγωνική ρίζα του διαστήματος RR)*



Εικόνα 2*: Α) Διάστημα QT, Β) Τμήμα ST, Γ) Διάστημα QoT*

Εκτός όμως από τον βαθμό της υπασβεστιαιμίας, σημαντικό ρόλο παίζει και η ταχύτητα εγκατάστασής της. Έτσι, ενώ στην οξεία υπασβεστιαιμία η κλινική εικόνα είναι πιο έκδηλη και θεαματική, στις χρόνιες περιπτώσεις όπου η εγκατάσταση της διαταραχής γίνεται προοδευτικά, τα συμπτώματα μπορεί ακόμη και να απουσιάζουν. Η χρόνια υπασβεστιαιμία, ακόμη και χωρίς την παρουσία νευρομυϊκών εκδηλώσεων, συνοδεύεται πολλές φορές από διαταραχές των οστών, του δέρματος, των τριχών και των οδόντων, από καταρράκτη, από επασβεστώσεις των βασικών γαγγλίων και εξωπυραμιδικές διαταραχές.[13] Αυτές οι εκδηλώσεις είναι συνήθως χαρακτηριστικές της υποκείμενης διαταραχής.

Στους ασθενείς χωρίς έκδηλη σημειολογία, η επίκρουση του προσωπικού νεύρου στο επίπεδο της παρωτίδας μπορεί να προκαλέσει σπασμό

των προσωπικών μυών (σημείο Chvostec). Αναφέρεται όμως χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία του σημείου καθώς εμφανίζεται και στο 10% του φυσιολογικού πληθυσμού, ενώ αντίστοιχα απουσιάζει από πολλούς ασθενείς με τεκμηριωμένη υπασβεστιαιμία. Αντίθετα η έκλυση του σημείου Trousseau με την πρόκληση ήπιας υποξίας (με την εφαρμογή και διάταση της περιχειρίδας του πιεσόμετρου στο βραχίονα για 3 λεπτά), φαίνεται να είναι πιο ειδική καθώς παρουσιάζεται στο 94% των ασθενών με υπασβεστιαιμία και μόλις στο 1% του φυσιολογικού πληθυσμού.[9]

3.2. Αίτια[14]

Η κατάταξη και ο διαχωρισμός των αιτίων της υπασβεστιαιμίας στηρίζονται στο συλλογισμό ότι η PTH είναι υπεύθυνη για την λεπτό προς λεπτό ρύθμιση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στον ορό. Με το σκεπτικό αυτό, η υπασβεστιαιμία αποτελεί εκδήλωση της αδυναμίας της PTH να διατηρήσει την ομοιόσταση του Ca^{2+}. Ελαττωμένη απάντηση της PTH μπορεί να υπάρξει: α) στο πλαίσιο συγγενούς ή επίκτητης πρωτοπαθούς διαταραχής των παραθυρεοειδών αδένων, β) εξαιτίας της αντίστασης των οργάνων-στόχου στη δράση της PTH (εξαιτίας έλλειψης βιταμίνης D ή στο πλαίσιο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού) και γ) σε περιπτώσεις που η ελάττωση του Ca^{2+} γίνεται με πολύ ταχύ ρυθμό, ώστε η δράση της PTH αδυνατεί να αντιρροπήσει τις απώλειες. Οι καταστάσεις αυτές συνοδεύονται αντίστοιχα, είτε από χαμηλές ή φυσιολογικές ή από υψηλές τιμές PTH. Με βάση τα παραπάνω, μία πρακτική ταξινόμηση των αιτίων της υπασβεστιαιμίας φαίνεται στον πίνακα 2.

Έλλειψη PTH (χαμηλή PTH)
Συγγενής υποπαραθυρεοειδισμός • Σύνδρομα DiGeorge και Kenney-Caffey (διαταραχή της ανάπτυξης του αδένα) • Σύνδρομα Kearns-Sayre και MELAS (μιτοχονδριακή δυσλειτουργία) • Διαταραχές σύνθεσης της PTH (αυτοσωματική και φυλοσύνδετη) • Διαταραχές του υποδοχέα του Ca^{2+} (CaSR) • Οικογενής αυτοάνοση καταστροφή παραθυρεοειδών (τύπου I) (με ταυτόχρονη προσβολή των επινεφριδίων)

Επίκτητος υποπαραθυρεοειδισμός • Μετεγχειρητικός (μετά από παραθυρεοειδεκτομή ή θυροειδεκτομή) • Μετακτινικός • Αιμοχρωμάτωση, νόσος Wilson (διήθηση του αδένα) *Υπομαγνησιαιμία*
Αναποτελεσματική δράση και αντίσταση στην PTH (υψηλή PTH)
Έλλειψη βιταμίνης D • Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (Διαταραχή της 1α-υδροξυλίωσης), 2παθής ΥΠΘ • Ελαττωμένη διαιτητική πρόσληψη και ανεπαρκής έκθεση στον ήλιο • Αντιεπιληπτικά φάρμακα • βιτ-D εξαρτώμενη ραχίτιδα τύπου I (Μετάλλαξη της 1α-υδροξυλάσης) • βιτ-D εξαρτώμενη ραχίτιδα τύπου II (Αντίσταση στη δράση της 1,25(OH) βιτ-D) *Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός (τύπου I, τύπου II)*
Ταχεία εγκατάσταση υπασβεστιαιμίας και αδυναμία αντιρρόπησης
Σύνδρομο οστικής πείνας *Ταχεία πρόκληση υπερφωσφαταιμίας* • Σύνδρομο λύσης όγκου • Ραβδομυόλυση *Οξεία παγκρεατίτιδα* *Μαζικές μεταγγίσεις αίματος-πλάσματος* *Σήψη* *Οστεοβλαστικές μεταστάσεις*
Φάρμακα
Ατιεπιληπτικά Διφωσφονικά Διουρητικά (εκτός υδροχλωροθειαζίδης)

***Πίνακας 2**: Αίτια υπασβεστιαιμίας. ΥΠΘ: υπερπαραθυρεοειδισμός*

3.2.1. Έλλειψη PTH (ελαττωμένη τιμή PTH)

Συγγενής υποπαραθυρεοειδισμός: Ο συγγενής υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να υφίσταται, είτε ως μεμονωμένη διαταραχή, είτε σε συνδυασμό με ελαττωματική ανάπτυξη του θύμου ή άλλες ενδοκρινικές διαταραχές (επινεφρίδια, θυρεοειδής ή ωοθήκες) και συνήθως εκδηλώνεται στα πρώτα έτη της ζωής. Υπάρχουν πολλά σύνδρομα (Πίνακας 2) που σχετίζονται με υπολειτουργία των παραθυρεοειδών και αφορούν, είτε στην ανάπτυξη του αδένα, είτε στη σύνθεση και την έκκριση της ορμόνης και μεταδίδονται στις επόμενες γενεές με ποικίλα κληρονομικά πρότυπα.

Διαταραχές στη λειτουργία του υποδοχέα του Ca^{2+} (CaSR) στους παραθυρεοειδείς και στους νεφρούς ευθύνονται για 3 σπάνιες υπασβεστιαιμικές διαταραχές που περιγράφονται με τον όρο «αυτοσωμική επικρατούσα υπασβεστιαιμική υπερασβεστιουρία». Ο υποδοχέας σ' αυτές τις περιπτώσεις αντιλαμβάνεται το Ca^{2+} του περιβάλλοντος ως αυξημένο και οδηγεί στην καταστολή της έκκρισης της PTH. Χρειάζεται προσοχή στην αναγνώριση του συνδρόμου, διότι η επιθετική θεραπεία με άλατα Ca^{2+} και ανάλογα βιταμίνης D, μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλου βαθμού υπερασβεστιουρία, με αποτέλεσμα την πρόκληση νεφρικής βλάβης από νεφρολιθίαση ή νεφρασβέστωση.

Ο υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να εκδηλωθεί επίσης στο πλαίσιο οικογενούς ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (επινεφρίδια, ωοθήκες, ανοσοποιητικό και παραθυρεοειδείς) αυτοάνοσης αιτιολογίας.

Επίκτητος υποπαραθυρεοειδισμός: Η επίκτητη διαταραχή της λειτουργίας των παραθυρεοειδών είναι συνήθως το αποτέλεσμα της χειρουργικής αφαίρεσης όλων των αδένων στο πλαίσιο της αντιμετώπισης του υπερπαραθυρεοειδισμού. Στο παρελθόν το συχνότερο αίτιο αποτελούσε η θυρεοειδεκτομή. Στην εποχή μας είναι συχνός ο παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός μετά από θυρεοειδεκτομή, εξαιτίας της ισχαιμίας των αδένων. Σπανιότερα αίτια αποτελούν η μετακτινική υπολειτουργία του αδένα μετά από λήψη ραδιενεργού ιωδίου, καθώς και η διήθησή του από σίδηρο ή χαλκό στην αιμοχρωμάτωση και στη νόσο Wilson αντίστοιχα.

Η υπομαγνησιαιμία αποτελεί συχνό αίτιο υπασβεστιαιμίας στους νοσηλευόμενους και στους βαριά πάσχοντες ασθενείς. Ο μηχανισμός πρόκλησης της υπασβεστιαιμίας αφορά στην ελάττωση της έκκρισης της PTH,

αλλά και στην αντίσταση των ιστών στη δράση της. Φαίνεται ότι η εξάντληση των ενδοκυττάριων αποθεμάτων Mg^{2+} οδηγεί σε ενεργειακή και μεταβολική δυσλειτουργία του παραθυρεοειδικού κυττάρου.

3.2.2. Αναποτελεσματική δράση και αντίσταση στην PTH (αυξημένη τιμή PTH)

Όταν η λειτουργία του αδένα είναι ακέραιη, τα χαμηλά επίπεδα Ca^{2+} διεγείρουν τους παραθυρεοειδείς με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής και έκκρισης PTH. Αυτή στη συνέχεια αυξάνει την κινητοποίηση Ca^{2+} από τα οστά, καθώς και την σωληναριακή επαναρρόφησή του και επιπλέον διεγείρει την ενεργοποίηση της 25(OH)D σε $1,25(OH)_2D$ και άρα την αύξηση της εντερικής απορρόφησης του Ca^{2+}. Σ' αυτή την περίπτωση τα επίπεδα της PTH είναι αυξημένα (2παθής υπερπαραθυρεοειδισμός). Όταν ο μηχανισμός αυτός δεν επαρκεί για την αποκατάσταση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} τότε αναπτύσσεται χρόνια υπασβεστιαιμία που ενίοτε μπορεί να είναι πολύ σοβαρή.

Έλλειψη ή αντίσταση στη βιταμίνη D: Όταν η $1,25(OH)_2D$ δεν επαρκεί, είτε εξαιτίας ανεπάρκειας της 25(OH)D, είτε στο πλαίσιο ανεπάρκειας της 1α-υδροξυλάσης, είτε εξαιτίας αδυναμίας σύνδεσης με τον υποδοχέα της VDR, τότε η εντερική απορρόφηση του Ca^{2+} είναι περιορισμένη, ενώ επιπρόσθετα αναπτύσσεται και αντίσταση των οστών στη δράση της PTH. Έτσι υπάρχει αδυναμία αποκατάστασης της συγκέντρωσης του Ca^{2+} με τους μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας όπου η υπερφωσφαταιμία και η αυξημένη συγκέντρωση του FGF-23 αναστέλλουν τη δράση της 1α-υδροξυλάσης και την ενεργοποίηση της 25(OH)D σε $1,25(OH)_2D$, με αποτέλεσμα την ελάττωση της απορρόφησης του Ca^{2+} από το πεπτικό.

Παρομοίως τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D εξαιτίας ανεπαρκούς πρόσληψης ή δυσαπορρόφησης οδηγούν σε ελαττωμένα επίπεδα $1,25(OH)_2D$, σε μειωμένη απορρόφηση του Ca^{2+} στο έντερο και επακόλουθο 2παθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η αύξηση της PTH στη συνέχεια διεγείρει την ενεργοποίηση της 25(OH)D σε $1,25(OH)_2D$, με αποτέλεσμα την αύξηση της απορρόφησης του Ca^{2+} στο έντερο. Τα αυξημένα επίπεδα της PTH όμως οδηγούν σε παράλληλη φωσφατουρία και υποφωσφαταιμία, η οποία βο-

ηθά στη διαφορική διάγνωση από τον 2παθή υπερπαραθυρεοειδισμό της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Η εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου Ι κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται στην αδρανοποίηση του γονιδίου της 1α-υδροξυλάσης, με αποτέλεσμα την αδυναμία ενεργοποίησης της 25(OH)D. Παρόλο που η υπασβεστιαιμία που προκαλείται στην περίπτωση αυτή είναι βαριά και συχνά συνυπάρχει τετανία, φυσιολογικές δόσεις καλσιτριόλης αρκούν για τη διόρθωση της διαταραχής. Αντίθετα, η εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου ΙΙ οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα VDR, με αποτέλεσμα την αδυναμία σύνδεσης με το μόριο της $1,25(OH)_2D$ και τελικά την ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της βιταμίνης. Σ' αυτή την περίπτωση τα επίπεδα της $1,25(OH)_2D$ είναι αυξημένα και απαιτούνται πολύ υψηλές δόσεις καλσιτριόλης προκειμένου να αντιμετωπιστεί η κατάσταση.

Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός: Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός αναφέρεται σε μία ομάδα κληρονομικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται, παρά την ακέραιη λειτουργία του αδένα, από αντίσταση των οργάνων-στόχου στη δράση της PTH. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η διαρκής διέγερση των παραθυρεοειδών από την ανθεκτική υπασβεστιαιμία και η αύξηση των επιπέδων της PTH. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι της διαταραχής. Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου Ι είναι ο συχνότερος και χαρακτηρίζεται από αντίσταση των οστών και των εγγύς νεφρικών σωληναρίων στη δράση της PTH (με αποτέλεσμα την υπασβεστιαιμία και την υπερφωσφαταιμία αντίστοιχα). Η εξωγενής χορήγηση PTH δεν προκαλεί την αναμενόμενη παραγωγή και αύξηση του cAMP στα ούρα. Το άπω σωληνάριο ωστόσο δεν φαίνεται να παρουσιάζει αντίσταση στην PTH με αποτέλεσμα η κλασματική απέκκριση του Ca^{2+} ούρων να μην επηρεάζεται. Έτσι, νεφρασβέστωση παρατηρείται σπανιότερα σε σχέση με τον πρωτοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό. Στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου ΙΙ η ανταπόκριση του cAMP των ούρων είναι φυσιολογική. Παρόλα όμως αυτά η φωσφατουρική δράση της PTH είναι και πάλι περιορισμένη. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι η διαταραχή μάλλον εντοπίζεται μετά την παραγωγή του cAMP.

3.2.3. Ταχεία εγκατάσταση υπασβεστιαιμίας και αδυναμία αντιρρόπησης

Πολλές οξείες καταστάσεις, όπως οι παρακάτω, χαρακτηρίζονται από

ταχεία πτώση των επιπέδων του Ca^{2+} του εξωκυτταρίου υγρού, είτε εξαιτίας της εναπόθεσής του στους διάφορους ιστούς, είτε εξαιτίας της ενδαγγειακής δέσμευσής του. Με εξαίρεση το σύνδρομο οστικής πείνας (όπου οι παραθυρεοειδείς έχουν αφαιρεθεί), τα επίπεδα της PTH αυξάνονται σε διαφορετικό κάθε φορά βαθμό, όμως αδυνατούν να διατηρήσουν την ομοιόστασή του.

Σύνδρομο οστικής πείνας: Μετά την αφαίρεση αδενώματος των παραθυρεοειδών, ιδιαίτερα στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ακολουθεί σοβαρή υπασβεστιαιμία που οφείλεται σε ταχεία εναπόθεσή του στα οστά. Η αντιμετώπιση της κατάστασης απαιτεί πολλές φορές την παρεντερική χορήγηση Ca^{2+} και καλσιτριόλης ή δραστικών ανάλογων βιταμίνης D. Μακροπρόθεσμα, για την αποκατάσταση του ελλείμματος Ca^{2+} των οστών, μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση καλσιτριόλης μαζί με Ca^{2+} από το στόμα για μήνες.

Ταχεία πρόκληση υπερφωσφαταιμίας: Σε καταστάσεις όπως το σύνδρομο λύσης όγκου και η βαριά ραβδομυόλυση, παρατηρείται ταχεία και μεγάλη αύξηση των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό εξαιτίας της κυτταρικής καταστροφής. Αυτός στη συνέχεια σχηματίζει συμπλέγματα με το εξωκυττάριο Ca^{2+} τα οποία εναποτίθενται στα οστά και σε μαλακά μόρια, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπασβεστιαιμίας.

Οξεία παγκρεατίτιδα: Η μαζική απελευθέρωση λιπάσης στην οξεία παγκρεατίτιδα οδηγεί σε διάσπαση του οπισθοπεριτοναϊκού λίπους και δέσμευση του Ca^{2+} από τα λιπαρά οξέα που παράγονται (σαπωνοποίηση), με αποτέλεσμα την πρόκληση υπασβεστιαιμίας. Επίσης, φαίνεται ότι στο φαινόμενο συμβάλλουν και η διαταραχή έκκρισης της PTH, η υπομαγνησιαιμία και η υπολευκωματιναιμία.

Μαζικές μεταγγίσεις αίματος-πλάσματος: Το μεταγγιζόμενο αίμα περιέχει κιτρικά ως αντιπηκτικό. Αυτά σχηματίζουν σύμπλοκα με το Ca^{2+} του ορού με αποτέλεσμα την πρόκληση σοβαρής υπασβεστιαιμίας ιδιαίτερα στην περίπτωση μαζικών μεταγγίσεων. Παρομοίως, η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων πλάσματος, όπως στην πλασμαφαίρεση, απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων Ca^{2+} και αποκατάστασή τους σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωματολογίας.

Σήψη: Συχνά οι ασθενείς με σήψη παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα Ca^{2+}. Αν και ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η καταστολή των παραθυρεοειδών αδένων από τις

κυτοκίνες, η ελάττωση των επιπέδων της 1,25(OH)D και η υπομαγνησιαιμία διαδραματίζουν κάποιο ρόλο.

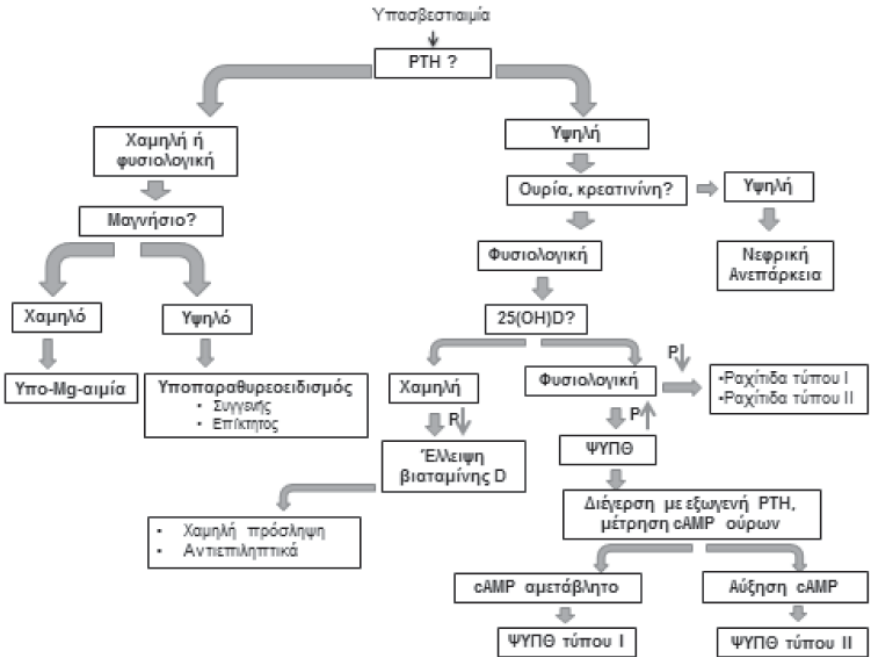
Οστεοβλαστικές μεταστάσεις: Ορισμένες φορές οι σθενείς με νεοπλάσματα (προστάτη, μαστού ή πνεύμονα) που προκαλούν εκτεταμένες οστεοβλαστικές μεταστάσεις παρουσιάζουν χαμηλό Ca^{2+} ορού, εξαιτίας της ταχείας εναπόθεσής του στις κακοήθεις οστεοβλαστικές εστίες.

Φάρμακα: Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα αυξάνουν την μετατροπή της 25(OH)D σε αδρανείς μεταβολίτες, όπως επίσης και την αντίσταση των ιστών σ' αυτή. Έτσι οδηγούν ουσιαστικά σε κατάσταση ανεπάρκειας, η οποία είναι τόσο βαρύτερη, όσο πιο οριακά είναι τα αρχικά επίπεδα της 25(OH)D. Τα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν διαταραχές στο ηλεκτρικό δυναμικό του σωληναριακού αυλού με αποτέλεσμα την ελάττωση της επαναρρόφησης του Ca^{2+} και την ασβεστιουρία. Τα διφωσφονικά είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα και μειώνουν την οστική εναλλαγή. Με τον τρόπο αυτό ελαττώνουν την ποσότητα του Ca^{2+} που απελευθερώνεται από τα οστά στον εξωκυττάριο χώρο και στους ασθενείς με προϋπάρχουσα έλλειψη βιταμίνης D μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή υπασβεστιαιμία.

3.3. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση[9,14]

Η μέτρηση της αλβουμίνης και η διόρθωση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} οι οποίες θα επιβεβαιώσουν ότι πρόκειται για αληθή υπασβεστιαιμία, αποτελούν το αρχικό διαγνωστικό βήμα. Επίσης, η μέτρηση του pH μπορεί να βοηθήσει στην αποκάλυψη οξεοβασικής διαταραχής, στην περίπτωση που υπάρχει υποψία μεμονωμένης ελάττωσης του ιονισμένου κλάσματος του Ca^{2+}, εξαιτίας της παρουσίας αλκάλωσης. Στη συνέχεια, η λήψη ιατρικού ιστορικού θα πρέπει να εστιάσει στη χρονιότητα της κατάστασης, στα συνοδά νοσήματα (χειρουργικές επέμβασεις στον τράχηλο, αντιεπιληπτική αγωγή, χρόνια νεφρική νόσος, νοσήματα πεπτικού που συνοδεύονται από δυσαπορρόφηση) και στην παρουσία σημειολογίας που παραπέμπει σε κληρονομικά νοσήματα. Οι διατροφικές συνήθειες και η κατάχρηση αλκοόλ θα θέσουν την υποψία της χαμηλής πρόσληψης βιταμίνης D και υπομαγνησιαιμίας αντίστοιχα. Ο εργαστηριακός έλεγχος (Εικόνα 2) θα πρέπει να περιλαμβάνει αρχικά τη μέτρηση της PTH, η χαμηλή τιμή της οποίας υπο-

δηλώνει πρωτοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό. Εξαίρεση αποτελεί η υπομαγνησιαιμία, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από χαμηλή ή φυσιολογική τιμή PTH παρά την ύπαρξη της υπασβεστιαιμίας. Αυξημένες τιμές PTH παρατηρούνται: α) σε χρόνια νεφρική νόσο, β) έλλειψη 25(OH)D ή αντίσταση στη δράση της $1,25(OH)_2D$ και γ) στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό. Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και η παράλληλη μέτρηση της βιταμίνης D και του φωσφόρου θα οδηγήσει στη διάκριση μεταξύ τους. Η παρουσία υπερφωσφαταιμίας χωρίς να υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια σημαίνει ουσιαστικά έλλειψη PTH ή αντίσταση σ' αυτή (δηλαδή υποπαραθειρεοειδισμό ή ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό). Μετά τη διάγνωση του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού, η μέτρηση του cAMP των ούρων μετά από διέγερση με εξωγενή χορήγηση PTH θα οδηγήσει τελικά στη διάγνωση του τύπου του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού. Αντίθετα η έλλειψη ή η αντίσταση στη δράση της βιταμίνης D συνοδεύεται από χαμηλή συγκέντρωση φωσφόρου πλάσματος εξαιτίας της φωσφατουρικής δράσης της PTH.



***Εικόνα 2**: Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης της υπασβεστιαιμίας (δες κείμενο) (ΨΥΠΘ=ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, P=φωσφόρος, cAMP=κυκλικό AMP)*

3.4. Αντιμετώπιση[9,15]

Η αντιμετώπιση της υπασβεστιαιμίας εξαρτάται από τη βαρύτητά της, από την ταχύτητα εγκατάστασής της και από την υποκείμενη αιτία. Ο ασυμπτωματικός ασθενής με ήπια ελάττωση του Ca^{2+} ορού (7,5-8,5 mg/dl) μπορεί να αντιμετωπιστεί με συμπληρώματα Ca^{2+} από το στόμα (500-1000 mg στοιχειακού Ca^{2+} κάθε 6 ώρες). Αντίθετα, σε βαριά υπασβεστιαιμία (<7,5 mg/dl) ή όταν υπάρχει συμπτωματολογία τετανίας, επιβάλλεται η επιθετική αντιμετώπιση της κατάστασης με ενδοφλέβια χορήγηση Ca^{2+}. Επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις η μεμονωμένη χορήγηση Ca^{2+} έχει προσωρινά μόνο αποτελέσματα, συνήθως απαιτείται και παράλληλη χορήγηση βιταμίνης D.

Συχνά η υπασβεστιαιμία συνοδεύεται και από άλλες ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές. Έτσι, όπως προαναφέρθηκε, ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει το Mg^{2+} και φωσφόρο ορού, τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη) και το pH. Η υπομαγνησιαιμία θα πρέπει να θεραπεύεται. Όταν συνυπάρχει μεταβολική οξέωση, η υπασβεσταιμία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατά προτεραιότητα (πριν από την οξέωση), διότι η διόρθωση της οξέωσης προκαλεί περαιτέρω ελάττωση του ιονισμένου κλάσματος Ca^{2+} με αποτέλεσμα την πιθανή πρόκληση τετανίας ή αρρυθμιών. Επιπλέον, σε περίπτωση χορήγησης διαττανθρακικών, η χορήγηση του Ca^{2+} θα πρέπει να γίνεται από ξεχωριστή φλεβική γραμμή, καθώς η παράλληλη χορήγησή τους μπορεί να οδηγήσει σε καθίζηση ανθρακικού ασβεστίου. Επειδή το Ca^{2+} μπορεί να επιδεινώσει την τοξικότητα της δακτυλίτιδας, η χορήγησή του σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται υπό στενή παρακολούθηση.

Η αντιμετώπιση των ασθενών που παρουσιάζουν οποιαδήποτε συμπτωματολογία θα πρέπει να είναι άμεση. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα με τιμές ιονισμένου Ca^{2+}<2,8 mg/dl ή ολικού Ca^{2+}<7 mg/dl. Γενικά η χορήγηση 15 mg/kgΣΒ στοιχειακού Ca^{2+} σε χρονικό διάστημα 4-6 ωρών, αυξάνει το ολικό Ca^{2+} ορού κατά 2-3 mg/dl. Αυτό σημαίνει ότι η χορήγηση 1 g στοιχειακού Ca^{2+} σε ασθενή 70 kg και Ca^{2+} ορού 6 mg/dl θα αυξήσει τη συγκέντρωσή του στα 8 mg/dl περίπου. Το γλυκονικό Ca^{2+} είναι το πιο διαδεδομένο από τα σκευάσματα Ca^{2+} που υπάρχουν. Σε επείγουσες καταστάσεις, μία φύσιγγα (amp) γλυκονικού Ca^{2+} 10 ml περιεκτικότητας 10% (94 mg στοιχειακού Ca^{2+}) διαλυμένη σε 100 ml

φυσιολογικού ορού (N/S) ή διαλύματος 5% δεξτρόζης (DW 5%), μπορεί να χορηγηθεί αργά (>5 min) ενδοφλεβίως. Μετά τη δόση εφόδου, όταν κρίνεται απαραίτητο μπορεί να ακολουθήσει η στάγδην έγχυση σε 24ωρη βάση. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση πυκνών διαλυμάτων (>200 mg/dl) Ca^{2+}, διότι είναι ερεθιστικό για τις φλέβες. Ένα L διαλύματος DW 5% ή N/S με 10 amp γλυκονικού Ca^{2+} (100 ml) μπορεί να χορηγηθεί αργά με ρυθμό 50 ml/ώρα (περίπου 45 mg στοιχειακού Ca^{2+} την ώρα) τιτλοποιώντας το ρυθμό κατά τις ανάγκες, με στόχο την αποκατάσταση των χαμηλότερων φυσιολογικών επιπέδων, σε διάστημα 8-18 ωρών, ανάλογα με την αρχική τιμή. Σε βαρύτερες περιπτώσεις, το παραπάνω διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί σε 4-6 ώρες.

Το χλωριούχο Ca^{2+} ($CaCl_2$) (10%) παρέχει πολύ περισσότερο Ca^{2+} (272 mg ανά φύσιγγα). Παρόλο που οδηγεί σε ταχύτερη αύξηση των επιπέδων του Ca^{2+} ορού, γεγονός που μπορεί να φανεί χρήσιμο σε επείγουσες καταστάσεις, είναι πιο ερεθιστικό για τις φλέβες. Έτσι, πολλές φορές η παρατεταμένη χορήγησή του μπορεί να καταστεί προβληματική. Ιδιαίτερα στην περίπτωση της υπασβεστιαιμίας στο σύνδρομο οστικής πείνας μετά από παραθυρεοειδεκτομή, επειδή οι πάσχοντες νεφροί δεν μπορούν να αυξήσουν την παραγωγή της 1,25(OH)D, η εντερική απορρόφηση του Ca^{2+} παραμένει χαμηλή. Έτσι συχνά απαιτείται παράλληλη ενδοφλέβια χορήγηση καλσιτριόλης ή δραστικών αναλόγων της σε δοσολογία ακόμη και 1-2 μg ημερησίως.

Μετά την υποχώρηση της οξείας συμπτωματολογίας, πολλές φορές είναι απαραίτητη η χρόνια χορήγηση Ca^{2+} από το στόμα, σε συνδυασμό με καλσιτριόλη ή δραστικά ανάλογα βιταμίνης D. Το Ca^{2+} είναι διαθέσιμο με τη μορφή ανθρακικών, κιτρικών, οξικών, γαλακτικών και φωσφορικών αλάτων. Αυτά διαφέρουν μεταξύ τους κυρίως όσον αφορά στην περιεκτικότητα σε στοιχειακό Ca^{2+} και στη βιοδιαθεσιμότητά τους. Η έναρξη γίνεται συνήθως με 1000 mg Ca^{2+} 2-4 φορές ημερησίως και τιτλοποιείται ανάλογα με τις εκάστοτε απαιτήσεις. Τα κιτρικά άλατα του Ca^{2+} θα πρέπει να αποφεύγονται στους ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα σκευάσματα που περιέχουν αργίλιο, διότι ενισχύουν την απορρόφησή του. Αντίστοιχα, τα φωσφορικά άλατα θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς μπορεί να προκαλέσουν υπερφωσφαταιμία και μεταστατικές ασβεστώσεις ιδιαίτερα στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Σε κάθε περίπτωση χρόνιας χορήγησης Ca^{2+} και ιδιαίτερα στους ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό, προσοχή θα

πρέπει να δίδεται στην ανάπτυξη υπερασβεστιουρίας, με αποτέλεσμα την πρόκληση νεφρικής βλάβης από νεφρολιθίαση ή νεφρασβέστωση. Στόχο λοιπόν θα πρέπει να αποτελεί η αποκατάσταση των χαμηλότερων επιπέδων Ca^{2+} μέσα στο εύρος των φυσιολογικών τιμών. Η χρήση θειαζιδικών διουρητικών σε δοσολογία 0,25-0,5 mg/kgΣΒ μπορεί να φανεί χρήσιμη στην ελάττωση της υπερασβεστιουρίας.

Σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια $1,25(OH)_2D$, όπως ο υποπαραθυρεοειδισμός και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η χορήγηση καλσιτριόλης ή αλφακαλσιδόλης (0,5-1 μg ημερησίως) είναι αρκετή και δρα ταχέως καθώς δεν χρειάζεται περαιτέρω ενεργοποίηση. Οι περιπτώσεις που οφείλονται σε ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη και έλλειψη 25(OH) D, μπορεί εύκολα να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση εργοκαλσιφερόλης ή χοληκαλσιφερόλης 400-1200UI/ημέρα. Στα σύνδρομα δυσαπορρόφησης μπορεί να απαιτηθούν πολύ υψηλότερες δόσεις (>10.000 UI/ημέρα). Ωστόσο, η δράση της καθυστερεί επειδή απαιτείται περαιτέρω ενεργοποίηση από την 1α-υδροξυλάση. Ευνόητο είναι ότι σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια της 1α-υδροξυλίωσης, όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η χοληκαλσιφερόλη δεν είναι δραστική και συνήθως απαιτείται η χορήγηση καλσιτριόλης ή δραστικών αναλόγων της βιταμίνης D.

4. Επείγουσα υπερασβεστιαιμία

4.1. Κλινική εικόνα[16,17]

Η κλινικές εκδηλώσεις της υπερασβεστιαιμίας προκαλούνται από την αύξηση του ιονισμένου Ca^{2+} στον ορό. Η αύξηση αυτή παρατηρείται όταν ο ρυθμός εισόδου του Ca^{2+} στο εξωκυττάριο υγρό υπερβαίνει το ρυθμό εναπόθεσής του στα οστά και της απομάκρυνσής του από τους νεφρούς με τα ούρα. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το βαθμό της υπερασβεστιαιμίας και από την ταχύτητα εγκατάστασής της. Αν και η ήπια υπερασβεστιαιμία (10,5-12 mg/dl) είναι συνήθως ασυμπτωματική, η μέτρια (12-14 mg/dl) και η βαριά (>14 mg/dl) μορφή συνοδεύονται από ποικίλες λειτουργικές διαταραχές, οι οποίες συχνά αναφέρονται ως «υπερασβεστιαιμικό σύνδρομο» και αντανακλούν στην ουσία το εύρος των λειτουργιών στις οποίες εμπλέκεται το Ca^{2+} (Πίνακας 3). Παρόλα αυτά, οι κύριες και σημαντικότερες επιδράσεις στη σοβαρή και επείγουσα υπερασβεστιαιμία αφορούν στη

νευρομυϊκή διεγερσιμότητα. Έτσι, οι νευρολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αδυναμία, υπνηλία, κατάθλιψη και ζάλη που σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα. Αντίστοιχα από τους μύες παρατηρείται ελάττωση αντανακλαστικών και μυϊκή αδυναμία.

Όσον αφορά στους νεφρούς, αυτοί παρουσιάζουν ελαττωμένη συμπυκνωτική ικανότητα με αποτέλεσμα την πολυουρία, ενώ σε βαρύτερες περιπτώσεις δεν είναι σπάνια η οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Μάλιστα, η συρρίκνωση του ενδαγγειακού όγκου οδηγεί σε κατακράτηση Na^+, γεγονός που μειώνει περαιτέρω την αποβολή του Ca^{2+}, καθώς αυξάνει την επαναρρόφησή του στο εγγύς σωληνάριο. Η χρόνια υπερασβεστιουρία μπορεί να οδηγήσει μακροπρόθεσμα σε νεφρολιθίαση ή νεφρασβέστωση.

Η δυσκοιλιότητα, η ανορεξία και οι έμετοι αποτελούν χαρακτηριστικές εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό, ενώ η αφυδάτωση από τους εμέτους που συνοδεύουν την κατάσταση συμβάλλει στην πρόκληση της νεφρικής βλάβης. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη διαφορική διάγνωση των εμέτων, καθώς αυτοί ενδέχεται να οφείλονται σε οξεία παγκρεατίτιδα που οφείλεται στην υπερασβεστιαιμία. Η υπερέκκριση γαστρικού υγρού ως αποτέλεσμα της υπερασβεστιαιμίας μπορεί να αποτελέσει την αιτία πεπτικού έλκους.

Στην καρδιά, αντίθετα από την υπασβεστιαιμία, το αυξημένο Ca^{2+} ορού προκαλεί βράχυνση του QT και αυξημένη ευαισθησία στη δακτυλίτιδα. Επίσης, η υπερασβεστιαιμία συνοδεύεται πολλές φορές από υπέρταση, η παθογένεια της οποίας δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη.

Νευρικό σύστημα
• Αδυναμία, ζάλη • Υπνηλία, κατάθλιψη, σύγχυση, κώμα
Μύες
• Ελάττωση τενόντιων αντανακλαστικών • Αδυναμία
Νεφροί
• Υποσθενουρία, πολυουρία, πολιδιψία • Νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση, νεφρική ανεπάρκεια
Γαστρεντερικό
• Δυσκοιλιότητα, ανορεξία, ναυτία, έμετοι • Γαστρική υπερέκκριση, πεπτικό έλκος • Οξεία παγκρεατίτιδα

Καρδιαγγειακό
• Βράχυνση QT, αρρυθμίες • Αυξημένη ευαισθησία στη δακτυλίτιδα • Υπέρταση
Άλλα
• Επιπεφυκίτιδα • Εξωσκελετικές ασβεστώσεις

Πίνακας 3*: Κλινικές εκδηλώσεις υπερασβεστιαιμίας*

4.2. Αίτια[14,17]

Αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} μπορεί να προκληθεί, είτε από αυξημένη οστική απορρόφηση, είτε εξαιτίας της αυξημένης εντερικής απορρόφησης ή συνδυασμού και των δύο. Για παράδειγμα ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΥΠΘ) προκαλεί οστική απορρόφηση και αύξηση της επαναρρόφησης του Ca^{2+} στο νεφρικό σωληνάριο, όμως διεγείρει επιπλέον και την 1α-υδροξυλάση στο νεφρικό σωληνάριο με αποτέλεσμα την παραγωγή καλσιτριόλης και την αύξηση της εντερικής απορρόφησης του Ca^{2+}. Ο πρωτοπαθής ΥΠΘ και οι κακοήθειες αποτελούν τις συχνότερες αιτίες υπερασβεστιαιμίας καθώς ευθύνονται για περισσότερες από τις 90% των περιπτώσεων. Ακολουθούν διάφορα άλλα σπανιότερα αίτια (Πίνακας 4).

Υψηλή PTH	
• Πρωτοπαθής υπεραπαραθυρεοειδισμός • Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδιμός • Λίθιο	Αυτόνομη έκκριση PTH Αυτόνομη έκκριση PTH Αυξημένη έκκριση PTH, πιθανή τροποποίηση του set point
Χαμηλή PTH	
Κακοήθειες-παρανεοπλασματική υπερασβεστιαιμία	Έκκριση PTHrP και οστεολυτικών, κυτοκινών (IL-1, IL-6, TNF, προσταγλανδίνες) και καλσιτριόλης

Μηχανικά αίτια: • Ακινητοποίηση	 Απελευθέρωση Ca^{2+} από τα οστά εξαιτίας της ακινητοποίησης
Θυρεοτοξίκωση	Αύξηση της οστικής εναλλάγής
Υπερβιταμίνωση D: • Ιατρογενής • Σαρκοείδωση & άλλες κοκκιωματώδεις νόσοι	Αυξημένη εντερική απορρόφηση Ca^{2+} και οστική απορρόφηση Δραστηριότητα 1α-υδροξυλάσης στα κοκκιώματα, υπερπαραγωγή καλσιτριόλης
Άλλα: • Θειαζίδες • Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος • Επινεφιδιακή ανεπάρκεια • Υπερβιταμίνωση Α	 Ελάττωση ασβεστιουρίας Αυξημένη πρόσληψη Ca^{2+} Έλλειψη γλυκοκορτικοειδών Οστική απορρόφηση

Πίνακας 4*: Αίτια υπερασβεστιαιμίας. Στη δεύτερη στήλη αναφέρεται ο πιθανός μηχανισμός παθογένειας*

Οι κύριες αιτίες μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο γενικές κατηγορίες ανάλογα με τα επίπεδα της PTH. Η υπερασβεστιαιμία σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα PTH υποδηλώνει την ύπαρξη νόσου των παραθυρεοειδών. Ο πρωτοπαθής ΥΠΘ αποτελεί το συχνότερο αίτιο υπερασβεστιαιμίας στους περιπατητικούς ασθενείς και οφείλεται στη συντριπτική πλειοψηφία σε αδένωμα των παραθυρεοειδών. Σπανιότερα εμφανίζεται στα πλαίσια καρκίνου του αδένα ή πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (ΜΕΝ). Η κατάσταση χαρακτηρίζεται από χρόνια υπερασβεστιαιμία ποικίλης βαρύτητας, η οποία ορισμένες φορές μπορεί να επιδεινωθεί ξαφνικά, οδηγώντας σε υπερασβεστιαιμική κρίση ([Ca^{2+}] μέχρι και >20 mg/dl) που μπορεί να έχει μοιραίες επιπτώσεις. Ο τριτοπαθής ΥΠΘ αποτελεί την ανάπτυξη αδενώματος σε έδαφος χρόνιου ανεξέλεγκτου 2παθούς ΥΠΘ και συχνά ευθύνεται για την ανάπτυξη ανθεκτικής υπερασβεστιαιμίας στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Το λίθιο (Li) φαίνεται να στρέφει την καμπύλη ανταπόκρισης της PTH στο Ca^{2+} προς τα δεξιά. Δηλαδή υψηλότερα επίπεδα Ca^{2+} απαιτούνται για να καταστείλουν την έκκριση της PTH. Η επίδραση αυτή οδηγεί

σε υψηλή συγκέντρωση Ca^{2+} σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα PTH. Η κατάσταση είναι αναστρέψιμη και τα επίπεδα του Ca^{2+} επανέρχονται μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Αν η PTH πλάσματος είναι κατασταλμένη τότε τίθεται η υπόνοια κάποιας κακοήθειας, καθώς τα νεοπλάσματα αποτελούν επίσης πολύ συχνό αίτιο υπερασβεστιαιμίας, ιδιαίτερα στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Σε αντίθεση με το παρελθόν, όπου θεωρούνταν ότι η αύξηση των επιπέδων του Ca^{2+} σ' αυτούς τους ασθενείς οφείλεται στην απελευθέρωσή του από μεταστατικές οστεολυτικές εστίες,[18] είναι πλέον σαφές ότι στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται στην επίδραση χυμικών διαμεσολαβητών. Μάλιστα, πολλές φορές δεν διαπιστώνονται οστικές μεταστάσεις. Έτσι, η έκκριση πεπτιδίου σχετιζόμενου με την PTH (PTHrP) και η επακόλουθη οστική απορρόφηση φαίνεται ότι είναι υπεύθυνη στις περισσότερες περιπτώσεις των συμπαγών όγκων που προκαλούν υπερασβεστιαιμία. Στους αιματολογικούς όγκους, όπως η λευχαιμία, το λέμφωμα και το πολλαπλό μυέλωμα η παραγωγή μιας σειράς οστεολυτικών κυτοκινών όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF φαίνεται ότι αποτελεί τον υπεύθυνο παθογενετικό μηχανισμό. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις λεμφωμάτων μπορεί να υπάρχει αυξημένη παραγωγή καλσιτριόλης από τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα. Στις κατηγορίες αυτές των ασθενών με νεοπλασία, η υπερασβεστιαιμία είναι συχνά σοβαρή και δύσκολη στην αντιμετώπιση.

Όταν δεν διαπιστώνεται κακοήθεια, όπως και όταν τα επίπεδα της PTH δεν είναι αυξημένα, η μέτρηση των επιπέδων της 1,25(OH)D (καλσιτριόλης) ή της 25(OH)D θα κατευθύνει την συνέχεια της διαγνωστικής προσέγγισης. Τα υψηλά επίπεδα 25(OH)D σημαίνουν υπερβιταμίνωση D, η οποία τις περισσότερες φορές είναι ιατρογενής. Αν και αναφέρεται ότι απαιτούνται τεράστιες δόσεις βιταμίνης D (>40.000 U/ημέρα) προκειμένου να προκληθεί υπερβιταμίνωση, το μέγιστο όριο ασφαλείας τοποθετείται στις 2.000 U/ημέρα. Η τεκμηρίωσή της απαιτεί μέτρηση επιπέδων >100 ng/ml. Αν και η διακοπή της βιταμίνης σε συνδυασμό με τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης Ca^{2+} είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της κατάστασης, οι επιδράσεις μπορεί να διαρκέσουν για εβδομάδες. Αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίνονται στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (υδροκορτιζόνη 100 mg/ημέρα) για μερικές ημέρες. Η μέτρηση υψηλών επιπέδων $1,25(OH)_2D$ (καλσιτριόλης) υποδηλώνει, είτε αυξημένη πρόσληψη της βιταμίνης ή την αυξημένη εξωνεφρική παραγωγή της στο πλαίσιο κοκκιωματώδους νοσή-

ματος όπως η σαρκοείδωση, το λέμφωμα κ.ά. Πράγματι έχει δειχτεί ότι τα μακροφάγα στα κοκκιώματα αναπτύσσουν δραστηριότητα 1α-υδροξυλάσης. Και στην περίπτωση του κοκκιωματώδους νοσήματος η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να φανεί αποτελεσματική στη μείωση της δραστηριότητας της 1α-υδροξυλάσης, αλλά και στην ελάττωση της ανταπόκρισης των οργάνων-στόχου στην επίδραση της $1,25(OH)_2D$.

Οι θειαζίδες χαρακτηρίζονται από ελάττωση της ασβεστιουρίας και μπορεί να προκαλέσουν υπερασβεστιαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη οστική εναλλαγή. Αυτή υποχωρεί συνήθως σε διάστημα ημερών από τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να συνοδεύεται από ήπια υπερασβεστιαιμία, εξαιτίας της αυξημένης οστικής εναλλαγής. Η παρατεταμένη ακινητοποίηση, ιδιαίτερα εξαιτίας βλάβης του νωτιαίου μυελού, σπάνια μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα Ca^{2+}. Η υπερβιταμίνωση Α αποτελεί σπάνιο αίτιο υπερασβεστιαιμίας καθώς απαιτείται η πρόσληψη πολύ υψηλών δόσεων (10-20 φορές περισσότερη από την μέση ημερήσια ανάγκη). Η αύξηση του Ca^{2+} είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης οστικής απορρόφησης. Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος οφείλεται στην υπερβολική πρόσληψη Ca^{2+} και αντιόξινων. Είναι σπάνιο στην εποχή μας εξαιτίας των πιο σύγχρονων φαρμάκων αντιμετώπισης του πεπτικού έλκους, όπως των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

4.3. Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας ποικίλλει και εξαρτάται κυρίως από την βαρύτητά της και από την υποκείμενη διαταραχή. Η ήπια αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} ορού (<12 mg/dl) συνήθως αντιμετωπίζεται με ενυδάτωση και θεραπεία της υποκείμενης αιτίας. Η μετρίου βαθμού υπερασβεστιαιμία (12-14 mg/dl), ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από συμπτώματα, καθώς και η βαριές περιπτώσεις (>14 mg/dl), πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά με συνδυασμένα μέτρα (αποκατάσταση όγκου υγρών, ενίσχυση της νεφρικής απέκκρισης του Ca^{2+}, ελάττωση της οστικής απορρόφησης) μέχρι την ύφεση της συμπτωματολογίας. Στη συνέχεια, η θεραπεία θα πρέπει να στρέφεται και πάλι στην υποκείμενη αιτία. Η αναγνώριση του υπεύθυνου παθογενετικού μηχανισμού έχει μεγάλη σημασία για τον περαιτέρω σχεδιασμό της θεραπείας. Για παράδειγμα, η παρανεοπλασματική υπερα-

σβεστιαιμία, οφείλεται κυρίως στην αυξημένη οστική απορρόφηση και ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης του Ca^{2+} δεν έχει ιδιαίτερα αποτελέσματα. Αντίθετα οι ασθενείς με υπερβιταμίνωση D που παρουσιάζουν αυξημένη εντερική απορρόφηση Ca^{2+} μπορεί να ωφεληθούν σημαντικά από τον διαιτητικό περιορισμό του.[14,15]

Ενυδάτωση: Η ενυδάτωση και αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου υγρών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας. Οι περισσότεροι ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαιμία παρουσιάζουν έλλειμμα υγρών εξαιτίας των εμέτων και της πολυουρίας. Επιπρόσθετα, επακόλουθη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης οδηγεί σε αύξηση της επαναρρόφησης Na^{+} και Ca^{2+} στο εγγύς σωληνάριο, με αποτέλεσμα την περαιτέρω ελάττωση της απέκκρισης του Ca^{2+}. Η ενυδάτωση θα πρέπει να αρχίζει με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού (N/S) σε ρυθμό 300-500 ml/ώρα τις πρώτες ώρες, μέχρι να αποκατασταθεί (τουλάχιστον σε μερικό βαθμό) το έλλειμμα υγρών. Τουλάχιστον 3-4 L υγρών θα πρέπει να χορηγούνται το πρώτο 24ωρο, ώστε να εξασφαλίσουν ένα θετικό ισοζύγιο κατά 2 L τουλάχιστον. Σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα όταν αυτοί παρουσιάζουν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, μπορεί να συνυπάρχει υπερνατριαιμία εξαιτίας της ελαττωμένης πρόσληψης υγρών. Σ' αυτές τις περιπτώσεις ενδεχομένως να καταστεί αναγκαία η χορήγηση υπότονων διαλυμάτων. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την έγχυση μεγάλων όγκων υγρών στους ηλικιωμένους και στους ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια. Αν αυτοί εκδηλώσουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και στην περίπτωση που απαιτείται ταχύτερη ελάττωση του Ca^{2+} ορού, είναι απαραίτητη η χορήγηση φουροσεμίδης 40-160 mg/ημέρα σε διαιρημένες δόσεις. Έχει μεγάλη σημασία τα διουρητικά να χορηγούνται μετά την αποκατάσταση του όγκου υγρών, διότι διαφορετικά οδηγούν σε υπογκαιμία και αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης Ca^{2+}. Ο συνδυασμός της χορήγησης διουρητικών μπορεί να αυξήσει ακόμη περισσότερο την ασβεστιουρία φτάνοντάς τη στα 500 mg/24ωρο στους περισσότερους ασθενείς. Τα μέτρα αυτά μπορεί να ελαττώσουν τη συγκέντρωση του Ca^{2+} ορού κατά 1-3 mg στο πρώτο 24ωρο. Τα θειαζιδικά διουρητικά αντενδείκνυνται. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία αποτελούν επιπλοκές της επιθετικής ενυδάτωσης και των διουρητικών και για την αντιμετώπισή τους απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών και εμπλουτισμός των ενδοφλέβιων διαλυμάτων με K^{+} και Mg^{2+} αντίστοιχα.[15]

Διφωσφονικά *(15,19)*: Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα του πυροφωσφορικού που είναι ανθεκτικά στις φωσφατάσες του οργανισμού. Η δέσμευσή τους από τον υδροξυαπατίτη και η εναπόθεσή τους στο μέτωπο οστεοποίησης οδηγούν στην αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και απορρόφησης του οστού. Είναι πολύ αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας, ιδιαίτερα αυτής που οφείλεται στην αυξημένη οστική απορρόφηση. Ενώ ο χρόνος ημιζωής τους στο πλάσμα είναι μόλις 1 ώρα, τα διφωσφονικά παραμένουν στα οστά για περισσότερα από 10 έτη. Η μέγιστη δράση τους εμφανίζεται σε 2-4 ημέρες και διαρκεί, ανάλογα με την δραστική ουσία, από 4-40 ημέρες περίπου (στις διάφορες σειρές ασθενών). Υπάρχουν πολλά σκευάσματα διφωσφονικών. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι τα παρακάτω:

Παμιδρονάτη: Υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της παμιδρονάτης στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας κάθε αιτιολογίας. Χορηγείται ενδοφλεβίως, διαλυμένη σε φυσιολογικό ορό, μέσα σε χρονικό διάστημα 4-24 ωρών. Η δόση των 90 mg παρουσιάζει τη μέγιστη υπασβεστιαιμική δράση. Όμως στην κλινική πράξη, συνήθως η δοσολογία καθορίζεται από το βαθμό της υπερασβεστιαιμίας. Έτσι χορηγούνται 60 mg παμιδρονάτης όταν το Ca^{2+} ορού είναι μέχρι 13,5 mg/dl και 90 mg σε βαρύτερες περιπτώσεις. Η πτώση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} αρχίζει σε 1-2 ημέρες και διαρκεί μέχρι 18 ημέρες. Η δόση της μπορεί να επαναληφθεί μετά από μία εβδομάδα τουλάχιστον.

Ζολεδρονικό οξύ: Η χορήγηση 4 mg ζολεδρονικού οξέος είναι πιο δραστική από τα 90 mg παμιδρονάτης και ως εκ τούτου θεωρείται από πολλούς το διφωσφονικό εκλογής στις περιπτώσεις κακοήθειας. Επιπλέον, η χορήγησή του γίνεται μέσα σε 15 λεπτά της ώρας και η υπασβεστιαιμική του δράση διαρκεί 32-43 ημέρες.

Ιβανδρονάτη: Η ιβανδρονάτη, χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 2 ωρών, σε δόσεις 2-4 mg. Είναι αποτελεσματική όσο και η παμιδρονάτη και ελαττώνει τη συγκέντρωση του Ca^{2+} ορού για 14 ημέρες κατά μέσο όρο.

Άλλα διφωσφονικά: Η ετιδρονάτη και η κλοδρονάτη είναι διφωσφονικά $1^{ης}$ γενιάς. Η αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με τα νεότερα διφωσφονικά είναι περιορισμένη και ως εκ τούτου δεν χρησιμοποιούνται τόσο συχνά.

Οι συχνότερες παρενέργειες της ενδοφλέβιας χορήγησης των διφωσφονικών περιλαμβάνουν συμπτωματολογία γριπώδους συνδρομής, ενώ

σπανιότερα αναφέρονται ραγοειδίτιδα, υπασβεστιαιμία, υποφωσφαταιμία, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο και οστεονέκρωση της γνάθου. Γενικά, θα πρέπει να αποφεύγονται στους ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης χαμηλότερο από 30 ml/min.

Καλσιτονίνη: Η καλσιτονίνη αναστέλλει την οστεοκλαστική απορρόφηση του οστού και φαίνεται ότι ευνοεί την νεφρική απέκκριση του Ca^{2+}. Η υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση καλσιτονίνης 4-8 U/kgΣΒ κάθε 6-12 ώρες, παρουσιάζει σχετικά ταχεία δράση (μέσα σε ώρες) χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες. Δυστυχώς όμως μόνο το 60% των ασθενών φαίνεται να ανταποκρίνεται, οι περισσότεροι από τους οποίους αναπτύσσουν γρήγορα ταχυφυλαξία. Η καλσιτονίνη έχει αθροιστική δράση με τα διφωσφονικά.[20]

Κορτικοειδή: Τα γλυκοκορτικοειδή ελαττώνουν το Ca^{2+} ορού αναστέλλοντας την έκκριση των κυτοκινών και την εντερική του απορρόφηση. Επίσης, παρουσιάζουν άμεση κυτταροτοξική δράση σε συγκεκριμένα νεοπλασματικά κύτταρα όπως τα πλασματοκύτταρα του μυελώματος. Είναι αποτελεσματικά στην υπερασβεστιαιμία που συνοδεύει το πολλαπλό μυέλωμα και άλλες αιματολογικές κακοήθειες, στη σαρκοείδωση και στην υπερβιταμίνωση D. Η αρχική δοσολογία είναι 20-50 mg από το στόμα, 2 φορές ημερησίως. Η δράση τους καθυστερεί τουλάχιστον 5-7 ημέρες.

Αιμοκάθαρση: Η αιμοκάθαρση, με διάλυμα χαμηλής (<2 mEq/L) ή μηδενικής συγκέντρωσης Ca^{2+}, είναι πολύ αποτελεσματική στην απομάκρυνσή του και την ταχεία ελάττωσή του στον ορό. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σ' όσους παρουσιάζουν νεφρική βλάβη και ολιγουρία.[21,22]

Άλλα*: Νιτρικό γάλλιο*: Το νιτρικό γάλλιο αναστέλλει την οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες, με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων του Ca^{2+} ορού. Χορηγείται ενδοφλέβια σε δοσολογία 200 mg/m^2 διαλυμένο σε 1 L N/S σε 24ωρη έγχυση για 5 συνεχή 24ωρα. Η μέγιστη δράση του είναι έκδηλη, σχεδόν όπως και των διφωσφονικών, μετά από 6-8 ημέρες και διαρκεί περίπου 2 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές και περιλαμβάνουν οξεία νεφρική βλάβη, υποφωσφαταιμία και αναιμία. Η χορήγησή του αντενδείκνυται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και όσους λαμβάνουν παράλληλα και άλλα νεφροτοξικά φάρμακα.

Μιθραμυκίνη: Η μιθραμυκίνη προκαλεί αναστολή της σύνθεσης RNA των οστεοκλαστών, οδηγώντας έτσι σε ελάττωση της οστικής απορρόφησης. Χορηγείται ενδοφλέβια (15-25 μg/kgΣΒ) σε διάστημα 3-6 ωρών. Η

συγκέντρωση του Ca^{2+} ορού αρχίζει να ελαττώνεται συνήθως μέσα σε 12 ώρες και φτάνει την ελάχιστη τιμή σε 48 ώρες περίπου. Η υπασβεστιαιμική δράση της μιθραμυκίνης διαρκεί αρκετές ημέρες και η χορήγησή της μπορεί να επαναλαμβάνεται με μεσοδιαστήματα 3-7 ημερών. Σήμερα η χρήση της είναι περιορισμένη εξαιτίας της τοξικότητάς της, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο, καθώς και στους ασθενείς με νόσο του μυελού των οστών.

Φωσφορικά: Η ενδοφλέβια χορήγηση ανόργανου φωσφόρου είναι πολύ αποτελεσματική στην ελάττωση των επιπέδων του Ca^{2+} ορού. Χορηγείται σε δοσολογία 2-5 mg/kgΣΒ σε ορό NaCl 0,45% μέσα σε διάστημα 6-12 ωρών. Ωστόσο, εξαιτίας των κινδύνων που ενέχει (υπερφωσφαταιμία, καθίζηση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου, εξωσκελετικές ασβεστώσεις, νεφρική ανεπάρκεια) δε συνιστάται, παρά μόνο στις πολύ επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις.[15]

5. Βιβλιογραφία

1. Yu ASL. Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate. In: Barry M. Brenner, ed. Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2004; p.p. 535-571.

2. Hall JE. Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone and teeth. In: Hall JE, ed. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011; p.p. 955-972.

3. Hall JE. Membrane potentials and action potentials. In: Hall JE, ed. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011; p.p. 57-70.

4. Toffaletti J, Savory J, Gitelman HJ. Use of gel filtration to examine the distribution of calcium among serum proteins. Clin Chem 1977; 23: 2306-2310.

5. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. J Clin Invest 1970; 49: 318-334.

6. Oberleithner H, Greger R, Lang F. The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat. Eur J Clin Invest 1982; 12:451-455.

7. Evenepoel P, Bammens B, Claes K, et al. Measuring total blood calcium displays a low sensitivity for the diagnosis of hypercalcemia in incident renal transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:2085-2092.

8. Macefield G, Burke D. Paraesthesiae and tetany induced by voluntary hyperventilation. Increased excitability of human cutaneous and motor axons. Brain 1991; 114: 527-540.

9. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. BMJ. 2008; 336: 1298-1302.

10. Saikawa T, Tsumabuki S, Nakagawa M, et al. QT intervals as an index of high serum calcium in hypercalcemia. Clin Cardiol 1988; 11(2): 75-78.

11. Rumancik WM, Denlinger JK, Nahrwold ML, Falk RB Jr. The QT interval and serum ionized calcium. JAMA 1978; 240: 366-368.

12. Chopra D, Janson P, Sawin CT. Insensitivity to digoxin associated with hypocalcemia. N Engl J Med 1977; 296: 917-918.

13. Rastogi R, Beauchamp NJ, Ladenson PW. Calcification of the basal ganglia in chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1476-1477.

14. Potts JT and Jüppner H. Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis. In: Longo DL et al, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. United States of America: McGraw-Hill, 2012; p.p. 3096-3120.

15. Nouri P and Llach F. Hypercalcemia, hypocalcemia, and other divalent cation disorders. In: Wilcox CS, ed. Therapy in Nephrology & Hypertension: a companion to Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2008; p.p. 412-425.

16. Horwitz MJ, Hodak SP, Stewart AF. Non-Parathyroid Hypercalcemia. In: Rosen CJ, ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Seventh ed. Washington: ASBMR. 2008; 307-312.

17. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. J Am Soc Nephrol 2001; 12: S3-S9.

18. Stolinsky DC. Emergencies in oncology. Current management. West J Med 1978; 129: 169-176.

19. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. Semin Nephrol 2004; 24: 48-54.

20. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. Calcif Tissue Int 1990; 46: S26-30.

21. Leehey DJ, Ing TS. Correction of hypercalcemia and hypophosphatemia by hemodialysis using a conventional, calcium-containing dialysis solution enriched with phosphorus. Am J Kidney Dis 1997; 29: 288-290.

22. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. Nephron 1996; 72: 424-428.

Ερωτήσεις

1. Η ομοιόσταση του Ca^{2+} στον οργανισμό καθορίζεται κυρίως από:
α) Από την παραθορμόνη (PTH);
β) Από την βιταμίνη D και την καλσιτονίνη;
γ) Από την PTH και την καλσιτονίνη;
δ) Από την PTH και την βιταμίνη D;

2. Η ελάττωση του pH προκαλεί:
α) Ελάττωση του ιονισμένου κλάσματος Ca^{2+} στον ορό;
β) Αύξηση της δέσμευσης του Ca^{2+} από την αλβουμίνη;
γ) Αύξηση του ιονισμένου κλάσματος Ca^{2+} στον ορό;
δ) Ελάττωση της συγκέντρωσης του ολικού Ca^{2+} στον ορό;

3. Η υπασβεστιαιμία στο ΗΚΓ/μα προκαλεί:
α) Παράταση του PR;
β) Βράχυνση του QT;
γ) Κατάσπαση του ST;
δ) Παράταση του QT;

4. Τα συχνότερα αίτια υπερασβεστιαιμίας είναι:
α) Ο υπερπαραθυρεοειδισμός και οι κακοήθειες;
β) Η υπερβιταμίνωση D και A;
γ) Η οξεία παγκρεατίτιδα;
δ) Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος;

5. Ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση της επείγουσας υπερασβεστιαιμίας είναι:

α) Η μιθραμυκίνη;

β) Η χορήγηση υγρών;

γ) Τα θειαζιδικά διουρητικά;

δ) Τα διουρητικά της αγκύλης;

Απαντήσεις

1. δ
2. γ
3. δ
4. α
5. β

Στρογγυλό τραπέζι V: **Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ειδικές καταστάσεις**

Προεδρείο: **Νικόλαος Τσιάνας, Κωνσταντίνος Περάκης**

Το κάλιο στην καρδιακή ανεπάρκεια
Ευαγγελία Ντουνούση

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ΟΝΑ
Χρήστος Μπαντής

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στο σακχαρώδη διαβήτη
Μάριος Θεοδωρίδης

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην κίρρωση και την ηπατική ανεπάρκεια
Μάκρω Σονικιάν

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε χειρουργικούς ασθενείς
Ευμορφία Κονδύλη

Σχόλια - Παραδείγματα: **Πλουμής Πασσαδάκης**

Το κάλιο στην καρδιακή ανεπάρκεια

Ντουνούση Ευαγγελία
Λέκτορας Νεφρολογίας,
Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Κύρια σημεία

- Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί σημαντικό κλινικό σύνδρομο με αυξανόμενο επιπολασμό στο Δυτικό κόσμο και 5ετή επιβίωση στο 40%

- Η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος είναι ο σημαντικότερος παράγοντας στον οποίο οφείλεται η καρδιακή αναδιαμόρφωση και η δυσμενής εξέλιξη της ΚΑ

- Η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος διεγείρει τη δραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ), τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και την υπερέκκριση κατεχολαμινών

- Το ισοζύγιο του K^+ μπορεί να διαταραχθεί στην ΚΑ και η πορεία του ασθενή να επιπλακεί, είτε από υποκαλιαιμία (K^+ ορού<3,5 mEq/L), είτε από υπερκαλιαιμία (K^+ ορού>5,5 mEq/L)

- Η αποφυγή τόσο της υποκαλιαιμίας, όσο και της υπερκαλιαιμίας στη ΚΑ είναι κρητικής σημασίας, αφού και οι δύο διαταραχές συνδέονται με επικίνδυνες αρρυθμίες

- Αίτια υποκαλιαιμίας στην ΚΑ αποτελούν ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός και η θεραπευτική χορήγηση διουρητικών της αγκύλης και θειαζιδικών διουρητικών

- Οι ασθενείς με ΚΑ έχουν ιστικά επίπεδα του K^+ σημαντικά χαμηλότερα από τα επίπεδα του K^+ ορού εξαιτίας διαταραχής της λειτουργίας της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης

- Η υποκαλιαιμία προκαλεί παράταση της σχετικής ανερέθιστης περιόδου των κοιλιών και υπάρχει προδιάθεση για αρρυθμίες επανεισόδου

- Η χορήγηση των διουρητικών της αγκύλης και των θειαζιδικών στην ΚΑ συστήνεται μόνο και προκειμένου να επιτευχθεί ευογκαιμία

- Το K^+ ορού στους ασθενείς με ΚΑ θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα μεταξύ 4,5-5 mEq/L

- Η χρήση ανταγωνιστών της αλδοστερόνης συστήνεται στους ασθενείς με συστολική ΚΑ, αφού μειώνουν τη θνητότητα και δρουν προληπτικά στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας

- Η υπερκαλιαιμία στην καρδιά προκαλεί βραδεία αποπόλωση και ταχεία επαναπόλωση που μπορεί να οδηγήσει τελικά ως την κοιλιακή μαρμαρυγή ή ασυστολία

- Αίτια χαμηλής συγκέντρωσης αλδοστερόνης στο πλάσμα των ασθενών με ΚΑ

είναι η νεφρική παρεγχυματική νόσος, η μείωση της ρενίνης (β-αναστολείς), ο πρωτοπαθής και δευτεροπαθής υποαλδοστερονισμός και οι αναστολείς του άξονα ΡΑΑ

1. Εισαγωγή

Καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ορίζεται ως η παθολογική κατάσταση στην οποία η καρδιά, εξαιτίας δομικής ή λειτουργικής διαταραχής, δεν είναι ικανή να τροφοδοτήσει με οξυγόνο τους ιστούς, σε ρυθμό ανάλογο με τις μεταβολικές τους ανάγκες, παρά την ύπαρξη φυσιολογικής πίεσης πλήρωσης (ή δύναται να το κάνει μόνο διαμέσου αυξημένης πίεσης πλήρωσης)[1]. Υπάρχει μία ποικιλία διαφορετικών μορφών της ΚΑ που ταξινομούνται ανάλογα με την εμφάνιση, την παθοφυσιολογία και το αίτιο (οξεία έναντι χρόνιας, συστολική έναντι διαστολικής, δεξιά έναντι αριστεράς, ισχαιμικής έναντι μη ισχαιμικής ΚΑ κ.ά) και που παρουσιάζουν διαφορετική εξέλιξη και πρόγνωση. Εκτιμάται ότι ο επιπολασμός της ΚΑ αυξάνει συνεχώς τα τελευταία έτη στο Δυτικό κόσμο. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 1-2% του ενήλικα πληθυσμού και 6-10% του πληθυσμού άνω των 65 ετών πάσχει από ΚΑ[2]. Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με συμφορητική ΚΑ ανέρχεται στο 40% και οι μισοί από τους θανάτους χαρακτηρίζονται ως αιφνίδιοι από κοιλιακές αρρυθμίες και ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό[3].

Η διάγνωση της ΚΑ μπορεί να αποδειχτεί δύσκολη και το γεγονός αυτό καθιστά σχεδόν απαραίτητη την ανεύρεση της υποκείμενης αιτίας. Περίπου οι μισοί ασθενείς που πάσχουν από ΚΑ έχουν συστολική ανεπάρκεια του μυοκαρδίου με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (ΚΕ). Η στεφανιαία νόσος αποτελεί το αίτιο της συστολικής ΚΑ στα 2/3 των ασθενών, ενώ αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν πιθανούς επιβαρυντικούς παράγοντες σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών. Η κλινική εικόνα της ΚΑ είναι αίσθημα δύσπνοιας, περιορισμός ανοχής στην κόπωση, καθώς και κατακράτηση υγρών που μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική συμφόρηση ή περιφερικό οίδημα. Υπάρχουν 4 λειτουργικά στάδια ανάλογα με τα συμπτώματα των ασθενών με ΚΑ, σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά NYHA (New York Heart Association). Στο λειτουργικό στάδιο Ι, οι ασθενείς έχουν συμπτώματα ΚΑ σε υψηλό επίπεδο άσκησης, πέρα από το συνηθισμένο. Στο στάδιο ΙΙ τα συμπτώματα εμφανίζονται σε κανονικό επίπεδο άσκησης, στο στάδιο ΙΙΙ σε μικρή κόπωση, ενώ στο στάδιο ΙV τα συμπτώματα εμφανίζονται σε ηρεμία, έτσι που οι ασθενείς είναι αδύνατο να αυτο-

εξυπηρετηθούν.

Αναφορικά με την εξελικτική πορεία της ΚΑ, η λειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΑρΚ) είναι προοδευτικά επιδεινούμενη, ακόμη και σε απουσία επίδρασης νέου βλαπτικού παράγοντα. Αυτό οφείλεται στην αναδιαμόρφωση (Cardiac Remodeling) της ΑρΚ, κατά την οποία υπάρχει διάταση, υπερτροφία και περισσότερο σφαιρική μορφή της. Έτσι, μειώνεται η μηχανική απόδοση της κοιλίας, αυξάνεται η ανεπάρκεια της μιτροειδούς εξαιτίας της διάτασης του μιτροειδικού δακτυλίου και αυξάνει το τοιχωματικό stress. Η κοιλιακή αναδιαμόρφωση συμβάλλει στη συνεχή επιδείνωση των συμπτωμάτων, παρά την όποια θεραπευτική αγωγή.

Η παθοφυσιολογία της ΚΑ περιλαμβάνει, την ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος που είναι αποδεδειγμένα ο σημαντικότερος παράγοντας στον οποίο οφείλεται η καρδιακή αναδιαμόρφωση και η δυσμενής εξέλιξη της ΚΑ. Οι ασθενείς με ΚΑ έχουν στο πλάσμα τους υψηλά επίπεδα νοραδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης-ΙΙ, αλδοστερόνης, ενδοθηλίνης και κυτοκινών, που μπορούν να δράσουν βλαπτικά στη δομή και τη λειτουργία της καρδιάς. Η κινητοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών στην ΚΑ προκαλεί κατακράτηση υγρών και Na^+, περιφερική αγγειοσύσπαση, ίνωση μυοκαρδίου και τοξική δράση στα μυοκαρδιακά κύτταρα, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο επιδείνωσης της αρχιτεκτονικής και απόδοσης της ανεπαρκούσας καρδιάς.

Οι προαναφερθείσες παθοφυσιολογικές διαταραχές προδιαθέτουν τους ασθενείς με ΚΑ σε σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες αυξάνουν σε αριθμό και βαρύτητα σε συνδυασμό με τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Οι κυριότερες διαταραχές των ηλεκτρολυτών αφορούν στο Na^+ και K^+ του ορού. Συγκεκριμένα, το ισοζύγιο του K^+ μπορεί να διαταραχθεί στην ΚΑ και η πορεία του ασθενή να επιπλακεί, είτε από υποκαλιαιμία (K^+ ορού<3,5 mEq/L), είτε από υπερκαλιαιμία (K^+ ορού>5,5 mEq/L), με αντίστοιχα αίτια τον δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και τη χρήση διουρητικών στην υποκαλιαιμία, τη θεραπευτική χορήγηση συμπληρωμάτων K^+, καλιοσυντηρητικών διουρητικών, κατηγοριών φαρμάκων που αποκλείουν τον άξονα ΡΑΑ, καθώς και τη συνύπαρξη σε αρκετές περιπτώσεις έκπτωσης νεφρικής λειτουργίας και σακχαρώδη διαβήτη, στην υπερκαλιαιμία[1].

Οι διαταραχές του ισοζυγίου του K^+ ορού έχουν ως συνέπεια την εμφάνιση επικίνδυνων, δυνητικά θανατηφόρων αρρυθμιών. Για το λόγο αυτό, η διατήρηση του ισοζυγίου του K^+ ορού στους ασθενείς με ΚΑ κρίνεται

ύψιστης σημασίας και το γεγονός αυτό επισημαίνεται στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ΕΕΚ)[1]. Σύμφωνα με τις συστάσεις της ΕΕΚ, η αρχική διαγνωστική προσέγγιση του ασθενή με πιθανή ΚΑ αλλά και η χρόνια παρακολούθησή του, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν μεταξύ των άλλων εξετάσεων (ΗΚΓ/μα, υπερηχοκαρδιογράφημα, Na^+ ορού-ούρων, ουρία-κρεατινίνη ορού, εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης eGFR) τον προσδιορισμό των επιπέδων του K^+ ορού. Η εκτίμηση του K^+ ορού, εκτός από τη σημασία του στη διαγνωστική διαδικασία, παρέχει και μία σημαντική πληροφορία σχετικά με τη δυνατότητα του ασθενή να λαμβάνει αποκλειστές του άξονα ΡΑΑ, β-αποκλειστές και ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, φάρμακα απαραίτητα στη θεραπευτική παρέμβαση της ΚΑ.

2. Υποκαλιαιμία στην καρδιακή ανεπάρκεια

2.1. Αιτιολογία και παθοφυσιολογία της υποκαλιαιμίας στην ΚΑ

Γενικά η υποκαλιαιμία συμμετέχει στην παθογένεια της καρδιακής νόσου και αντιστρόφως, αρκετές καρδιαγγειακές διαταραχές σε συνδυασμό με συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων προκαλούν υποκαλιαιμία[4,5]. Οι ασθενείς με ΚΑ πιθανά να εμφανίζουν δυσκολία στη μετακίνηση του K^+ στους ιστούς, η οποία οφείλεται μερικά στη διαταραχή της λειτουργίας της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης εξαιτίας αυξημένου οξειδωτικού στρες. Ως αποτέλεσμα, τα ιστικά επίπεδα του K^+ είναι στην πραγματικότητα σημαντικά χαμηλότερα από τα επίπεδα του K^+ ορού και αυτό έχει ως συνέπεια αυξημένο κίνδυνο για μυοκαρδιακή ίνωση, υπερτροφία και αιφνίδιο θάνατο. Για παράδειγμα, ασθενείς με ΚΑ και υπερκαλιαιμία (K^+ ορού>7,0 mEq/L), δεν εμφανίζουν ΗΚΓ/κές μεταβολές ή κλινικές ενδείξεις υπερκαλιαιμίας επειδή τα ιστικά επίπεδα K^+ είναι φυσιολογικά ή χαμηλά, όπως αποδεικνύεται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του K^+ στα ερυθρά αιμοσφαίρια[6]. Για το λόγο αυτό, η προτεινόμενη, επιθυμητή τιμή K^+ ορού στους ασθενείς με ΚΑ είναι προς τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και συγκεκριμένα μεταξύ των ορίων 4,5-5,0 mEq/L[7].

Μεταξύ των παθογενετικών παραγόντων που ενοχοποιούνται στην ΚΑ είναι η νεφρική δυσλειτουργία και η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος που διεγείρουν τη δραστηριότητα του άξονα ΡΑΑ, τον

τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και την υπερέκκριση κατεχολαμινών[8]. Τα επίπεδα του K^+ ορού σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα και τη συγκέντρωση της νοραδρεναλίνης στο πλάσμα και οι ασθενείς οι οποίοι απαντούν στη θεραπευτική αγωγή εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάριου K^+[9,10]. Επιπλέον, μία μείωση του ενδαγγειακού όγκου, όπως στην περίπτωση της δυσλειτουργίας της ΑρΚ και μείωση του όγκου παλμού έχει ως αποτέλεσμα μία παθολογική αύξηση της τιμής της αλδοστερόνης, η οποία σε ασθενείς με συμφορητική ΚΑ μπορεί να ανέλθει σε επίπεδα 60 φορές υψηλότερα από αυτά των φυσιολογικών ατόμων[11,12]. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα, τα αγγεία και τα κύτταρα του λιπώδους ιστού έχει δειχτεί ότι συνθέτουν αλδοστερόνη[12]. Η αλδοστερόνη, όπως είναι γνωστό, προκαλεί επαναρρόφηση Na^+ και H_2O και αυξάνει την απέκκριση του K^+. Οι ανεπιθύμητες συνέπειες του υπεραλδοστερονισμού, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή λειτουργία, συμπεριλαμβάνουν την αυξημένη απέκκριση K^+ και ιόντων Mg^{2+}, την αυξημένη κατακράτηση υγρών στον ενδαγγειακό χώρο και την υπερογκαιμία, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη μειωμένη αγγειακή απαντητικότητα, την ενεργοποίηση του ΣΝΣ, τη μειωμένη ευαισθησία των ταση-ευποδοχέων και την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων[11,13,14]. Χαμηλά επίπεδα K^+ ορού αποτελούν δείκτη αυξημένης νευροορμονικής δραστηριότητας και εξέλιξης της νόσου[14,15].

Άλλη αιτία εμφάνισης υποκαλιαιμίας στην ΚΑ αποτελεί η θεραπεία με χορήγηση διουρητικών της αγκύλης και δακτυλίτιδας, η αρρυθμιογόνος δράση της οποίας ενισχύεται από το χαμηλό K^+ ορού[16]. Τα διουρητικά της αγκύλης χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της οξείας και χρόνιας ΚΑ προκειμένου να επιτευχθεί η ευογκαιμία και εμφανίζουν δοσοεξαρτώμενη δράση[16]. Τα διουρητικά της αγκύλης συμπεριλαμβάνουν τα παράγωγα της σουλφοναμίδης, δηλαδή την φουροσεμίδη, βουμετανίδη, τορασεμίδη και το εθακρινικό οξύ. Τα φάρμακα αυτά εκκρίνονται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και δρουν στο συμμεταφορέα Na^+-$2Cl^-$-K^+ (NKCC) στην αυλική επιφάνεια στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, που είναι υπεύθυνη για την επαναρρόφηση του 20-30% του διηθούμενου Na^+[17]. Η άλλη κατηγορία διουρητικών, τα θειαζιδικά διουρητικά με κύριο εκπρόσωπο την υδροχλωροθειαζίδη, δρουν διαμέσου αναστολής του Na^+-Cl^- συμμεταφορέα της αυλικής επιφάνειας του άπω εσπειραμένου σωληναρίου και επαναρροφούν μόλις το 5% του διηθούμενου Na^+, γι' αυτό το λόγο υστερούν

συγκριτικά με τα διουρητικά της αγκύλης αναφορικά με την πρόκληση διούρησης και νατριούρησης[17].

Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την υποκαλιαιμική δράση των θειαζιδικών και διουρητικών της αγκύλης είναι οι εξής: α) αυξημένη προσφορά Na^+ στον αυλό των αθροιστικών σωληναρίων, β) η αυξημένη ροή των ούρων που προκαλούν τα διουρητικά μειώνει τη συγκέντρωση του K^+ κατά μήκος του αυλού του ουροφόρου σωληναρίου, ενώ ταυτόχρονα η συνυπάρχουσα μεταβολική αλκάλωση προκαλεί είσοδο του K^+ στα κύτταρα του άπω σωληναρίου. Συνεπώς, η κλίση συγκέντρωσης K^+ μεταξύ κυττάρων και αυλού μεγαλώνει και αυξάνεται η διαρροή K^+ προς τον αυλό από τα κανάλια διευκολυνόμενης διάχυσης, γ) η υπογκαιμία που προκαλούν τα διουρητικά ενεργοποιεί τον άξονα ΡΑΑ και η αλδοστερόνη ενεργοποιεί περαιτέρω τον αντιμεταφορέα Na^+-K^+[17].

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΕΚ[1], η χρήση των διουρητικών της αγκύλης και των θειαζιδικών συστήνεται προκειμένου να επιτευχθεί ευογκαιμία, η οποία βελτιώνει την κλινική κατάσταση του ασθενή, ενώ τονίζεται ότι οι θεράποντες γιατροί θα πρέπει να επιχειρούν μείωση της δόσης των διουρητικών, όταν αυτό είναι εφικτό, αποφεύγοντας μ' αυτό τον τρόπο την ενεργοποίηση του άξονα ΡΑΑ.

Η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης με τις δυνητικές διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών, όπως υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Στη μελέτη δυσλειτουργίας της ΑρΚ (SOLVD), η χρήση διουρητικού σχετίζονταν με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρας αρρυθμίας κατά 37%[18].

2.2. Συνέπειες της υποκαλιαιμίας στην ΚΑ

Η υποκαλιαιμία προκαλεί στα μυοκαρδιακά κύτταρα, υπερπόλωση της μεμβράνης των κυττάρων, αύξηση του αυτοματισμού και μείωση της ταχύτητας και της περιόδου επαναπόλωσης. Ως συνέπεια 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. Πε-

ρίπου το 50% των θανάτων στην ΚΑ είναι αιφνίδιοι πιθανά εξαιτίας αρρυθμίας. Στους αποβιώσαντες από καρδιακό θάνατο, τα επίπεδα του K^+ στο μυοκάρδιο ήταν σημαντικά χαμηλότερα συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου[19]. Στην ΚΑ, η καρδιακή και η από οποιαδήποτε αιτιολογία θνητότητα είναι υψηλότερη στους ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά που προκαλούν καλιουρία[20]. Η υποκαλιαιμία προδιαθέτει επίσης, στην εμφάνιση τοξικότητας από δακτυλίτιδα, μειώνοντας τη νεφρική της κάθαρση και προάγοντας τη σύνδεση του φαρμάκου στο μυοκάρδιο, με συνέπεια την αύξηση του αυτοματισμού και των κοιλιακών αρρυθμιών[7,21].

Οι αρνητικές επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας στους ασθενείς με ΚΑ έχουν εκτιμηθεί από σημαντικό αριθμό μελετών, από τις οποίες έχει δειχτεί ότι ασθενείς με ΚΑ και K^+ ορού<4 mEq/L εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό θανάτου από οποιαδήποτε αιτία συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικό K^+ ορού[22] και ότι K^+ ορού<4 mEq/L αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακό και από οποιαδήποτε αιτία θάνατο[23]. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί ότι το K^+ ορού στους ασθενείς με ΚΑ θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα μεταξύ 4,5-5 mEq/L.

2.3. Πρόληψη και θεραπεία της υποκαλιαιμίας στην ΚΑ

Η χρήση των καλιοσυντηρητικών διουρητικών δρα προληπτικά στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας στην ΚΑ[24]. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τα οποία αναστέλλουν την απέκκριση του K^+ και χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της ΚΑ είναι οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, η σπειρονολακτόνη και η επλερενόνη. Τα φάρμακα αυτά ανταγωνίζονται τη δράση της αλδοστερόνης για την κατάληψη του ενδοκυττάριου υποδοχέα της. Το αποτέλεσμα είναι η ανεπαρκής απέκκριση K^+ από τα κύρια κύτταρα εξαιτίας αναστολής της Na^+-K^+-ATPάσης, των καναλιών Na^+ (ENaC) και των καναλιών K^+ (ROMK) των θεμελίων κυττάρων. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αμιλορίδη και τριαμτερένη έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα εξαιτίας καταστολής των ENaC. Επί ελλιπούς επαναρρόφησης Na^+ στα θεμέλια κύτταρα, ελαττώνεται η σχετική ηλεκτροαρνητικότητα του αυλού της φλοιϊκής μοίρας του αθροιστικού σωληναρίου, παρεμποδίζοντας την απέκκριση του K^+.

Η χρήση ανταγωνιστών της αλδοστερόνης συστήνεται στους ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου που επιπλέκεται από δυσλειτουργία της ΑpK και ΚΑ, σύμφωνα με τις νεώτερες κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΕΚ, μιας και

έχει φανεί ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού και από οποιαδήποτε αιτία θανάτου στον πληθυσμό αυτό[1,24]. Η ευεργετική δράση αυτής της κατηγορίας των φαρμάκων έγκειται εν μέρει στο γεγονός ότι αναστέλλουν το παθογενετικό μηχανισμό του υπεραλδοστερονισμού στους ασθενείς με ΚΑ[25,26]. Το όφελος της δράσης των καλιοσυντηρητικών διουρητικών έρχεται να το μετριάσει η ανεπιθύμητη ενέργεια της υπερκαλιαιμίας. Παρά το γεγονός ότι μεγάλες κλινικές μελέτες δεν αναδεικνύουν την υπερκαλιαιμία ως συχνή και σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια[27], υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές που την παρουσιάζουν ως επικίνδυνη και θανατηφόρα επιπλοκή σε ασθενείς με ΚΑ που λαμβάνουν σπειρονολακτόνη. Πιθανές ερμηνείες του φαινόμενου αυτού μπορεί να είναι οι μικρότερες δόσεις φαρμάκου στις κλινικές μελέτες, η συστηματικότερη παρακολούθηση των ασθενών, οι ασθενείς νεότεροι στις κλινικές μελέτες συγκριτικά με την κλινική πράξη, οι οποίοι έχουν και μεγαλύτερο eGFR.

Η επλερενόνη είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης που παράγεται από την σπειρονολακτόνη, αλλά δεν εμφανίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες τις σχετιζόμενες με το φύλο. Η ευεργετική επίδραση της επλερενόνης στην εξελικτική πορεία της ΚΑ, φάνηκε στην καθοριστικής σημασίας «Μελέτη Αποτελεσματικότητας και Επιβίωσης για την Επλερενόνη έπειτα από Καρδιακή Ανεπάρκεια με Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου» (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study-EPHESUS)[28]. Συγκεκριμένα, η μελέτη επέδειξε σημαντικά οφέλη στην επιβίωση και στη νοσηλεία με τη χρήση της επλερενόνης, όταν χορηγήθηκε προστιθέμενη στις υπάρχουσες πρότυπες θεραπείες σε ασθενείς που είχαν υποστεί καρδιακό επεισόδιο με ενδείξεις συστολικής δυσλειτουργίας της ΑρΚ και ΚΑ. Μία υποανάλυση της μελέτης EPHESUS εξέτασε τη σχέση μεταξύ της επλερενόνης, του K^+ ορού και της κλινικής έκβασης και διαπιστώθηκε ότι μόλις 1% των ασθενών που έλαβε επλερενόνη χρειάστηκε να διακόψει τη λήψη του φαρμάκου εξαιτίας σοβαρής υπερκαλιαιμίας (>6 mEq/L), ενώ μειώθηκε σημαντικά το ποσοστό της υποκαλιαιμίας (K^+ ορού<3,5 mEq/L) στην ίδια ομάδα ασθενών. Τέλος, την καλύτερη επιβίωση επέδειξαν οι ασθενείς με K^+ ορού>4 mEq/L.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με ανταγωνιστή της αλδοστερόνης, θα πρέπει να εκτιμάται η νεφρική λειτουργία και η συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών του ορού σε χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας και ενός μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, σε χρονικό διάστημα 1, 2, 3 και 6 μηνών μετά

την οριστικοποίηση της επιθυμητής δόσης και μετά κάθε 6 μήνες[1]. Εκτάκτως, θα πρέπει να εκτιμάται το K^+ ορού όταν πιθανολογείται μεταβολή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (λ.χ. διάρροιες, έμετοι) ή μεταβάλλεται η διουρητική αγωγή του ασθενή.

Τέλος, στη θεραπεία της ΚΑ χορηγούνται συχνά και συμπληρώματα K^+ προκειμένου να αντιμετωπιστεί η υποκαλιαιμία σ' αυτούς τους ασθενείς, αν και τα μακροχρόνια αποτελέσματα της θεραπείας αυτής δεν είναι μελετημένα.

3. Υπερκαλιαιμία στην καρδιακή ανεπάρκεια

3.1. Αιτιολογία και παθοφυσιολογία της υπερκαλιαιμίας στην ΚΑ

Η αποφυγή υπερκαλιαιμίας στην ΚΑ είναι εξίσου σημαντική με την αποφυγή της υποκαλιαιμίας, μιας και διαταραχή των επιπέδων του K^+ μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου. Συγκεκριμένα, η υπερκαλιαιμία στην καρδιά προκαλεί βραδεία αποπόλωση και ταχεία επαναπόλωση που εκδηλώνεται στο ΗΚΓ/μα με «τυπικά» προοδευτικές μεταβολές που περιλαμβάνουν οξυκόρυφα κύματα Τ, βράχυνση του διαστήματος QT, κατάσπαση του τμήματος ST, διεύρυνση το διαστήματος PR, διεύρυνση του διαστήματος QRS, απώλεια του συστήματος p και τελικά την εμφάνιση μιας ημιτονοειδούς καμπύλης που προμηνύει την έλευση κοιλιακής μαρμαρυγής ή ασυστολίας.

Προηγουμένως, αναφέρθηκε ότι μεταξύ των παθογενετικών παραγόντων που ενοχοποιούνται στην ΚΑ είναι η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος που διεγείρει τη δραστηριότητα του άξονα ΡΑΑ, τον τόνο του ΣΝΣ και την υπερέκκριση κατεχολαμινών[8]. Ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός της ΚΑ αποτελεί ένα από τα αίτια της αυξημένης απέκκρισης K^+ και Mg^{2+}. Υπάρχουν όμως αρκετές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την έκκριση της αλδοστερόνης ή τη δράση της στους νεφρούς, με συνέπεια την αύξηση του K^+ ορού. Αίτια χαμηλής συγκέντρωσης αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι η νεφρική παρεγχυματική νόσος, η μείωση της σύνθεσης ή της δράσης της ρενίνης (λ.χ. β-αποκλειστές, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι αναστολείς ρενίνης), ο πρωτοπαθής και δευτεροπαθής υποαλδοστερονισμός καθώς και οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ), όπως και οι ανταγωνιστές των

υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ (ΑΥΑ)[29]. Μείωση της δράσης της αλδοστερόνης προκαλούν επίσης, τα ενδεικνυόμενα και πολυχρησιμοποιούμενα στη θεραπεία της ΚΑ καλιοσυντηρητικά διουρητικά, σπειρονολακτόνη και επλερενόνη. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και συμβάλλουν στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι η διαιτητική πρόσληψη K^+ και η λήψη συμπληρωμάτων K^+. Επιπλέον, το αυξημένο αδρενεργικό ερέθισμα αυξάνει τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας παρεμβαίνοντας στην απέκκριση του K^+.

Ένας άλλος μηχανισμός που μειώνει την απέκκριση του K^+ είναι και η σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του Na^+ στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Στην ήπια ΚΑ συνήθως δεν παρατηρείται διαταραχή στην απέκκριση του K^+, στη σοβαρή όμως ΚΑ, η ενεργοποίηση του συστήματος ΡΑΑ είναι ιδιαίτερα αυξημένη, με συνέπεια τη μεγάλη επαναρρόφηση Na^+ και H_2O που οδηγεί σε σημαντική μείωση της ενδοαυλικής συγκέντρωσης του Na^+ και έχει ως συνέπεια τη μείωση της απέκκρισης του K^+ παρά την αυξημένη συγκέντρωση της αλδοστερόνης, αφού η διαθέσιμη ποσότητα Na^+ είναι μειωμένη[30]. Μ' αυτόν το μηχανισμό η ΚΑ per se μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία χωρίς την ύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας.

3.2. Ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας στη θεραπεία της ΚΑ

Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΚΑ είναι σημαντικός και οι αιτίες γι' αυτό είναι αφενός η διαταραγμένη απέκκριση του K^+ στους ασθενείς εξαιτίας της μεγάλης ηλικίας και η συχνή συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη ή/και ΧΝΝ και αφετέρου η συνιστώμενη φαρμακευτική αγωγή. Συγκεκριμένα, τα φάρμακα πρώτης γραμμής που συστήνονται από τις πρόσφατες οδηγίες της ΕΕΚ για τη θεραπεία της συστολικής ΚΑ (κλάση Ι, επίπεδο απόδειξης Α) είναι οι β-αποκλειστές, οι α-ΜΕΑ, οι ΑΥΑ και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης που προκαλούν αύξηση του K^+ ορού.

Οι β-αποκλειστές επιδρούν στα επίπεδα του K^+ διαμέσου αναστολής της Na^+-K^+-ΑΤΡάσης. Η αδρεναλίνη διεγείρει την Na^+-K^+-ΑΤΡάση διαμέσου των β_2-υποδοχέων και μετακινεί το K^+ ενδοκυτταρίως. Μ' αυτό τον τρόπο προφυλάσσουν από την υποκαλιαιμία και τον αιφνίδιο θάνατο[30]. Την προστατευτική δράση έναντι της υποκαλιαιμίας την εμφανίζουν οι μη-εκλεκτικοί και β_2-εκλεκτικοί αποκλειστές, αλλά όχι οι β_1-εκλεκτικοί αποκλειστές. Επίσης, οι β-αποκλειστές αναστέλλουν την έκκριση της ρενίνης. Αναφέρθηκε

ήδη ότι τα επίπεδα του K^+ ορού έχουν αρνητική συσχέτιση με τη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα[9,10]. Κατά συνέπεια η νευροορμονική διέγερση και οι κατεχολαμίνες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών και οι β-αποκλειστές έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στη θνητότητα της ΚΑ.

Από επιδημιολογικά δεδομένα έχει φανεί ότι οι α-ΜΕΑ χρησιμοποιούνται σε ποσοστό 10-38% των νοσηλευομένων ασθενών που εμφανίζουν υπερκαλιαιμία[30]. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυξημένων επιπέδων K^+ ορού, από τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ΚΑ, έχει αναφερθεί σε ποσοστό 1,4-12%, αναλόγως τον ορισμό της υπερκαλιαιμίας, χωρίς όμως να υπάρχει ανάγκη διακοπής των φαρμάκων σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Τα πιθανά αίτια πρόκλησης υπερκαλιαιμίας από τους α-ΜΕΑ ή τους ΑΥΑ είναι η μειωμένη επαναρρόφηση του Na^+ από το άπω σωληνάριο και η μείωση της απέκκρισης του K^+ εξαιτίας χαμηλής αλδοστερόνης ή διαταραχής της λειτουργίας των φλοιικών αθροιστικών σωληναρίων. Για να επιπλακεί η θεραπεία με αναστολείς του άξονα ΡΑΑ από σημαντική αύξηση της τιμής του K^+ ορού στους ασθενείς με ΚΑ θα πρέπει συνήθως να συνυπάρχει ΧΝΝ ή σακχαρώδης διαβήτης και ο κίνδυνος αυξάνεται όταν στην αγωγή προστίθεται και ανταγωνιστής της αλδοστερόνης. Επίσης, ένας άλλος μηχανισμός ο οποίος πιθανά να συμβάλει στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας από τους α-ΜΕΑ και ΑΥΑ είναι η αγγειοδιαστολή και η μείωση του μεταφορτίου που προκαλούν[30]. Παρά όμως τον κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, η χορήγησή τους ενδείκνυται σε ασθενείς με ΚΑ, αφού έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα με μείωση της θνητότητας.

Στην περίπτωση έναρξης θεραπείας με α-ΜΕΑ ή ΑΥΑ σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, δηλαδή διαβητικούς και ασθενείς με eGFR<30 ml/min, η αρχική δόση θα πρέπει να είναι χαμηλή και το K^+ του ορού θα πρέπει να ελέγχεται σε χρονικό διάστημα μιας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας και σε κάθε αύξηση της δόσης. Εάν το K^+ ορού αυξηθεί στα 5,5 mEq/L, η δόση του φαρμάκου θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται ο ανταγωνιστής της αλδοστερόνης στην περίπτωση που συγχορηγείται. Εάν παρόλα αυτά το K^+ του ορού παραμένει σε επίπεδα υψηλότερα από 5,5 mEq/L συστήνεται η διακοπή του α-ΜΕΑ ή του ΑΥΑ[30]. Εναλλακτική λύση προκειμένου να αποφευχθεί η διακοπή αυτών των ευεργετικών κατηγοριών φαρμάκων ίσως να αποτελέσει η νέα μορφή ενός δεσμευτικού παράγοντα του K^+ (RLY5016, Relypsa©), το οποίο είναι άλας ασβεστίου και δρα στο κατώτερο ΓΕΣ, χωρίς να απορροφάται,

γεγονός που μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη PEARL για το RLY5016 σε ασθενείς με ΚΑ, ορισμένοι από τους οποίους είχαν και ΧΝΝ και λάμβαναν β-αποκλειστή σε συνδυασμό με α-ΜΕΑ ή ΑΥΑ και σπειρονολακτόνη, το καθιστούν ασφαλές και αποτελεσματικό[31].

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης αναστέλλουν την απέκκριση του K^+ και η ευεργετική επίδρασή τους στην ΚΑ έχουν ήδη περιγραφεί (δες 2.3). Το όφελος της δράσης αυτής της κατηγορίας φαρμάκων επισκιάζεται από τη δυνητική εμφάνιση της υπερκαλιαιμίας, η συχνότητα της οποίας αυξάνει στις περιπτώσεις που οι ασθενείς με ΚΑ πάσχουν συγχρόνως από σακχαρώδη διαβήτη, ΧΝΝ (eGFR<30 ml/min) ή/και λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που αποκλείουν τον άξονα ΡΑΑ. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής υπερκαλιαιμίας (K^+ ορού>6 mEq/L) κατά τη λήψη σπειρονολακτόνης από ασθενείς με ΚΑ σύμφωνα με τη μελέτη RALES ήταν 2% και δεν διέφερε σημαντικά συγκριτικά με τον ποσοστό των ασθενών που δεν λάμβαναν το φάρμακο[27]. Στοιχεία για τιμές K^+ ορού μεταξύ 5,5-6 mEq/L δεν παρέχονται από τους συγγραφείς. Αναφορικά με τη χορήγηση επλερενόνης και την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, από τη μελέτη EPHESUS διαπιστώθηκε ότι 4,4% των ασθενών εμφάνισαν τιμή K^+ ορού>5,5 mEq/L, 1,6% τιμή K^+ ορού>6 mEq/L, ενώ μόλις 1% των ασθενών χρειάστηκε να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου εξαιτίας σοβαρής υπερκαλιαιμίας[28].

Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΚΑ και συμμετέχουν, σε μικρότερο βαθμό στην αύξηση του K^+ του ορού είναι οι αναστολείς ρενίνης, η δακτυλίτιδα, η οποία σε περίπτωση τοξικότητάς της αναστέλλει την Na^+-K^+-ΑΤΡάση και η ηπαρίνη που δρα παρεμποδίζοντας τη σύνθεση της αλδοστερόνης.

4. Βιβλιογραφία

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal.doi:10.1093/eurheart/ehs 104.

2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart

2007; 93: 1137-1146.

3. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. Br Heart J 1994; 72(Suppl): S3-S9.

4. Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. Am J Cardiol 1990; 65: 4E-9E.

5. Hoes AW, Grobbee DE, Peet TM, et al. Do non-potassium sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? Recent evidence. Drugs 1994; 47: 711-733.

6. Delgado-Almeida A, Delgado-Leon C. Changes in plasma ionized calcium and RBC K content in severe hyperkalemia: new electrocardiographic concept. Circulation 2006; 114(Suppl II): II-466.

7. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? J Am Coll Cardiol 2004; 43: 155-161.

8. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, et al. New guidelines for potassium replacement in clinical practice. A contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. Arch Intern Med 2000; 160: 2429-2436.

9. Cleland JG, Dargie HJ, Robertson I, et al. Total body electrolyte composition in patients with heart failure: a comparison with normal subjects and patients with untreated hypertension. Br Heart J 1987; 58: 230-238.

10. Cleland JG, Dargie HJ, East BW, et al. Total body and serum electrolyte composition in heart failure: the effects of captopril. Eur Heart J 1985; 6: 681-688.

11. Maron AB, Leopold JA. Aldosterone receptor antagonists. Effective but often forgotten. Circulation 2010; 121: 934-939.

12. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1689-1697.

13. Leopold JA, Dam A, Maron BA, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. Nat Med 2007; 13: 189-197.

14. Gaddam KK, Verma A, Thompson M, et al. Hypertension and cardiac failure in its various forms. Med Clin North Am 2009; 93: 665-680.

15. Williams GH. Aldosterone and heart failure: the rest of the story. Heart Fail Rev 2005; 10: 5-6.

16. Davidson C, McLachlan MS, Burkinshaw L, et al. Effect of long-

term diuretic treatment on body-potassium in heart-disease. Lancet 1976; 2: 1044-1047.

17. Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339: 387-395.

18. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left-ventricular dysfunction with and without congestive-heart-failure-a substudy of the Studies of Left-Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990; 82: 1724-1729.

19. Salerno DM, Asinger RW, Elsperger J, et al. Frequency of hypokalemia after successfully resuscitated out-of hospital cardiac arrest compared with that in transmural acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 84-88.

20. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999; 100: 1311-1331.

21. Rosen MR, Gelband H, Merker C, et al. Mechanisms of digitalis toxicity: effects of ouabain on phase four of canine Purkinje fiber transmembrane potentials. Circulation 1973; 47: 681-689.

22. Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, et al. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensitymatched studies. Circ Heart Fail 2010; 3(2): 253-260.

23. Ahmed A, Zannad F, Love TE, et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. Eur Heart J 2007; 28: 1334-1343.

24. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009; 119: 1977-2016.

25. Desai A. Hyperkalemia associated with inhibitors of the renin-angiotensin- aldosterone system balancing risk and benefit. Circulation 2008; 118: 1609-1611.

26. Maron AB, Leopold JA. Aldosterone receptor antagonists. Effective but often forgotten. Circulation 2010; 121: 934-939.

27. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized

aldactone evaluation study investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-717.

28. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). Circulation 2008; 118: 1643-1650.

29. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med 2000; 109: 307-314.

30. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin aldosteronesystem. N Engl J Med 2004; 351: 585-592.

31. Pitt B, Anker DS, Bushinsky AD, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. Eur Heart J 2011; 32: 820-828.

Ερωτήσεις

1. Για ποια από τις παρακάτω συνέπειες δεν ευθύνεται άμεσα η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος στην ΚΑ:

α) Τη διέγερση της δραστηριότητα του άξονα PAA;

β) Την υπερέκκριση κατεχολαμινών;

γ) Την αύξηση της απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων;

δ) Την αύξηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων;

2. Το K^+ ορού στους ασθενείς με ΚΑ θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα:

α) 3,5-4 mEq/L;

β) 4,5-5 mEq/L;

γ) >5 mEq/L;

δ) Κανένα από τα παραπάνω;

3. Ποια από τις παρακάτω κατηγορίες φάρμακων δεν συστήνεται ως φάρμακο πρώτης γραμμής στη θεραπεία ΚΑ:

α) α-ΜΕΑ;

β) β-αποκλειστές;

γ) Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης;

δ) Διουρητικά της αγκύλης;

4. Ποια από τις παρακάτω καταστάσεις δεν συμβάλλει στην πιθανή εμφάνιση υπερκαλιαιμίας στους ασθενείς με ΚΑ:

α) Συνύπαρξη ΧΝΝ;

β) Συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη;

γ) Θεραπεία με β-αποκλειστές;

δ) Θεραπεία με ηπαρίνη;

ε) Συμβάλλουν όλες;

5. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις ισχύει στην παθοφυσιολογία της ΚΑ:

α) Η μυοκαρδιακή ίνωση είναι ο κυριότερος παράγοντας που οδηγεί στην καρδιακή αναδιαμόρφωση;

β) Τα ιστικά επίπεδα του K^+ είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα του K^+ ορού;

γ) Τα επίπεδα του K^+ ορού σχετίζονται ανάλογα με τη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα;

δ) Τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι χαμηλότερα από αυτά των φυσιολογικών ατόμων;

ε) Καμία από τις παραπάνω;

Απαντήσεις

1. *δ*
2. β
3. δ
4. ε
5. β

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ΟΝΑ

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

Κύρια σημεία

- Η υπερκαλιαιμία αποτελεί τη συχνότερη και πιο επικίνδυνη ηλεκτρολυτική διαταραχή στην ΟΝΑ

- Η υπερκαλιαιμία είναι συχνότερη και βαρύτερη αν συνυπάρχει μεγάλη καταστροφή ιστών ή λήψη φάρμακων που την επιτείνουν

- Η υπερκαλιαιμία αν δεν αποδώσουν τα κλασικά μέτρα τίθεται η ένδειξη επείγουσας έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης

- Η υποκαλιαιμία είναι πολύ συχνή στην πολυουρική φάση κατά τη λύση της ΟΝΑ

- Η υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί και στη μη ολιγουρική ΟΝΑ από αμινογλυκοσίδες, σισπλατίνη ή αμφοτερικίνη Β

- Η υπερφωσφαταιμία είναι συχνή, ιδιαίτερα σε υπερκαταβολικούς ασθενείς ή σε ΟΝΑ σχετιζόμενη με αυξημένο κυτταρικό θάνατο

- Η υπασβεστιαιμία είναι συχνότερη και βαρύτερη στη ραβδομυόλυση, στην οξεία παγκρεατίτιδα και μετά ταχεία διόρθωση μεταβολικής οξέωσης

- Η υπερασβεστιαιμία μπορεί να παρατηρηθεί παροδικά στη φάση λύσης της ΟΝΑ, συχνότερα στη ραβδομυόλυση ή αν έχουν χορηγηθεί ασβεστούχα σκευάσματα κατά την προηγηθείσα φάση της υπασβεστιαιμίας

- Η υπονατριαιμία η λήψη καθαρού ύδατος ή η υπερφόρτωση με υπότονα διαλύματα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας είναι δυνατό να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία από αραίωση, τόσο σε ολιγουρική, όσο και σε προνεφρική ΟΝΑ

1. Υπερκαλιαιμία

Η υπερκαλιαιμία αποτελεί συχνή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ). Τα επίπεδα του K^+ αυξάνονται τυπικά κατά 0,5 mmol/l την ημέρα σε ολιγοανουρικούς ασθενείς (ή κατά 0,7 ή και περισσότερο σε ειδικές καταστάσεις που αναφέρονται στη συνέχεια). Η υπερκαλιαιμία οφείλεται αφενός στη μειωμένη νεφρική αποβολή του K^+ και αφετέρου στην έξοδό του από τα κύτταρα εξαιτίας κυτταρικής λύσης ή μεταβολικής οξέωσης.

Συνήθως οι νεφροί αδυνατούν να διατηρήσουν το ισοζύγιο K^+, όταν ο

ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωθεί κάτω από τα 10 ml/min. Η μείωση της προσφοράς Na^+ στα άπω σωληνάρια συνεπάγεται μειωμένη ανταλλαγή του με K^+. Για την αποβολή του K^+ είναι πρωτίστως υπεύθυνα τα άπω και αθροιστικά σωληνάρια, τα οποία υφίστανται εκτεταμένη βλάβη στην οξεία σωληναριακή νέκρωση και στη διάμεση νεφρίτιδα (που αποτελούν τα συχνότερα αίτια ΟΝΑ). Στην εμφάνιση της υπερκαλιαιμίας θεωρείται ότι συμβάλλει και η απελευθέρωση K^+ από τα πληγέντα σωληναριακά κύτταρα.

Η υπερκαλιαιμία μπορεί να επιταθεί από συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση ή υπερωσμωτικές καταστάσεις (λ.χ. υπεργλυκαιμία) που οδηγούν στην έξοδο του K^+ από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Σοβαρή υπερκαλιαιμία συνηγορεί υπέρ μαζικής καταστροφής κυττάρων, όπως ραβδομυόλυση, σύνδρομο λύσης όγκου, εγκαύματα ή υψηλή πυρετική κίνηση. Σ' αυτές τις καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχει υπερφωσφαταιμία και υπερουριχαιμία. Μεγάλες ποσότητες K^+ μπορεί εξάλλου να εισέλθουν στην κυκλοφορία κατά τη μαζική καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως στην αιμόλυση, στην απορρόφηση μεγάλων αιματωμάτων ή κατά τις αιμορραγίες ανωτέρου πεπτικού. Η άνοδος της τιμής του K^+ είναι ταχύτερη σε υπερκαταβολικούς ασθενείς (λ.χ. στη σήψη). Όχι σπάνια η υπερκαλιαιμία είναι ιατρογενής εξαιτίας χορήγησης καλιούχων ορών, φαρμάκων που περιέχουν K^+ ή μετάγγισης αίματος σε ολιγουρικούς ασθενείς. Η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι συχνότερη όταν η ΟΝΑ εμφανίζεται σε έδαφος προϋπάρχουσας χρόνιας νεφρικής νόσου (ΟΝΑ επί ΧΝΑ) και ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός. Κατ' αναλογία, συχνότερη και βαρύτερη είναι η υπερκαλιαιμία όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα που παρεμβαίνουν στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) (αναστολείς της ρενίνης, αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ, σπειρονολακτόνη, επλερονόνη). Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ότι η ηπαρίνη προκαλεί επίσης υποαλδοστερονισμό και ότι η τριμεθοπρίνη έχει δράση ανάλογη με αυτή της αμιλορίδης στο νεφρικό σωληνάριο.

Η ήπια υπερκαλιαιμία (<6,0 mmol/l) είναι συνήθως ασυμπτωματική. Υψηλότερα επίπεδα K^+ μπορεί περιστασιακά να δώσουν συμπτώματα από το νευρομυϊκό σύστημα, όπως παραισθησίες και μυϊκή αδυναμία, αλλά τα συμπτώματα αυτά σπάνια αξιολογούνται. Συνοδεύονται όμως συνήθως από ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις (οξυκόρυφα Τ, παράταση του διαστήματος PR,

επιπέδωση των P, ευρεία QRS, αριστερή στροφή του άξονα) και μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση επικίνδυνων αρρυθμιών (βραδυκαρδία, αποκλεισμοί, κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή ή τέλος ασυστολία). Σοβαρή υπερκαλιαιμία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ανεπάρκεια των αναπνευστικών μυών. Δεν είναι όλοι οι ασθενείς ευάλωτοι στην εμφάνιση αρρυθμιών στα πλαίσια υπερκαλιαιμίας. Έτσι οι ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις δε συσχετίζονται απόλυτα με τα επίπεδα του K^+, συμβαδίζουν όμως με τον κίνδυνο καρδιακής ανακοπής και γι' αυτό υπαγορεύουν την επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας.

Αφού η υπερκαλιαιμία αποτελεί έναν από τους κυριότερους κίνδυνους για τους ασθενείς με ΟΝΑ είναι απαραίτητο να μετρώνται οι τιμές του K^+ στον ορό τουλάχιστον κάθε ημέρα. Σε υπερκαταβολικούς ασθενείς, μετά από αιμορραγίες πεπτικού ή όταν επίκειται εγχείρηση είναι σκόπιμο οι μετρήσεις να είναι ακόμη συχνότερες, ενώ σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας με εγκαταστημένη ΟΝΑ απαιτείται έλεγχος της τιμής του K^+ κάθε 1-4 ώρες. Η ήπια υπερκαλιαιμία αντιμετωπίζεται αρχικά με περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης του K^+, αποφυγή χορήγησης καλιούχων διαλυμάτων ή σκευασμάτων καθώς και διακοπή φαρμάκων που επιτείνουν την υπερκαλαιμία (λ.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή αναστολείς του άξονα ΡΑΑ). Σε μέτρια υπερκαλιαιμία επιδιώκεται η απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό διαμέσου της διούρησης (λ.χ. φουροσεμίδη) ή διαμέσου ιοντοανταλακτικών ρητινών. Σε περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας με ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η ενδοφλεβία χορήγηση Ca^{2+} ανταγωνίζεται προσωρινά την επίδρασή της στο μυοκάρδιο και στο νευρομυϊκό σύστημα (λ.χ. αναπνευστικούς μύες). Δεν είναι γνωστό πως η χορήγηση Ca^{2+} προφυλάσσει από την τοξική επίδραση της υπερκαλιαιμίας στο μυοκάρδιο: η συγκέντρωση του K^+ δε μεταβάλλεται και η «καρδιοπροστατευτική» δράση του Ca^{2+} αποδίδεται σε «σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών». Η ενδοφλέβια χορήγηση Ca^{2+} πρέπει ωστόσο να γίνεται με μεγάλη φειδώ σε ασθενείς με σοβαρή υπερφωσφαταιμία ή τοξικό δακτυλιδισμό. Η δράση του Ca^{2+} είναι παροδική και διαρκεί 20-60 λεπτά, δίνει όμως πολύτιμο χρόνο για την εφαρμογή άλλων μέτρων που αποσκοπούν στην (προσωρινή) μετακίνηση του K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο, έτσι ώστε να κερδιθεί εκ νέου χρόνος ώστε να αποβληθεί το K^+ από τον οργανισμό με τη διούρηση (ή την εξωνεφρική κάθαρση). Την είσοδο του K^+ στα κύτταρα προάγει η χορήγηση διαλυμάτων γλυκόζης και ινσουλίνης, η εφαρμογή νεφελοποίη-

σης με β-αδρενεργικούς διεγέρτες και (σε μικρότερο βαθμό) η χορήγηση διττανθρακικών. Ωστόσο μετά από 2-4 ώρες το K^+ εξέρχεται εκ νέου από τον ενδοκυττάριο χώρο. Το κρίσιμο σημείο είναι λοιπόν αν θα επιτευχθεί επαρκής διούρηση για την αποβολή του K^+ από τον οργανισμό, η οποία αποτελεί και την τελεσίδικη λύση. Αν κάτι τέτοιο δε συμβεί, καταφεύγουμε στην επείγουσα έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης. Έχουν περιγραφεί περιστατικά με καρδιακή ανακοπή οφειλόμενη σε υπερκαλιαιμία, στα οποία οι συνήθεις χειρισμοί ανάνηψης δεν απέδωσαν παρά μόνο όταν τέθηκε ο ασθενής επειγόντως σε εξωνεφρική κάθαρση. Η εξωνεφρική κάθαρση όχι μόνο αφαιρεί σημαντικές ποσότητες K^+ από τον οργανισμό, αλλά βελτιώνει την οξέωση με αποτέλεσμα τη μετακίνηση ποσότητας K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο. Η κλασική αιμοκάθαρση μειώνει πολύ γρηγορότερα τα επίπεδα του K^+ στον ορό σε σχέση με τις συνεχείς μεθόδους. Βέβαια με τις δεύτερες απομακρύνεται μεγαλύτερη ποσότητα K^+ σε βάθος χρόνου και αποφεύγεται η επανεμφάνιση της υπερκαλιαιμίας εξαιτίας ανακατανομής του K^+ και εξόδου του από τον ενδοκυττάριο χώρο μετά το τέλος της συνεδρίας (rebound). Η αιμοκάθαρση και η αιμοδιαδιήθηση είναι πολύ πιο αποτελεσματικές από την αιμοδιήθηση στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας και πρέπει να προτιμώνται. Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα, επειδή η υπερδιόρθωση της υπερκαλιαιμίας μπορεί να οδηγήσει τοξικές εκδηλώσεις υπερδακτυλιδισμού.

2. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία είναι ασυνήθης στη φάση έναρξης της ΟΝΑ, αλλά μπορεί να εμφανιστεί στη μη ολιγουρική ΟΝΑ από αμινογλυκοσίδες, σισπλατίνη ή αμφοτερικίνη Β. Θεωρείται ότι οφείλεται στην ανεπαρκή απορρόφηση του K^+ από τα πάσχοντα επιθηλιακά κύτταρα στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Είναι επίσης πολύ συχνή στην πολυουρική φάση κατά τη λύση της ΟΝΑ, ιδιαίτερα αν έχει προηγηθεί χορήγηση μεγάλων δόσεων διουρητικών (λ.χ. φουροσεμίδης). Ο αυξημένος ρυθμός αποβολής του K^+ στα ούρα κατά την πολυουρική φάση αποδίδεται στην αυξημένη ροή του διηθήματος στα άπω σωληνάρια, όπως και στην αυξημένη ποσότητα Na^+ που προσφέρεται σε αυτά. Η υποκαλιαιμία σ' αυτή την περίπτωση μπορεί να προληφθεί με επαρκή αναπλήρωση του K^+ που αποβάλλεται στα ούρα. Η μέτρηση του K^+ που αποβάλλεται στα ούρα μπορεί να καθοδηγήσει κα-

λύτερα το ρυθμό αναπλήρωσης. Σε ασθενείς με εσημασμένη πολυουρία μπορεί οι απώλειες να είναι τόσο μεγάλες που να απαιτείται η τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής να εξασφαλίζεται η επαρκής αναπλήρωση του αποβαλλόμενου K^+. Επίσης σε ασθενείς με σημαντική οξέωση, η βελτίωσή της με ένταξη τους σε εξωνεφρική κάθαρση και η είσοδος του K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο μπορεί (σε συνδυασμό με την απομάκρυνση του K^+ από την ίδια τη μέθοδο) να οδηγήσει στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας ακόμη και αν προϋπήρχε υπερκαλιαιμία. Η υποκαλιαιμία πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη δέουσα προσοχή καθώς μπορεί και αυτή να οδηγήσει στην εμφάνιση αρρυθμιών (λ.χ. παροξυντική κολπική μαρμαρυγή), αυξάνει την πιθανότητα τοξικού δακτυλιδισμού, ενώ επιτείνει τη νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών.

3. Υπερφωσφαταιμία

Μέτρια υπερφωσφαταιμία αποτελεί συχνό επακόλουθο της ΟΝΑ. Σοβαρή υπερφωσφαταιμία (>10 mg/dl) μπορεί να εμφανιστεί σε υπερκαταβολικούς ασθενείς ή σε ΟΝΑ σχετιζόμενη με αυξημένο κυτταρικό θάνατο (όπως ραβδομυόλυση, σύνδρομο λύσης όγκου, αιμόλυση ή βαρέα εγκαύματα). Σ' αυτές τις περιπτώσεις συνυπάρχει συνήθως υπερουριχαιμία και σε ορισμένες περιπτώσεις υπασβεστιαιμία (λ.χ. ραβδομυόλυση). Σημαντική υπερφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσουν και τα φωσφατούχα καθαρτικά που χορηγούνται στα πλαίσια προετοιμασίας του εντέρου για ενδοσκόπηση ή χειρουργείο.

Η υπερφωσφαταιμία μπορεί συνήθως να ελεγχθεί με διαιτητικό περιορισμό της πρόσληψης του φωσφόρου και αν χρειαστεί με χρήση δεσμευτικών του φωσφόρου (ανθρακικό ασβέστιο, σεβελαμέρη, λανθάνιο). Δεσμευτικά φωσφόρου που περιέχουν μαγνήσιο είναι καλό να αποφεύγονται εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης υπερμαγνησιαιμίας. Η χρήση των δεσμευτικών του φωσφόρου δεν έχει βέβαια νόημα αν οι ασθενείς δεν είναι σε θέση να λάβουν τροφή (λ.χ. βαριά πάσχοντες ή διασωληνωμένοι). Η κλασική αιμοκάθαρση δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην απομάκρυνση του φωσφόρου εξαιτίας της ιδιαίτερης κινητικής του (βραδεία έξοδος από τα κύτταρα) και του περιορισμένου χρόνου της εφαρμογής της. Αντίθετα οι συνεχείς μέθοδοι υποκατάστασης της εξωνεφρικής λειτουργίας είναι πολύ αποτελεσματικές, σε βαθμό που βαριά πάσχοντες ασθενείς με ΟΝΑ (που

έχουν όμως συνήθως και μειωμένη πρόσληψη) να χρειάζονται συχνά παρεντερική υποκατάσταση φωσφόρου για την πρόληψη της υποφωσφαταιμίας.

Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας συνεπάγεται και ταχύτερη επάνοδο της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΟΝΑ. Με βάση όμως το γεγονός ότι η υπερφωσφαταιμία μπορεί πρωτογενώς να αποτελέσει αίτιο ΟΝΑ (λ.χ. σύνδρομο λύσης όγκου, λήψη υπακτικών που περιέχουν φώσφορο), είναι λογική η σύσταση να αποφεύγονται τουλάχιστον οι πολύ υψηλές τιμές φωσφόρου σε ασθενείς με ΟΝΑ για να προλαμβάνεται περαιτέρω επιβάρυνση της πορεία της.

4. Υπασβεστιαιμία

Υπασβεστιαιμία είναι αρκετά συχνή σε ασθενείς με ΟΝΑ και εμφανίζεται συνήθως 2-3 μέρες μετά την εγκατάσταση της. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνισή της είναι η αντίσταση των οστών στη δράση της παραθορμόνης, η μειωμένη σύνθεση της 1,25 διυδροξυ-βιταμίνης D_3, η εναπόθεση του Ca^{2+} στους κατεστραμμένους ιστούς στη ραβδομυόλυση καθώς και η κατακρήμνιση Ca^{2+} σε διάφορους ιστούς στα πλαίσια εκσημασμένης υπερφωσφαταιμίας (μεταστατική ασβεστοποίηση). Πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος μπορεί επίσης να συμβάλουν στην εμφάνιση της (εξαιτίας της χρήσης των κιτρικών ως αντιπηκτικού στις φιάλες αίματος). Η ενδεχόμενη παρουσία υπολευκωματιναιμίας (συχνή στους βαριά πάσχοντες ασθενείς) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα ολικού Ca^{2+} στον ορό.

Η υπασβεστιαιμία που επιπλέκει την ΟΝΑ και είναι συνήθως ασυμπτωματική, ενδεχομένως εξαιτίας της αντίθετης δράσης της συνυπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης στη νευρομυϊκή δραστηριότητα. Συμπτωματική υπασβεστιαιμία μπορεί ωστόσο να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ραβδομυόλυση, οξεία παγκρεατίτιδα ή μετά την ταχεία διόρθωση μεταβολικής οξέωσης. Οι κλινικές εκδηλώσεις της υποφωσφαταιμίας συμπεριλαμβάνουν παραισθησίες, μυϊκές κράμπες, σπασμούς, σύγχυση καθώς και παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ/μα. Τα σημεία Chvostek και Trousseau βοηθούν στην αποκάλυψη λανθάνουσας τετανίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η υπασβεστιαιμία της ΟΝΑ δε απαιτεί κατά κανόνα αντιμετώπιση, με εξαίρεση τις βαριές συμπτωματικές μορφές (λ.χ. στα πλαίσια ραβδομυόλυσης

ή οξείας παγκρεατίτιδας) ή όταν επίκειται χορήγηση διττανθρακικών (που επιτείνουν την υπασβεστιαιμία). Ακόμη όμως και σ' αυτές τις περιπτώσεις συνήθως επαρκεί η από του στόματος χορήγηση ανθρακικού Ca^{2+}.

5. Υπερασβεστιαιμία

Παροδική ήπια υπερασβεστιαιμία μπορεί να παρατηρηθεί στη φάση λύσης της ΟΝΑ και αποδίδεται στην αύξηση της τιμής της παραθορμόνης στα πλαίσια δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που δεν έχει υποχωρήσει ακόμη. Η υπερασβεστιαιμία μπορεί να είναι εντονότερη στην ΟΝΑ από ραβδομυόλυση και οφείλεται στην κινητοποίηση του Ca^{2+} που έχει εναποτεθεί στους ιστούς. Η φάση της υπερασβεστιαιμίας μπορεί να είναι παρατεταμένη και να οδηγήσει στη μεταστατική ασβεστοποίηση σε ασθενείς με εκτεταμένη καταστροφή μυϊκών ινών. Αυτό το φαινόμενο είναι εντονότερο αν έχουν χορηγηθεί ασβεστούχα σκευάσματα κατά την προηγηθείσα φάση της υπασβεστιαιμίας.

Εκτός από αποτέλεσμα ή επιπλοκή της ΟΝΑ, η υπερασβεστιαιμία μπορεί συμβάλει η ίδια στην εμφάνιση της ΟΝΑ ή να είναι ενδεικτική νόσων που προκαλούν ΟΝΑ με συνηθέστερες τις κακοήθειες με πολλαπλές οστεοκλαστικές εστίες (λ.χ. σε πολλαπλό μυέλωμα). Σοβαρή προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία μπορεί να επιδεινώσει την πορεία της ΟΝΑ, λ.χ. την προνεφρική ΟΝΑ. Η υπερασβεστιαιμία συνοδεύεται συχνά κλινικά από αφυδάτωση (προκαλεί νεφρογενή άποιο διαβήτη) και υπέρταση).

6. Υπερμαγνησιαιμία

Ήπια υπερμαγνησιαιμία είναι συχνή στην ολιγουρική ΟΝΑ και αντανακλά τη μειωμένη νεφρική αποβολή του προσλαμβανόμενου Mg^{2+} (τροφές, ολική παρεντερική διατροφή, αντιόξινα, υπακτικά κ.ά). Ωστόσο, είναι συνήθως ασυμπτωματική και στερείται ιδιαίτερης κλινικής σημασίας. Πιο σοβαρή υπερμαγνησιαιμία μπορεί να εμφανιστεί ιατρογενώς στην περίπτωση υπερβολικής χορήγησής του, όπως για παράδειγμα στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας. Σε κάθε περίπτωση η αντιμετώπιση συνίσταται στη διακοπή της εξωγενούς χορήγησης Mg^{2+}.

7. Υπομαγνησιαιμία

Υπομαγνησιαιμία επιπλέκει περιστασιακά τη μη ολιγουρική ΟΝΑ από σισπλατίνη ή αμφοτερικίνη Β και αντανακλά πιθανότατα τη βλάβη των σωληναριακών κυττάρων στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, που αποτελεί την κύρια θέση επαναρρόφησης του Mg^{2+}. Η υπομαγνησιαιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική, αλλά περιστασιακά μπορεί να εκδηλωθεί με νευρομυϊκές εκδηλώσεις, κράμπες, σπασμούς, καρδιακές αρρυθμίες, ανθεκτική υποκαλιαιμία ή υπασβεστιαιμία.

8. Υπονατριαιμία

Συνήθως οι ασθενείς με ΟΝΑ έχουν καταρχήν φυσιολογικό Na^+ ορού, επειδή οι μεταβολές του συμβαδίζουν με αντίστοιχες μεταβολές του ύδατος. Η λήψη όμως καθαρού ύδατος ή η υπερφόρτωση με υπότονα διαλύματα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας είναι δυνατό να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία από αραίωση. Η συχνότητά της αυξάνει αν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια ή προηγηθείσα λήψη διουρητικών.

Στην προνεφρική ΟΝΑ το Na^+ του ορού είναι συνήθως φυσιολογικό, καθώς οι απώλειες σε Na^+ συνοδεύονται από αντίστοιχη απώλεια ύδατος. Η υπογκαιμία μπορεί ωστόσο να οδηγήσει σε αυξημένη πρόσληψη ύδατος και σε υπονατριαιμία. Στην ολιγουρική ΟΝΑ κατακρατείται Na^+, αλλά και το ολικό Na^+ του οργανισμού αυξάνει. Παρόλα αυτά, μπορεί να παρατηρηθεί υπονατριαιμία στα πλαίσια μεγάλης πρόσληψης ύδατος από του στόματος ή χορήγησης γλυκοζούχων ή υπότονων διαλυμάτων σε συνδυασμό με την αδυναμία αποβολής του πλεονάζοντος ύδατος από τους νεφρούς. Σοβαρή υπονατριαιμία μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα, λήθαργο, διαταραχές της αντίληψης και της συμπεριφοράς, αδυναμία, εμέτους ή σπασμούς.

Οι ανάγκες σε Na^+ σε ασθενείς με ΟΝΑ ποικίλλουν. Υπάρχουν ολιγοανουρικοί ασθενείς που αποβάλλουν μόλις 15-30 mmol την ημέρα. Ασθενείς σε πολυουρική φάση αντίθετα μπορεί να έχουν μεγάλες νεφρικές απώλειες Na^+ (τυπικά 50-70 mmol ανά λίτρο ούρων). Σ' αυτές τις περιπτώσεις η μη αναπλήρωσή του μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση υπογκαιμίας και υπότασης με αρνητική επίδραση στην ανακάμπτουσα νεφρική λειτουργία.

Για την πρόληψη της υπερφόρτωσης με όγκο και υπονατριαιμίας από αραίωση είναι απαραίτητο-μετά την αποκατάσταση ενός πιθανού ελλείμμα-

τος του ενδαγγειακού όγκου-η χορήγηση ύδατος και Na^+ να προσαρμόζονται στις τρέχουσες απώλειες (διούρηση, απώλειες από το γαστρεντερικό και παροχετεύσεις, άδηλες απώλειες). Σε ενήλικες ασθενείς με ΟΝΑ χωρίς πυρετό ή απώλειες από το γαστρεντερικό οι βασικές μη εμφανείς απώλειες είναι περίπου 600-800 ml την ημέρα, ενώ η ενδογενής παραγωγή ύδατος ανέρχεται σε 300 ml την ημέρα. Για αυτό το λόγο πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια σε ολιγουρικούς ασθενείς η ημερήσια χορήγηση υγρών να περιορίζεται στα 300-500 ml ημερησίως, κάτι που δεν είναι βέβαια πάντοτε εφικτό, αν αναλογιστεί κανείς και μόνο τον όγκο των διαλυμάτων της φαρμακευτικής αγωγής. Φυσικά οι άδηλες απώλειες είναι πολύ μεγαλύτερες σε βαριά πάσχοντες εξαιτίας της υπέρπνοιας, της εφίδρωσης και του πυρετού.

Αν εμφανιστεί υπονατριαιμία από αραίωση σε ασθενείς με ΟΝΑ αρκεί συνήθως ο περιορισμός της πρόσληψης καθαρού ύδατος, τόσο από το στόμα, όσο και παρεντερικά. Σε συμπτωματικές μορφές χορηγούνται υπέρτονα προς το πλάσμα διαλύματα Na^+ σε συνδυασμό με διουρητικά (ως επί το πλείστον διουρητικά της αγκύλης, λ.χ. φουροσεμίδη σε συνεχή έγχυση). Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων V_2 της αντιδιουρητικής ορμόνης προοδευτικά χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας από αραίωση (λ.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση). Δεν υπάρχουν όμως ακόμη μελέτες όσον αφορά στη χρησιμοποίηση τους σε ασθενείς με ΟΝΑ. Σε ολιγοανουρικούς ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί η αφαίρεση του κατακρατηθέντος καθαρού ύδατος με εξωνεφρική κάθαρση (υπερδιήθηση). Η διόρθωση της τιμής του Na^+ πρέπει να γίνεται με προσοχή εξαιτίας του κινδύνου της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης, αν η υπονατριαιμία υφίσταται περισσότερο από 48 ώρες.

9. Υπερνατριαιμία

Σε προνεφρική ΟΝΑ μπορεί να παρατηρηθεί υπερνατριαιμία σε καταστάσεις που προκαλούν μεγαλύτερη απώλεια ύδατος σε σχέση με τις απώλειες Na^+. Αυτό μπορεί να συμβεί για παράδειγμα σε εγκαύματα, υπερβολική εφίδρωση ή διαρροϊκά σύνδρομα. Σ' αυτή την περίπτωση, παρά την υπερνατριαιμία, το ολικό ποσό Na^+ του οργανισμού είναι ελαττωμένο και γι' αυτό χορηγούνται αρχικά ισότονα διαλύματα νατριούχων ορών (τα οποία βέβαια είναι υπότονα ως προ το πλάσμα) μέχρι να βελτιωθεί η υπογκαιμία.

Στην πολυουρική φάση της λύσης της ΟΝΑ (λ.χ. μεταποφρακτική πολυουρία) μπορεί επίσης να παρατηρηθεί υπερνατριαιμία, αν οι απώλειες σε ελεύθερο ύδωρ δεν αναπληρώνονται ή αναπληρώνονται με υπέρτονα ως προς το πλάσμα διαλύματα. Τότε η υπερνατριαιμία αντιμετωπίζεται με την από του στόματος λήψη ύδατος ή με τη χορήγηση υπότονων προς το πλάσμα διαλυμάτων παρεντερικά. Ο ρυθμός διόρθωσης σε κάθε περίπτωση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mmol/L την ημέρα.

10. Βιβλιογραφία

1. Hashem R, Weissman C. Renal dysfunction and fluid and electrolyte disturbances. Curr Opin Crit Care 2011; 17: 390-395.

2. Khalil P, Murty P, Palevsky PM. The patient with acute kidney injury. Prim Care 2008; 35: 239-264.

3. Kellum JA, Cerda J, Kaplan LJ, Nadim MK, Palevsky PM. Fluids for prevention and management of acute kidney injury. Int J Artif Organs 2008; 31: 96-110.

4. Beige J, Kreutz R, Rothermund L. [Acute renal failure: pathophysiology and clinical management]. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 2569-2578.

5. Needham E. Management of acute renal failure. Am Fam Physician 2005; 72(9): 1739-1746.

6. Albright RC Jr. Acute renal failure: a practical update. Mayo Clin Proc 2001; 76(1): 67-74.

Ερωτήσεις

1. Ποια από τις παρακάτω ηλεκτρολυτικές διαταραχές ΔΕΝ είναι συχνή στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια:
α) Υπονατριαιμία;
β) Υποκαλιαιμία;
γ) Υπασβεστιαιμία;
δ) Υπομαγνησιαιμία;

2. Τα παρακάτω φάρμακα αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης υπερκαλαιμίας σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ΕΚΤΟΣ από:
α) Ηπαρίνη;

β) Ερυθροποιητίνη;
γ) Επλερονόνη;
δ) Τριμεθοπρίμη;

3. Υποκαλιαιμία ΔΕΝ είναι συχνή στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια που οφείλεται στη χορήγηση:
α) Αμινογλυκοσιδών;
β) Μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών;
γ) Σισπλατίνης;
α) Αμφοτερικίνης Β;

4. Η υπερφωσφαταιμία ΔΕΝ είναι συχνή σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια οφειλόμενη σε:
α) Σήψη;
β) Εγκαύματα;
γ) Αμινογλυκοσίδες;
δ) Λεμφώματα;

5. Τι από τα παρακάτω είναι αληθές όσον αφορά στην υπονατριαιμία κατά την οξεία νεφρική ανεπάρκεια:
α) Είναι συχνή στη φάση εισβολής;
β) Είναι συχνότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης;
γ) Είναι αναγκαία η γρήγορη και πλήρης διόρθωσή της εξαιτίας του κινδύνου της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης;
δ) Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων V_2 της αντιδιουρητικής ορμόνης αποτελούν μία ενδιαφέρουσα μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση;

Απαντήσεις

1. α
2. β
3. β
4. γ
5. δ

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στο σακχαρώδη διαβήτη

Θεοδωρίδης Μάριος

Νεφρολόγος , Επιμελητής Α΄, Νεφ. Κλιν., Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Κύρια σημεία

- Η υπεργλυκαιμία δρα διαφορετικά στα κύτταρα ανάλογα με τη δυνατότητα της γλυκόζης να εισέλθει σ' αυτά (αφυδάτωση μυϊκού κυττάρου, εξοίδηση ηπατικού κυττάρου)

- Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (μείωση του GFR) σχετίζεται με την εμφάνιση σοβαρού βαθμού υπεργλυκαιμίας εξαιτίας της αδυναμίας του οργανισμού να αποβάλει το επιπλέον φορτίο γλυκόζης

- Στους διαβητικούς ασθενείς συχνά παρατηρείται αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών, είτε πρωτογενώς (ΧΝΝ), είτε δευτερογενώς (μειωμένος ΔΚΟΑ εξαιτίας νεφρωσικού συνδρόμου ή καρδιακής ανεπάρκειας και ενεργοποίησης του άξονα ΡΑΑ και ADH)

- Οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη υπερνατριαιμίας λόγω ωσμωτικής διούρησης

- Στο διαβητικό μη κετωσικό υπερωσμωτικό σύνδρομο η έναρξη αγωγής με ινσουλίνη δεν πρέπει να είναι επιθετική επειδή η ενυδάτωση θα ελαττώσει τα επίπεδα της γλυκόζης καθώς επίσης η γρήγορη ελάττωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος πρέπει να αποφεύγεται για την προφύλαξη από την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος. Οι υπεργλυκαιμικοί ασθενείς είναι συμπτωματικοί όταν συνυπάρχει υπερνατριαιμία

- Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραγμένη ομοιοστασία K^+ η οποία διορθώνεται με τη χορήγηση ινσουλίνης. Εκτός από την έλλειψη ή την αντίσταση στην ινσουλίνη αρκετοί άλλοι παράγοντες συνδράμουν στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς, όπως η μεταβολική οξέωση, ο υποαλδοστερονισμός, τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι β-αποκλειστές

- Στη διαβητική κετοξέωση επίπεδα $K \leq 4,5$ mEq/L χαρακτηρίζουν σημαντικό έλλειμμα του ιόντος

- Η αντιμετώπιση της υπασβεστιαιμίας βελτιώνει την έκκριση και δράση της ινσουλίνης. Ο καλός και μακροχρόνιος ευγλυκαιμικός έλεγχος προφυλάσσει από την ενδοκυττάρια διαταραχής της ομοιόστασης του Ca^{2+} που σχετίζεται με πολλές μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη

- Η καλή ρύθμιση του διαβήτη αποτρέπει την υπερφωσφατουρία, η οποία ευθύ-

νεται για την προβληματική αιμάτωση των ιστών, την μειωμένη παροχή ενέργειας (ATP) και την διαταραγμένη έκκριση και δράση της ινσουλίνης

- Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με υπομαγνησιαιμία. Η συμπληρωματική χορήγηση Mg^{2+}, ο έλεγχος της διαβητικής γαστροπάρεσης, η διόρθωση των συνυπαρχόντων ηλεκτρολυτικών διαταραχών δύναται διαμέσου αποκατάστασης των επιπέδων του Mg^{2+} να βελτιώσει την έκκριση και δράση της ινσουλίνης

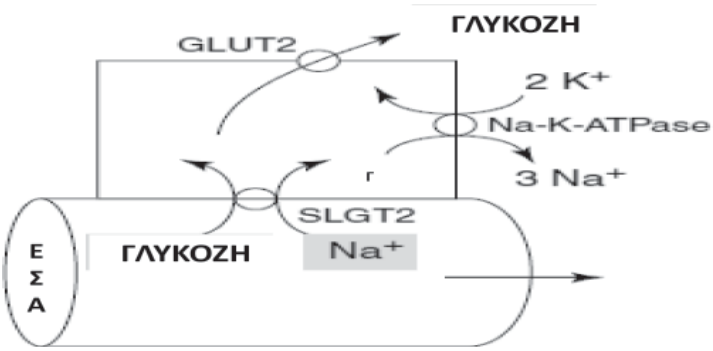
1. Εισαγωγή

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στον εξωκυττάριο χώρο καθορίζεται από την ισορροπία ανάμεσα στο ρυθμό παραγωγής της και την αποδόμησή της. Αθροιστικά η παραγωγή της γλυκόζης προέρχεται από την διαιτητική πρόσληψη, την γλυκογονόλυση και την ηπατική γλυκονεογένεση, η οποία χρησιμοποιεί γαλακτικά, αμινοξέα (κυρίως αλανίνη) και γλυκερόλη ως υπόστρωμα. Η παραγόμενη γλυκόζη χρησιμεύει για την παραγωγή ενέργειας ή αποθηκεύεται στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες με τη μορφή του γλυκογόνου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα ρυθμίζονται σε στενά όρια (νηστείας: 60-100 mg/dl) υπό τη δράση, τόσο της ινσουλίνης, όσο και του γλουκαγόνου (πάγκρεας)[1-4]. Η λήψη υδατανθρακούχου γεύματος οδηγεί σε άνοδο της γλυκόζης στο πλάσμα με αποτέλεσμα την αυξημένη είσοδό της στα Β-κύτταρα του παγκρέατος διαμέσου των GLUT2 και GLUT1 μεταφορέων (η έκφραση των οποίων αυξάνεται στην υπεργλυκαιμία), με επακόλουθο την έκκριση ινσουλίνης και την καταστολή της παραγωγής γλουκαγόνου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η μεταβολή εξαιτίας της γλυκόζης των επίπεδων της ινσουλίνης και του γλουκαγόνου οδηγεί. τόσο σε αναστολή της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ κατά 50-70%, όσο και στον καταβολισμό της γλυκόζης του πλάσματος, με αποτέλεσμα την επάνοδο των τιμών της μέσα σε ώρες σε φυσιολογικά επίπεδα[5,6].

Για τη δημιουργία συνθηκών υπεργλυκαιμίας είναι απαραίτητη η πλήρης ή μερική έλλειψη ινσουλίνης με ή χωρίς παρουσία αντίστασης στη δράση της (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 & 2). Η έλλειψη ινσουλίνης προκαλεί άμεσα τη δημιουργία υπεργλυκαιμίας, αλλά και έμμεσα διαμέσου αύξησης της έκκρισης του γλουκαγόνου, της αυξητικής ορμόνης και των κατεχολαμινών[7].

2. Γλυκόζη και νεφρός

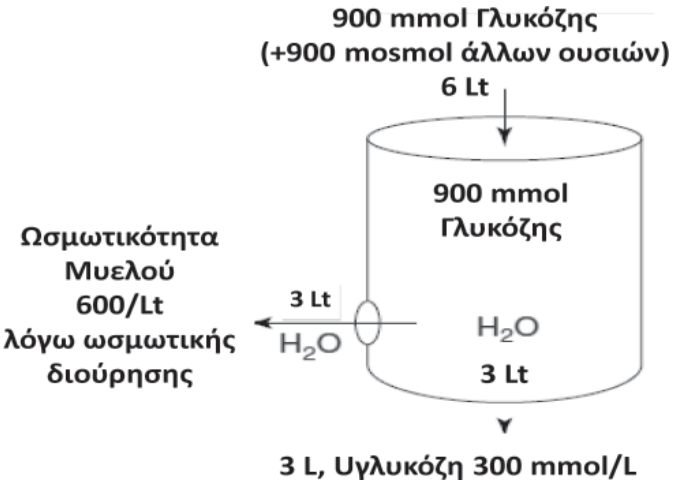
Η μέγιστη ποσότητα της γλυκόζης που δύναται να επαναρροφηθεί είναι 1,8 g/L GFR (ρυθμού σπειραματικής διήθησης) ή 325 g/24ωρο σ' ένα ενήλικα 70 kg με GFR 120 ml/min. Η επαναρρόφηση της γλυκόζης γίνεται στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (ΕΣΑ) διαμέσου ενός Na^+ εξαρτώμενου μεταφορέα (SLGT2-1 Na^+/γλυκόζη). Η έξοδος της γλυκόζης από τα σωληναριακά κύτταρα του ΕΣΑ γίνεται διαμέσου του GLUT2 μεταφορέα της γλυκόζης που βρίσκεται στη βασική επιφάνεια και είναι ανεξάρτητη του Na^+ (Σχήμα 1).



***Σχήμα 1**: Επαναρρόφηση της γλυκόζης*

3. Γλυκόζη και ωσμωτική διούρηση

Ο αυξημένος όγκος των ούρων στην ωσμωτική διούρηση από υπεργλυκαιμία οφείλεται στον αυξημένο αριθμό των δραστικών ωσμωλίων στα ούρα και στη χαμηλή ωσμωτικότητα του διάμεσου χώρου στη μυελώδη μοίρα του νεφρού (Σχήμα 2). Το κύριο δραστικό ωσμώλιο στα ούρα σε ασθενή με υπεργλυκαιμία είναι η γλυκόζη (~300-350 mmol/L). Κατά την ωσμωτική διούρηση τα ούρα περιέχουν και άλλα δραστικά ωσμώλια σε μικρότερη συγκέντρωση (κατά προσέγγιση Na^+=40 mmol/L, K^+=20 mmol/L και ανιόντα).



***Σχήμα 2**: Απλοποιημένο διάγραμμα αθροιστικού σωληναρίου στη μυελώδη μοίρα με μόνη δραστική ωσμωτική ουσία τη γλυκόζη. Απόδοση από το φλοιικό τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου ισοωσμωτικού τμήματος ούρων σε σχέση με το πλάσμα (300 mOsm/kg). Αν η ωσμωτικότητα στον μυελό είναι 600 mOsm/kg H_2O θα επαναρροφηθούν 3 L H_2O και θα αποβληθούν 3 L ούρων με συγκέντρωση γλυκόζης 300 mmol/L*

4. Η επίδραση του μειωμένου GFR στη γλυκόζη του πλάσματος

Η ταυτόχρονη απώλεια του Na^+ στην ωσμωτική διούρηση από υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μείωση του δραστικού αγγειακού όγκου (ΔΚΟΑ) με αποτέλεσμα στους ασθενείς με μειωμένο GFR να αποβάλλεται μικρότερο φορτίο γλυκόζης (Πίνακας 1).

	GFR (L/day)			
	180	100	50	25
$P_{Glucose}$ (mg/dL)	Αποβαλλόμενη γλυκόζη (g/day)			
250	125	70	35	0
500	575	320	160	0
1000	1475	820	410	205

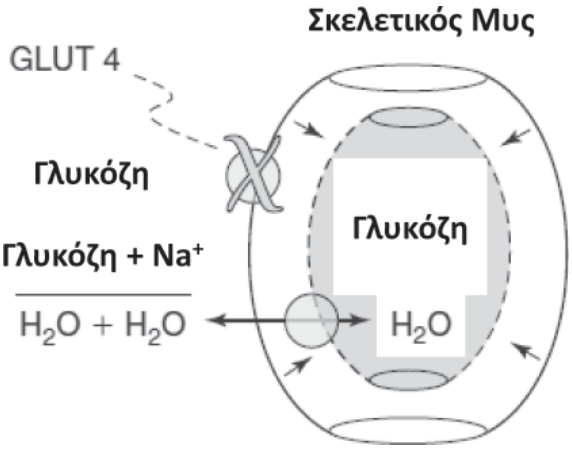
***Πίνακας 1**: Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας και της GFR στην αποβολή της γλυκόζης*

4.1. Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο

Η υπεργλυκαιμία ασκεί δύο κύριες επιδράσεις στον ενδοκυττάριο (ICF) και εξωκυττάριο χώρο (ECF). Καταρχήν η προσθήκη γλυκόζης χωρίς την προσθήκη ύδατος προκαλεί σοβαρή υπεργλυκαιμία με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης των δραστικών ωσμωλίων γεγονός που προκαλεί τη μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Επίσης η υπεργλυκαιμία προκαλεί ωσμωτική διούρηση με αποτέλεσμα την απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών, γεγονός που οδηγεί στην μείωση του ECF.

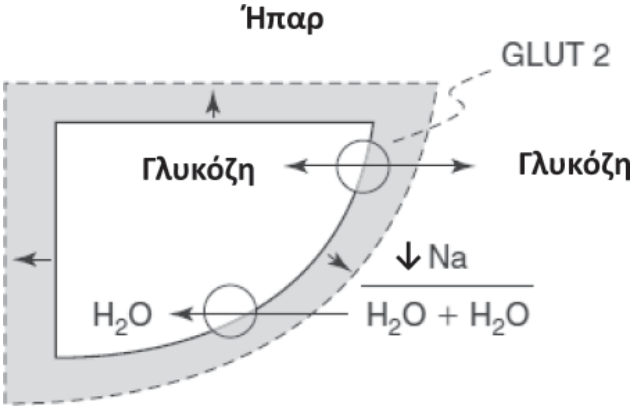
α) *Μετακίνηση του ύδατος δια των κυτταρικών μεμβρανών:* Κατά την βαριά υπεργλυκαιμία με συνοδό αύξηση της συγκέντρωσης των δραστικών ωσμωλίων, τα μυϊκά κύτταρα συρρικνώνονται και τα ηπατικά κύτταρα διογκώνονται αν συνυπάρχει υπονατριαιμία. Το μέγεθος των εγκεφαλικών κυττάρων ποικίλλει ανάλογα με την ταχύτητα εισόδου της γλυκόζης σ' αυτά. Η κατανόηση της επίδρασης της υπεργλυκαιμίας στη μετακίνηση του ύδατος δια των κυτταρικών μεμβρανών στηρίζεται στην αναγνώριση ύπαρξης δύο ομάδων μορίων που συμμετέχουν: 1) *Μόρια τα οποία δεν προκαλούν μετακίνηση ύδατος (*είναι αυτά που επιτυγχάνουν ίσες συγκεντρώσεις ανάμεσα στον ECF και ICF) προκαλούν αύξηση της POsm, αλλά δεν προκαλούν μετακίνηση ύδατος λ.χ. η ουρία και β) μ*όρια τα οποία προκαλούν μετακίνηση ύδατος* (αυτά που περιορίζονται σε ένα χώρο λ.χ. Na^+ στον ECF, K^+ στον ICF) προκαλούν μετακίνηση ύδατος προς το διαμέρισμα που μεταβάλλεται η συγκέντρωσή τους.

β) Η γλυκόζη και ενδοκυττάριος όγκος: **β1) Σκελετικοί μύες:** Η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι πάντοτε μεγαλύτερη στον εξωκυττάριό τους χώρο, επειδή η μετακίνησή της ενδοκυττάρια απαιτεί την παρουσία ινσουλίνης. Η άνοδος της γλυκόζης στην υπεργλυκαιμία (δραστικό ωσμωτικό μόριο) οδηγεί στη μετακίνηση ύδατος από τον ICF στον ECF χώρο (Σχήμα 3).



Σχήμα 3*: Η συνεχής γραμμή αντιπροσωπεύει τις φυσιολογικές συνθήκες και η διακεκομμένη τις συνθήκες υπεργλυκαιμίας*

β2) Ηπατικά κύτταρα: Η γλυκόζη δεν είναι δραστικά ωσμωτική ουσία στα ηπατικά κύτταρα επειδή η είσοδός της σ' αυτά είναι ανεξάρτητη της παρουσίας ινσουλίνης. Στην υπεργλυκαιμία η γλυκόζη δεν αποτελεί ωσμωτικά δραστική ουσία και δεν προκαλεί μετακίνηση ύδατος. Όταν συνυπάρχει υπονατριαιμία μετακινείται ύδωρ ενδοκυττάρια με αποτέλεσμα την εξοίδηση του κυττάρου (Σχήμα 4).



Σχήμα 4*: Η συνεχής γραμμή αντιπροσωπεύει τις φυσιολογικές συνθήκες και η διακεκομμένη τις συνθήκες υπεργλυκαιμίας με υπονατριαιμία*

β3) Εγκεφαλικά κύτταρα: Ο βαθμός εξοίδησης των κυττάρων εξαρτάται άμεσα από την ταχύτητα εγκατάστασης της υπεργλυκαιμίας, χωρίς όμως αυτό να είναι απόλυτα ξεκάθαρο. Σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία, διαβητική κετοξέωση (DKA), μειωμένο ECF όγκο και αυξημένη συγκέντρωση δραστικών ωσμωλίων, οι ομάδες των εγκεφαλικών κύτταρων συμπεριφέρονται με διαφορετικό τρόπο λ.χ. τα κύτταρα του υποθαλάμου (υπεύθυνα για την ανίχνευση των μεταβολών της συγκέντρωσης του Na^+ στον ECF) δεν αναγνωρίζουν στη γλυκόζη χαρακτήρες δραστικής ωσμωτικής ουσίας, σε αντίθεση με άλλες ομάδες εγκεφαλικών κυττάρων. Είναι πολύ σημαντικό να αποφεύγεται η ταχεία μείωση των δραστικών ωσμωτικών ουσιών στον ECF με σκοπό την αποφυγή πρόκλησης εγκεφαλικού οιδήματος, ειδικά στα παιδιά.

5. Ποσοτικός συσχετισμός ανάμεσα στην άνοδο της γλυκόζης στο πλάσμα και στη μείωση της συγκέντρωσης του Na^+

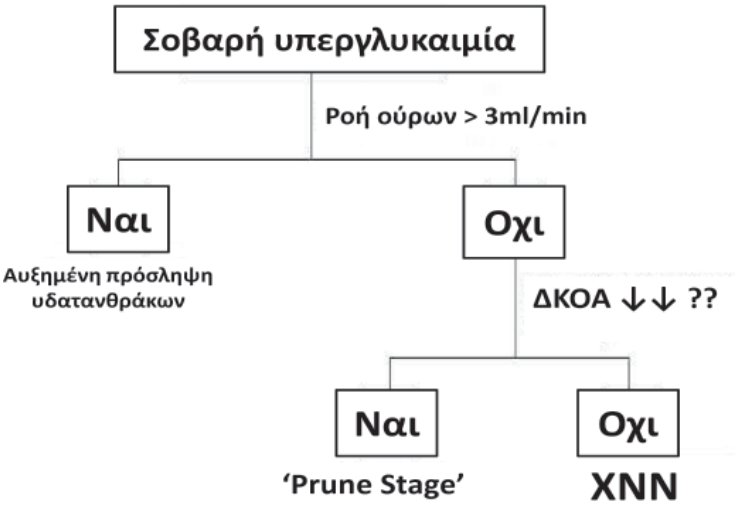
Δεν υπάρχει αξιόπιστη συσχέτιση της ανόδου της γλυκόζης και της πτώσης της συγκέντρωσης του Na^+ στο πλάσμα στους ασθενείς με υπεργλυκαιμία (λ.χ. Διορθωμένο Na^+=Μετρούμενο Na^+ (mEq/L)-[1,65 x (γλυκόζη σε mg/dl-100)/100][8] Η πιθανότητα λάθους εκτίμησης είναι σημαντική επειδή οι υπολογισμοί για τη διόρθωση της τιμής του Na^+ στηρίζονται στην υπόθεση ότι η γλυκόζη προστίθεται χωρίς την προσθήκη ύδατος, καθώς επίσης δεν συνεκτιμάται η προηγούμενη ισορροπία $Na^+\backslash H_2O$.

6. Η επίδραση της ωσμωτικής διούρησης στη σύσταση των υγρών του οργανισμού

Οι κύριες απώλειες από την ωσμωτική διούρηση της υπεργλυκαιμίας αφορούν στο Na^+, το K^+, το Cl^- και στο ύδωρ. Συνήθως ποσοτικά οι απώλειες στα ούρα κυμαίνονται από 300-350 mmol/L για τη γλυκόζη, για το Na^+ περί τα 40 mmol/L και για το K^+ περί τα 20 mmol/L. Για τον υπολογισμό του ελλείμματος του Na^+ στον ECF είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του εξωκυττάριου όγκου.

7. Υπεργλυκαιμία

Η απουσία ή η μερική έλλειψη ινσουλίνης είναι απαραίτητες συνθήκες για την ανάπτυξη χρόνιας υπεργλυκαιμίας. Ο μειωμένος GFR ή/και η μεγάλη κατανάλωση γλυκόζης οδηγούν στην ανάπτυξη βαριάς υπεργλυκαιμίας. Η έναρξη της υπεργλυκαιμίας συνοδεύεται αρχικά από πολυουρία χωρίς να υπάρχει μείωση του ECF και του GFR. Η αιτία της υπεργλυκαιμίας στα αρχικά στάδια οφείλεται στην αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης και στον ελαττωμένο καταβολισμό της. Ακολούθως η αυξημένη αποβολή ούρων εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης οδηγεί σε μεγάλη απώλεια Na^+ με αποτέλεσμα τη μείωση του δραστικού κυκλοφορούντα όγκου αίματος (ΔΚΟΑ) και του GFR. Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε σημαντική επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας εξαιτίας της μειωμένης ικανότητας του οργανισμού να αποβάλει γλυκόζη. Στηριζόμενοι στην παραπάνω θεωρία βιβλιογραφικά η υπεργλυκαιμία χωρίζεται σε δύο φάσεις: α) της πολυουρίας (drinker stage-φάση πότη) και β) της ολιγουρίας (prune stage – κλαδεμένη φάση), Ο καλύτερος τρόπος για τη διαφορική διάγνωση της υπεργλυκαιμίας είναι η εκτίμηση του ρυθμού ροής των ούρων, της κρεατινίνης του πλάσματος και του ΔΚΟΑ (Σχήμα 5, Πινάκας 2).



***Σχήμα 5**: Διαφορική διάγνωση φάσης υπεργλυκαιμίας*

	Διάγνωση	Ευρήματα	
ΠΟΛΥΟΥΡΙΚΗ ΦΑΣΗ	**(ροή ούρων>3ml/min)**		
Drinker stage	**Αυξημένη λήψη γλυκόζης**	**Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκόζης**	**Ανίχνευση και άλλων αιτιών υπεργλυκαιμίας**
Καταβολικό στάδιο	**Αυξημένος ρυθμός εμφάνισης ουρίας**	**Διάσπαση ενδογενών πρωτεϊνών**	**Ανίχνευση αιτιών υπερκαταβολισμού ή απώλειας αίματος (ΓΕΣ)**
ΟΛΙΓΟΥΡΙΚΗ ΦΑΣΗ			
Prune stage	**Χαμηλός ΔΚΟΑ**	**Αιμοδυναμική αστάθεια**	**Αποκατάσταση του ΔΚΟΑ , προσοχή στη μείωση των δραστικών οσμωλίων**
ΧΝΝ	**Αυξημένος ΔΚΟΑ**	**Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Υπερκαλιαιμία**	**Η μείωση των επίπεδων γλυκόζης μετά από χορήγηση ινσουλίνης είναι αργή**

Πίνακας 2*: Διαφορική διάγνωση φάσης υπεργλυκαιμίας*

α) Φάση πολυουρίας: Για τη διατήρηση σοβαρού βαθμού υπεργλυκαιμίας είναι απαραίτητη η μεγάλη κατανάλωση γλυκόζης ή/και ο αυξημένος ρυθμός κένωσης του στομάχου. Η υπερβολική κατανάλωση υδατανθράκων μπορεί να ξεπεράσει την ικανότητα του νεφρού να αποβάλει την περίσσεια της γλυκόζης, με αποτέλεσμα την πρόκληση βαριάς υπεργλυκαιμίας. Η κένωση του στομάχου στους διαβητικούς ασθενείς συνήθως είναι βραδεία. Μία αιφνίδια άνοδος της γλυκόζης στο αίμα ή/και μία αιφνίδια αύξηση της ροής των ούρων μπορεί να οφείλονται σε απότομη κένωση του στομάχου.

α1) Καταβολικό στάδιο: Σ' αυτό το στάδιο παρατηρείται αύξηση του ρυθμού παραγωγής και αποβολής της ουρίας. Ο καταβολισμός 100 g πρωτεϊνών παρέχει τον σκελετό άνθρακα για τη σύνθεση 333 mmol γλυκόζης, ποσότητα όμως μικρή για να προκαλέσει σοβαρή υπεργλυκαιμία. Ο καταβολισμός σημαντικών ποσοτήτων πρωτεϊνών (λ.χ. αυξημένη απορρόφηση αμινοξέων από αιμορραγία του πεπτικού) μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση σημαντικής υπεργλυκαιμίας (δυσανάλογη αύξηση της ουρίας σε σχέση με την κρεατινίνη – κάθε 100 g πρωτεϊνών παρέχουν άζωτο για σύνθεση ~600 mmol ουρίας).

β) Φάση ολιγουρίας: *β1) Ασθενείς με προνεφρική αζωθαιμία*: Η αποβολή της γλυκόζης ελαττώνεται σημαντικά στην προνεφρική αζωθαιμία με

κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπεργλυκαιμίας. Η ωσμωτική διούρηση προκαλεί μείωση του ΔΚΟΑ, η οποία προάγει την επαναρρόφηση Na^+ και κατά συνέπεια της γλυκόζης στο ΕΣΑ σε μέγιστο βαθμό. *β2) Ασθενείς με ΧΝΝ*: Η αποβολή της γλυκόζης σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο και συνθήκες υπεργλυκαιμίας είναι σημαντικά ελαττωμένη με αποτέλεσμα η αύξηση των ωσμωτικά δραστικών ουσιών να προκαλεί αύξηση του ECF εξαιτίας της μετακίνησης ύδατος έξω από τα κύτταρα, στα οποία απαιτείται η ύπαρξη ινσουλίνης για την είσοδο της γλυκόζης (σκελετικοί μύες). Οι ασθενείς αυτοί δεν βρίσκονται σε αρνητικό ισοζύγιο Na^+ επειδή η υπεργλυκαιμία δεν μπορεί να προκαλέσει ωσμωτική διούρηση.

8. Επίδραση της ινσουλίνης στους ηλεκτρολύτες

Η ινσουλίνη προάγει: α) την επαναρρόφηση του Na^+ στα άπω τμήματα του νεφρώνα, β) την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+, γ) τη σύνθεση των πρωτεϊνών για τις ανάγκες των οποίων καταναλώνεται ενδοκυττάρια φωσφόρος και δ) την επαναρρόφηση Mg^{2+} στον άπω νεφρώνα. Στην ανάπτυξη των επιμέρους θεμάτων για τις διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών θα αναφερθούν εκτεταμένα οι αιτίες που σχετίζονται άμεσα με τον σακχαρώδη διαβήτη και επιγραμματικά οι υπόλοιπες.

9. Διαταραχές του εξωκυττάριου όγκου υγρών

9.1. Μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών

Η μείωση του ECF χαρακτηρίζεται από απώλειες Na^+ ή/και ύδατος μεγαλύτερες των προσλαμβανομένων. Οι απώλειες μπορεί να είναι νεφρικές ή εξωνεφρικές (δέρμα, γαστρεντερικό ή αναπνευστικό σύστημα). Η απώλεια του ECF υγρού προέρχεται, τόσο από τον ενδαγγειακό, όσο και από το διάμεσο χώρο και είναι άμεσα εξαρτώμενη από το είδος της απώλειας (ύδωρ ή ύδωρ και Na^+). Η απώλεια ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών ασκεί μικρότερη επίδραση στον ενδοαγγειακό χώρο εξαιτίας της ελεύθερης μετακίνησης του ύδατος ανάμεσα στους δύο αυτούς χώρους.

Εξωνεφρικές απώλειες: *α) Απώλειες από το γαστρεντερικό:* Οι διαβητικοί ασθενείς εξαιτίας της αυτόνομης νευροπάθειας του γαστρεντερικού παρουσιάζουν συχνά διαρροϊκές κενώσεις*, β) απώλειες εκ του δέρματος*,

γ) αιμορραγία και *δ) απώλεια υγρών σε τρίτο χώρο.*

Νεφρικές απώλειες: Φυσιολογικά καθημερινά αποβάλλονται μικρές ποσότητες Na^+ παρόλη την αυξημένη ποσότητα διήθησης του ιόντος από το σπείραμα (25.000 mmol). Η αποβαλλόμενη ποσότητα του Na^+ εξαρτάται άμεσα από την ικανότητα των σωληναριακών κυττάρων να το επαναρροφήσουν με στόχο την ομοιοστασία του ECF. Η μειωμένη ικανότητα των σωληναριακών κυττάρων να επαναρροφήσουν το Na^+ οδηγεί σε αυξημένες απώλειες και υπογκαιμία.

α) Διουρητικά: Η χορήγηση διουρητικών, τόσο σε διαβητικούς, όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς (για αρτηριακή υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλες οιδηματικές καταστάσεις) σχετίζεται αρκετές φορές με υπογκαιμία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας ειδικότερα στην καταχρηστική ή λάθος συνταγογράφησή τους. Τα διουρητικά ταξινομούνται σε 5 κατηγορίες ανάλογα με τον τόπο δράσης τους στο νεφρώνα. Συνδέονται στην πλειονότητά τους με τα λευκώματα (εκτός από τα ωσμωτικά διουρητικά) γεγονός που κάνει αδύνατη τη διήθησή τους φτάνοντας στο σημείο δράσης τους, αφού πρώτα εκκριθούν[9]. Η δράση τους ασκείται αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του Na^+ μαζί με ένα συνοδό ανιόν που είναι συνήθως το Cl^-. Η νατριούρηση οδηγεί στη μείωση του ECF χωρίς όμως να προκαλεί σε μακροχρόνια χορήγησή τους σε αρνητικό ισοζύγιο Na^+ εξαιτίας της ενεργοποίησης αντισταθμιστικών μηχανισμών (συμπαθητικό σύστημα, άξονας PAA, υπερτροφία κυττάρων άπω νεφρώνα, μεταβολή στην έκφραση νατριουρητικών ορμονών, ANP)[10].

Οι κυριότερες παρενέργειες που σχετίζονται με τα διουρητικά είναι οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών. Αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του Na^+ στα εγγύς τμήματα των σωληναρίων προκαλούν αυξημένη προσφορά Na^+ στον από νεφρώνα, όπου εξαιτίας της διέγερσης του άξονα PAA (η αλδοστερόνη προκαλεί κατακράτηση Na^+ και απώλεια K^+ και H^+) προκαλείται υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση του Na^+ καταργώντας την διακυτταρική κλίση δυναμικού, με αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή Mg^{2+} και Ca^{2+}. Οι θειαζίδες προάγουν επίσης την αυξημένη απώλεια Mg^{2+} σε αντίθεση με το Ca^{2+} στο οποίο προκαλούν μείωση της αποβολής του δια των ούρων. Τα θειαζιδικά διουρητικά αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του Na^+ στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο παρεμβαίνουν στην αραιωτική ικανότητα του νεφρού, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο ανάπτυξης υπονατρι-

αιμίας.

Στους διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) ή με λευκωματουρία νεφρωσικού επιπέδου (διαβητική νεφροπάθεια), όπου παρατηρείται αντίσταση στα διουρητικά (εξαιτίας αυξημένης άπω επαναρρόφησης του Na^+ ή μειωμένης σωληναριακής έκκρισης των διουρητικών) εκτός από την αύξηση στη δόση, προτεινόμενη λύση είναι και η συνδυασμένη θεραπεία διουρητικών της αγκύλης με θειαζιδικά διουρητικά ή ανταγωνιστές της αλδοστερόνης που παρεμποδίζουν την επαναρρόφηση του Na^+ στον άπω νεφρώνα σε συνδυασμό με δίαιτα χαμηλή σε Na^+.

Σε οιδηματικές καταστάσεις που συνοδεύονται από μεταβολική αλκάλωση ορισμένες φορές χρησιμοποιούνται διουρητικά που δρουν στο ΕΣΑ, όπως η ακεταζολαμίδη, η οποία όμως ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης (αναστολή αντλίας Na^+/H^+ με αποτέλεσμα απώλεια Na^+ και HCO_3^-), υποκαλιαιμίας (εξαιτίας αυξημένης προσφοράς Na^+ στον άπω νεφρώνα) και υποφωσφαταιμίας (άγνωστος μηχανισμός).

β) Γενετικές και επίκτητες σωληναριακές διαταραχές

γ) Ορμονικές και μεταβολικές διαταραχές: Η ανεπάρκεια των αλατοκορτικοειδών σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα επαναρρόφησης Na^+. Αυτή μπορεί να είναι πρωτοπαθής (νόσος Addison) η δευτεροπαθής (υπορρενιναιμικος υποαλδοστερονισμός στο σακχαρώδη διαβήτη). Η σοβαρή υπεργλυκαιμία σχετίζεται επίσης με απώλεια Na^+/H_2O εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης.

δ) Κεντρικός ή νεφρογενής άποιος διαβήτης.

9.2. Αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών

Η αύξηση του ECF συνήθως είναι αποτέλεσμα της κατακράτησης Na^+ και ύδατος. Στους διαβητικούς ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει λευκωματουρία (διαβητική νεφροπάθεια-νεφρωσικό σύνδρομο) ή/και αγγειακή νόσος (καρδιακή ανεπάρκεια) η κατακράτηση ύδατος είναι συχνή. Ο μηχανισμός αύξησης του ECF όγκου και του σχηματισμού οιδήματος εμπεριέχει την κατακράτηση Na^+ και διαχωρίζεται σε πρωτογενή ή δευτερογενή σε απάντηση στο μειωμένο ΔΚΟΑ.

Νεφρική κατακράτηση Na^+

α) Πρωτοπαθής: Αυτή συμβαίνει σε κάθε διαβητικό ασθενή με οξεία ή χρόνια νεφρική βλάβη (μειωμένη ικανότητα των νεφρών να αποβάλουν την περίσσεια του ύδατος και του Na^+).

β) Κατακράτηση Na^+ ως αντισταθμιστικός μηχανισμός στο μειωμένο ΔΚΟΑ: Ο ολικός όγκος αίματος κατανέμεται κατά 85% στη φλεβική κυκλοφορία και κατά 15% στο αρτηριακό τμήμα. Είναι γεγονός ότι μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του ολικού όγκου αίματος ακόμη και σε συνθήκες ιστικής υπάρδευσης. Ο νεφρός αντιλαμβανόμενος τη μείωση του ΔΚΟΑ αντιδρά κατακρατώντας Na^+ και ύδωρ[11]. Όταν υπάρχει ιστική υπάρδευση εξαιτίας χαμηλής καρδιακής παροχής ή εξαιτίας αγγειοδιαστολής προκαλείται διέγερση των ταση εϋποδοχέων, με αποτέλεσμα τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), την ενεργοποίηση του συστήματος ΡΑΑ και την μη ωσμωτική παραγωγή βαζοπρεσσίνης, με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση καθώς επίσης και την κατακράτηση Na^+ και ύδατος.

β1) Κατακράτηση Na^+ και ύδατος στην καρδιακή ανεπάρκεια: Οι διαβητικοί ασθενείς εξαιτίας της μικρο- και μακροαγγειοπάθειάς τους εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια ανάμεσα στις αιτίες των οποίων ανήκει και η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Η χαμηλή καρδιακή παροχή ενεργοποιεί το ΣΝΣ και τον άξονα ΡΑΑ. Η αδρενεργική διέγερση και η Ang-II ενεργοποιούν υποδοχείς στο ΕΣΑ, οι οποίοι προάγουν την επαναρρόφηση του Na^+ καθώς επίσης προκαλώντας αγγειοσύσπαση στο απαγωγό αρτηρίδιο μεταβάλλουν τις δυνάμεις του Starling στα περισωληναριακά τριχοειδή προάγοντας την επαναρρόφηση του Na^+[12]. Στους ασθενείς με ΚΑ παρατηρείται επίσης κατακράτηση Na^+ καταρχήν διαμέσου της αυξημένης παραγωγής αλδοστερόνης και κατά δεύτερον εξαιτίας της αντίστασης στη δράση των νατριουρητικών πεπτίδιων. Επιπλέον στην ΚΑ η μη ωσμωτική διέγερση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), η οποία υπερισχύει της ωσμωτικής διέγερσης, είναι η κύρια αιτία της παρατηρούμενης υπονατριαιμίας[13]. Η ADH προάγει την έκφραση των υποδοχέων V_2 της βαζοπρεσσίνης στη βασικοπλάγια επιφάνεια των θεμελίων κύτταρων των αθροιστικών σωληναρίων, η οποία προάγει την αυξημένη έκφραση των καναλιών ύδατος (υδατοπορίνη-2) και η οποία οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφησή του και υπονατριαιμία. Η προαναφερθείσα υπονατριαιμία σχετίζεται με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας[14].

β2) Κατακράτηση Na^+ και ύδατος στο νεφρωσικό σύνδρομο: Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί μία μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη, η οποία παρατηρείται στο 1/3 των διαβητικών ασθενών και χαρακτηρίζεται από σταδιακή αύξηση της αποβολής της λευκωματίνης (>300 mg/24ωρο) στα ούρα με ταυτόχρονη μείωση του ΡΣΔ. Στο στάδιο της κλινικής ΔΝ η λευκωματουρία αρκετές φορές ανέρχεται σε επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου.

Η παρουσία περιφερικού οιδήματος είναι από τα πλέον χαρακτηριστικά ευρήματα στο νεφρωσικό σύνδρομο. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την κατακράτηση Na^+ και ύδατος δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Επικρατούσες θεωρίες είναι της υποπλήρωσης και της υπερπλήρωσης: α) Η μειωμένη κολλοειδωσμωτική πίεση του πλάσματος εξαιτίας της λευκωματουρίας προκαλεί μετακίνηση ύδατος από τον ενδαγγειακό στο διάμεσο χώρο μειώνοντας το ΔΚΟΑ (η εξ αυτού διέγερση του ΣΝΣ και του άξονα ΡΑΑ οδηγεί στην κατακράτηση Na^+ και ύδατος) και β) πρωταρχική κατακράτηση Na^+ και H_2O (μειωμένος GFR, αυξημένος αριθμός καναλιών Na^+ στα άπω σωληνάρια-ENaC), η οποία οδηγεί σε υπερυδάτωση υπέρταση και καταστολή του άξονα ΡΑΑ. Ο διαχωρισμός των δύο αυτών σταδίων είναι πολύ βασικός για την χρήση ή μη διουρητικών.

γ) Κατακράτηση Na^+ και ύδατος από φάρμακα: Κατακράτηση ύδατος και επιδείνωση της ΚΑ παρατηρείται με τη χορήγηση των γλιταζονών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη 2. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει τη διέγερση των PPARγ υποδοχέων (peroxisome proliferator-activated receptor γ), η οποία σχετίζεται με την αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ από τα αθροιστικά σωληνάρια[15].

10. Διαταραχές της ομοιόσταση του Na^+

10.1. Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία καθορίζεται όταν τα επίπεδα του Na^+ είναι κάτω από 135 mmol/L με συνοδό χαμηλή ωσμωτικότητα ορού, αφού έχουν αποκλειστεί οι αιτίες ψευδοϋπονατριαιμίας (υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερπρωτεϊναιμία). Η αληθής υπονατριαιμία αναπτύσσεται όταν διαταραχθεί ο μηχανισμός αραίωσης των ούρων. Για τη δημιουργία της ενοχοποιούνται 3 μηχανισμοί: α) Ο μειωμένος ΡΣΔ σε συνδυασμό με την αυξημένη σωληναριακή επαναρρό-

φηση Na^+ και ύδατος στο ΕΣΑ, η οποία μειώνει την προσφορά διηθήματος στα σωληνάρια που ευθύνονται για την αραίωση των ούρων, β) διαταραγμένη επαναρρόφηση Na^+/Cl^- στα τμήματα των σωληναρίων μακράν αυτών που είναι αδιαπέραστα για το ύδωρ (αγκύλη Henle) και γ) η συνεχής παραγωγή ADH από μη ωσμωτικά ερεθίσματα.

Υπονατριαιμία εκ «μετακινήσεως»: Στους ασθενείς με διαβήτη και υπεργλυκαιμία (λ.χ. διαβητική κετοξέωση) η αυξημένη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, η οποία αδυνατεί να μεταφερθεί ενδοκυττάρια εξαιτίας της απουσίας ινσουλίνης προκαλεί μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα την κυτταρική αφυδάτωση και την υπονατριαιμία. Το φαινόμενο αυτό δεν χαρακτηρίζει μεταβολή του ολικού όγκου ύδατος του οργανισμού παρά μετακίνησή του από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο.

α) Υπογκαιμική υπονατριαιμία με μειωμένο ολικό Na^+ οργανισμού: Ο διαβητικός ασθενής με υπογκαιμική υπονατριαιμία έχει έλλειμμα Na^+ και ύδατος, με το έλλειμμα του Na^+ να υπερβαίνει αυτό του ύδατος. Αυτό παρατηρείται σε ασθενείς με απώλειες Na^+ και ύδατος από το ΓΕΣ ή το νεφρό, οι οποίες αναπληρώνονται με υπότονα υγρά. Ως υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αναφέρεται η μη ωσμωτική διέγερση της ADH από τη μείωση του ΔΚΟΑ. Η εκτίμηση της συγκέντρωσης του Na^+ στα ούρα προσφέρει αρκετά στη διαφορική διάγνωση νεφρικών (UNa^+>20 mmol/L, διουρητικά, κετονουρία, ωσμωτική διούρηση) ή εξωνεφρικών αιτιών (UNa^+<20 mmol/L, εμετοί διαρροϊκές κενώσεις, εγκαύματα).

α1) Γαστρεντερικές απώλειες και άλλες απώλειες στον τρίτο χώρο: Συνήθη αίτια είναι οι έμετοι, οι διάρροιες, τα εγκαύματα, η κατακράτηση υγρών στον τρίτο χώρο (ειλεός, παγκρεατίτιδα). Τα ούρα είναι υπερωσμωτικά και η συγκέντρωση του Na^+<10 mmol/L. Οι διαβητικοί ασθενείς συχνά εμφανίζουν εμέτους εξαιτίας γαστροπάρεσης, δημιουργώντας συνθήκες ανάπτυξης μεταβολικής αλκάλωσης. Η ανάγκη να απομακρυνθεί από το νεφρό η περίσσεια των HCO_3^- συνοδεύεται αναγκαστικά και από την παρουσία κατιόντων όπως το Na^+ με αποτέλεσμα η συγκέντρωσή του στα ούρα να είναι >20 mmol/L, παρόλη την υπογκαιμία και την χαμηλή συγκέντρωση Cl^- στα ούρα. Επίσης σε διαβητικούς ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας η ικανότητα επαναρρόφησης Na^+ είναι διαταραγμένη, με αποτέλεσμα να ανευρίσκονται υψηλότερες συγκεντρώσεις στα ούρα σε εξωνεφρικές απώλειες.

α2) Διουρητικά: Τα διουρητικά αποτελούν τη συχνότερη αιτία υπογκαιμικής υπονατριαιμίας, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση Na^+ στα ούρα. Η χρήση των διουρητικών φαρμάκων στους διαβητικούς ασθενείς είναι αυξημένη. Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν την επαναρρόφηση του Na^+-Cl^- στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle (TALH) καταργώντας την υπερτονικότητα της μυελώδους μοίρας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη απαντητικότητα της ADH στο χαμηλό ΔΚΟΑ και την αποβολή ελευθέρου ύδατος (σπανιότερη η εμφάνιση υπονατριαιμίας). Σε αντίθεση τα θειαζιδικά διουρητικά που δρουν στο άπω εσπειραμένο καταργούν την αραιωτική ικανότητα μειώνοντας την αποβολή ελευθέρου ύδατος προκαλώντας υπονατριαιμία, η οποία συνήθως εμφανίζεται 14 ημέρες μετά την έναρξη τους. Ενοχοποιούνται οι εξής μηχανισμοί: α) η διέγερση από την υπογκαιμία της ADH, β) η διαταραγμένη αραιωτική ικανότητα του οργανισμού και γ) συνοδός υποκαλιαιμία, η οποία μεταβάλλοντας ωσμωϋποδοχείς προάγει την δίψα και την πρόσληψη νερού. Η πρόσληψη νερού μπορεί να συγκαλύψει την υπογκαιμία δίνοντας στους ασθενείς την εικόνα της νορμογκαιμικής υπονατριαιμίας.

α2) Νεφροπάθεια με απώλεια άλατος (διαμεσοσωληναριακές νεφροπάθειες)

α3) Ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών

α4) Ωσμωτική διούρηση: Η παρουσία ωσμωτικά δρώσας ουσίας στα ούρα, η οποία δεν επαναρροφάται οδηγεί στην απώλεια ύδατος και Na^+ (ωσμωτική διούρηση). Οι διαβητικοί ασθενείς με βαριά γλυκοζουρία αναπτύσσουν ωσμωτική διούρηση, με αποτέλεσμα την υπογκαιμία και την υπονατριαιμία. Για την υπονατριαιμία εκτός από την απώλεια του Na^+ από την ωσμωτική διούρηση συμβάλλει και η αυξημένη πρόσληψη ύδατος (δίψα) καθώς επίσης και η απώλεια Na^+ που είναι συνδεμένο με το β-υδροξυβουτυρικό και με το ακετοξικό οξύ. Το Na^+ ούρων είναι συνήθως >20 mmol/L.

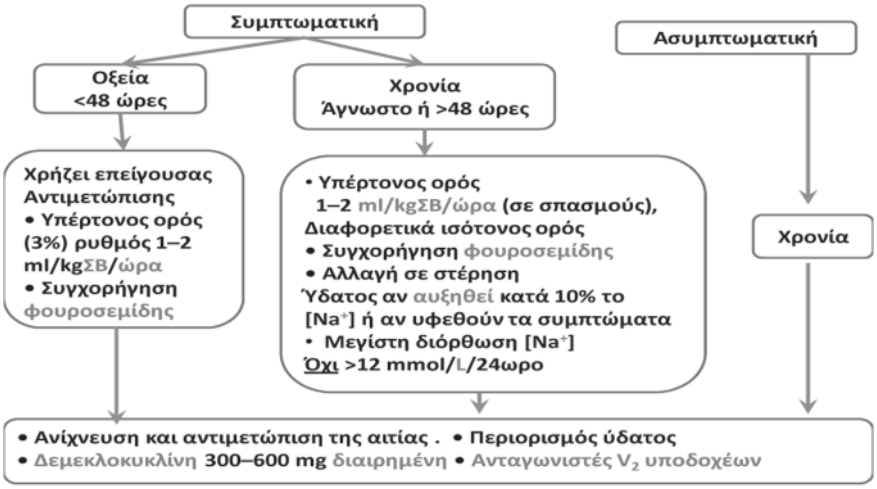
β) Υπερογκαιμική υπονατριαιμία με αυξημένο ολικό Na^+ οργανισμού: Στην υπερογκαιμία όταν η αύξηση του ολικού ύδατος του οργανισμού είναι μεγαλύτερη από την αύξηση του ολικού Na^+ του τότε υπάρχει υπονατριαιμία. Η διαφορική διάγνωση γίνεται εκτιμώντας τη συγκέντρωση του Na^+ στα ούρα. Αν το Na^+>20 mmol/L τότε πιθανότερη αιτία είναι η οξεία ή χρόνια νεφρική βλάβη. Αν το Na^+<20 mmol/L τότε οι πιθανότερες αιτίες είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, το νεφρωσικό σύνδρομο και η κίρρωση του

ήπατος (οι διαταραχές των οποίων έχουν είδη αναφερθεί).

Στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας παρατηρείται αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του Na^+ στους εναπομείναντας νεφρώνες στην προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει την ομοιόσταση του ιόντος. Οίδημα στους διαβητικούς ασθενείς με νεφρική νόσο αναπτύσσεται όταν το προσλαμβανόμενο Na^+ ξεπερνά την ικανότητα του οργανισμού να το αποβάλει. Αν το προσλαμβανόμενο νερό ξεπερνά την ικανότητα του οργανισμού να το αποβάλει τότε αναπτύσσεται υπερογκαιμική υπονατριαιμία.

γ) Ευογκαιμική υπονατριαιμία με φυσιολογικό ολικό Na^+ οργανισμού: Αποτελεί τη συχνότερη μορφή υπονατριαιμίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Αναλυτικά οι αιτίες είναι: α) ανεπάρκεια των γλυκοκορτικοειδών, β) υποθυρεοειδισμός, γ) ψύχωση, δ) φάρμακα, τα οποία αποτελούν την συνηθέστερη αιτία υπονατριαιμίας[16], με επικρατέστερα τα θειαζιδικά διουρητικά (όταν υπάρχει επαρκής πρόσληψη ύδατος) και τους εκλεκτικούς αναστολείς της σεροτονίνης (SSRIs). Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIG) μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία με πολλαπλούς μηχανισμούς (ψευδοϋπονατριαιμία, διαμέσου κατακράτησης ύδατος, υπονατριαιμία εκ «μετακινήσεως»)[17] και ε) σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη όπως η τολβουταμίδη και χλωροπροπαμίδη έχουν ενοχοποιηθεί, τόσο για αύξηση στην έκκριση της ADH, όσο και για ενίσχυση της δράσης της).

Θεραπεία συμπτωματικής υπονατριαιμίας[18]



***Σχήμα 6**: Θεραπεία συμπτωματικής υπονατριαιμίας*

10.2. Υπερνατριαιμία

Στους διαβητικούς ασθενείς η υπερνατριαιμία συχνά είναι αποτέλεσμα της ωσμωτικής διούρησης. Η παρουσία στα σωληνάρια μεγάλων ποσοτήτων μη επαναρροφούμενων μορίων οδηγεί στην απώλεια ύδατος εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης του Na^+ και K^+ στο πλάσμα ιδιαίτερα αν δεν υπάρξει πρόσληψη ύδατος. Το φαινόμενο αυτό αμβλύνεται εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας, η οποία προκαλεί έξοδο ύδατος από τον ενδοκυττάριο χώρο. Παρόλα αυτά η χορήγηση ινσουλίνης σε υπεργλυκαιμικές συνθήκες μπορεί να προκαλέσει υπερνατριαιμία εξαιτίας της μετακίνησης ύδατος και γλυκόζης ενδοκυττάρια.

Ως υπερνατριαιμία καθορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η συγκέντρωση του Na^+ του ορού είναι πάνω από 145 mmol/L και αντικατοπτρίζει υπερωσμωτικότητα στον ορό. Οι προστατευτικοί μηχανισμοί για την αποφυγή των υπερωσμωτικών συνθηκών από απώλεια ύδατος είναι η συμπυκνωτική ικανότητα του νεφρού και η δίψα. Διαταραχές της συμπυκνωτικής ικανότητας προκύπτουν: α) από τη μειωμένη προσφορά διαλυτών ουσιών (μειωμένος GFR), β) από την μειωμένη ικανότητα να δημιουργηθεί υπερτονικός μυελός (μειωμένη επαναρρόφηση Na^+ και Cl^- από τα διουρητικά

της αγκύλης) και γ) από την μειωμένη παραγωγή ή δράση της ADH.

α) Υπογκαιμική υπερνατριαιμία σχετιζόμενη με χαμηλό ολικό Na^+ οργανισμού: Οι ασθενείς με υπογκαιμική υπερνατριαιμία παρουσιάζουν μεγαλύτερες απώλειες ύδατος από τις απώλειες Na^+. Κλινικά παρουσιάζουν συμπτώματα υπογκαιμίας όπως ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, μειωμένη σπαργή δέρματος κ.ά. Εκτιμώντας το Na^+ στα ούρα μπορεί να διαχωριστούν οι νεφρικές από τις εξωνεφρικές απώλειες. Όταν το Na^+ στα ούρα είναι >20 mmol/L πιθανότατα πρόκειται για νεφρικές απώλειες με κύριες αιτίες την ωσμωτική διούρηση (*υπεργλυκαιμία*), τα διουρητικά της αγκύλης, τη διάμεση νεφροπάθεια και τη μεταποφρακτική πολυουρία. Όταν το Na^+ στα ούρα είναι <20 mmol/L πιθανότατα πρόκειται για εξωνεφρικές απώλειες, με κύριες αιτίες τα εγκαύματα, την εφίδρωση και τις διαρροϊκές κενώσεις.

β) Υπερογκαιμική υπερνατριαιμία σχετιζόμενη με αυξημένο ολικό Na^+ οργανισμού: Αποτελεί τη σπανιότερη μορφή υπερνατριαιμίας και είναι αποτέλεσμα της χορήγησης υπέρτονων διαλυμάτων (*χορήγηση $NaHCO_3$ για τη θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης ή της υπερκαλιαιμίας - διαβητικοί ασθενείς),* της ύπαρξης πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού ή του συνδρόμου Cushing.

γ) Νορμογκαιμική υπερνατριαιμία σχετιζόμενη με φυσιολογικό ολικό Na^+ οργανισμού: Οι περισσότεροι ασθενείς με υπερνατριαιμία από απώλεια ύδατος παρουσιάζονται νορμογκαιμικοί επειδή η απώλεια ύδατος χωρίς Na^+ δεν οδηγεί σε μείωση του ΔΚΟΑ. Η απώλεια αμιγώς ύδατος δεν οδηγεί σε υπερνατριαιμία, εκτός αν συνοδεύεται από μειωμένη πρόσληψη ύδατος (λ.χ. ηλικιωμένα ή πολύ νεαρά άτομα). Εξωνεφρικές απώλειες ύδατος προέρχονται από το δέρμα και το αναπνευστικό και συνοδεύονται από υπερωσμωτικότητα των ούρων εξαιτίας της ωσμωτικής διέγερσης της ADH. Οι νεφρικές απώλειες αμιγώς ύδατος προέρχονται από διαταραχή στην παραγωγή ADH (κεντρικός άποιος διαβήτης) ή στη δράση της στα αθροιστικά σωληνάρια (νεφρογενής άποιος διαβήτης). Προφύλαξη στην αποφυγή υπερωσμωτικότητας προσφέρει η σωστή διέγερση της δίψας και η ικανότητα να ανταποκριθεί ο ασθενής πίνοντας νερό. Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι αιτίες που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη και την πιθανή συνύπαρξη νεφρογενούς άποιου διαβήτη:

γ1) Χρόνια νεφρική νόσος: Στη ΧΝΝ (ιδιαίτερα στις διαμεσοσωληναριακές βλάβες) παρατηρείται διαταραχή στη δημιουργία υπερτονικότητας στο

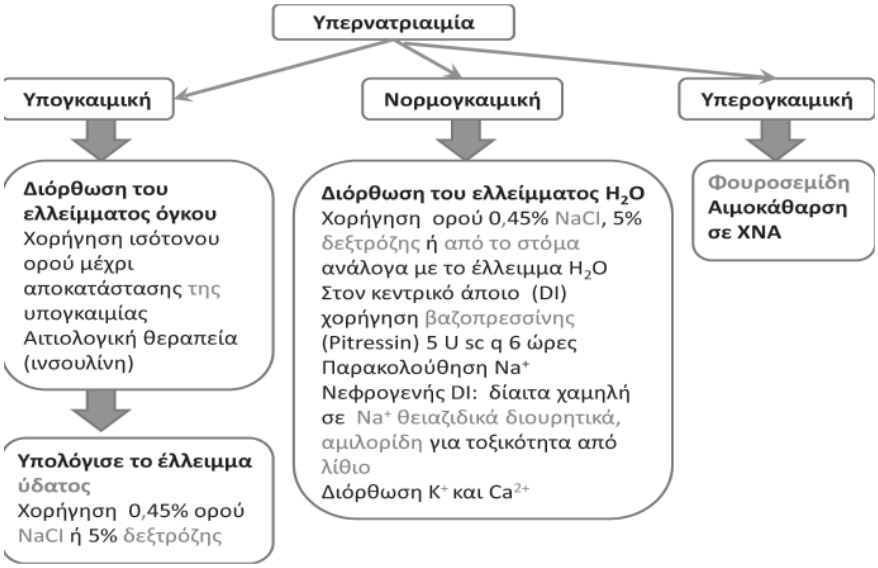
μυελό, μειωμένη παραγωγή cAMP, μειωμένη παραγωγή υδατοπορίνης-2 και καταστολή στην έκφραση του V_2-υποδοχέα.

γ2) Υποκαλιαιμία-Υπερασβεστιαιμία: Η υποκαλιαιμία προάγει την πρόσληψη ύδατος καθώς επίσης προκαλεί αναστρέψιμη διαταραχή στη συμπυκνωτική ικανότητα, ελαττώνοντας την επαναρρόφηση του Na^+-Cl^- στην αγκύλη του Henle μειώνοντας έτσι την υπερτονικότητα του μυελού. Η υποκαλιαιμία που προέρχεται από διαρροϊκές κενώσεις και από χρόνια χρήση διουρητικών σχετίζεται με μειωμένη ενδοκυττάρια παραγωγή cAMP, με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση των υδατοπορινών-2 (χρήση των διουρητικών στους διαβητικούς ασθενείς, αυτόνομη νευροπάθεια του γαστρεντερικού σωλήνα, ΓΕΣ). Η υπερασβεστιαιμία προκαλεί ήπιες διαταραχές στη συμπυκνωτική ικανότητα που συνοδεύονται από πολυδιψία. Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει ελάττωση της υποτονικότητας του μυελού, ελάττωση του cAMP και της υδατοπορίνης-2 στα αθροιστικά σωληνάρια.

Ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης βαριάς υπερνατριαιμίας
Βρέφη και ηλικιωμένοι, διαταραχές επιπέδου συνείδησης
Αρρύθμιστος σακχαρώδης διαβήτης
Νοσηλευόμενοι ασθενείς λαμβάνοντες υπέρτονα διαλύματα ή ωσμωτικά διουρητικά ή σε μηχανικό αερισμό

Πίνακας 3*: Ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης βαριάς υπερνατριαιμίας*[18]

Θεραπεία υπερνατριαιμίας[18])



***Σχήμα 7**: Θεραπεία υπερνατριαιμίας*

10.2.1. Μη κετωσικό υπεργλυκαιμικό, υπερωσμωτικό σύνδρομο

Το μη κετωσικό υπεργλυκαιμικό, υπερωσμωτικό σύνδρομο (ΝΚΗΗC) αποτελεί μία επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη η οποία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα (50%). Αιτίες του συνδρόμου είναι οι σοβαρές λοιμώξεις (λ.χ. πνευμονία, σήψη), ο αρρύθμιστος διαβήτης καθώς επίσης φάρμακα που απορρυθμίζουν το διαβήτη (γλυκοκορτικοειδή) ή ακόμη και τα διουρητικά[19]. Το επίπεδο συνείδησης κατά την προσέλευση είναι διαταραγμένο μέχρι ακόμη και την εμφάνιση κώματος. Σε αντίθεση με τη DKA στο ΝΚΗΗC μπορεί επίσης να εμφανιστούν γενικευμένοι σπασμοί ή παροδική ημιπληγία. Τα επίπεδα του σακχάρου κυμαίνονται περί τα 1000 mg/dl[20] (Πίνακας 4).

Διαγνωστικά κριτήρια εμφάνισης ΝΚΗΗC
Αφυδάτωση
Νευρολογική συμπτωματολογία
Γλυκόζη>600 mg/dl
Ωσμωτικότητα πλάσματος >310 mOsm/kg
pH>7,3 Επίπεδα διττανθρακικών>15 mmol/L
Φυσιολογικό χάσμα ανιόντων<14 mEq/L
Απουσία κέτωσης

***Πίνακας 4**: Διαγνωστικά κριτήρια εμφάνισης ΝΚΗΗC*

Τα αρχικά επίπεδα των HCO_3^- είναι ελαφρά μειωμένα (17-22 mmol/L) και από το πλάσμα συνήθως απουσιάζουν οι κετόνες. Τα επίπεδα του Na^+ και του K^+ στο αίμα είναι περίπου στα φυσιολογικά επίπεδα, σε αντίθεση με τα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης που είναι αυξημένα. Το σύνηθες έλλειμμα ύδατος κυμαίνεται από 8-10 L και η καταπληξία δεν είναι σπάνια. Θεραπευτικά επιβάλλεται η άμεση έναρξη χορήγησης υγρών 2-3 L NaCl 0,9% τις πρώτες 1-2 ώρες (έως την σταθεροποίηση της αρτηριακής πίεσης και την επίτευξη ικανοποιητικής ροής ούρων) και ακολούθως χορήγηση NaCl 0,45% με στόχο την αναπλήρωση του ελλείμματος ύδατος. Ο αρχικός ρυθμός χορήγησης K^+ δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20-40 mmol/ώρα (με την προϋπόθεση ύπαρξης ικανοποιητικής ροής ούρων). Η έναρξη αγωγής με ινσουλίνη δεν πρέπει να είναι επιθετική επειδή η ενυδάτωση θα ελαττώσει τα επίπεδα της γλυκόζης. Η γρήγορη ελάττωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος πρέπει να αποφεύγεται για την προφύλαξη από την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος. Όταν τα επίπεδα του σακχάρου είναι κάτω από 250 mg/dl τότε πρέπει να χορηγείται ορός δεξτρόζης 5% για την αποφυγή εμφάνισης υπογλυκαιμίας.

α) Ο ρόλος της υπερνατριαιμίας στη συμπτωματολογία του μη κετωσικού υπερωσμωτικού συνδρόμου: Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι υπεργλυκαιμικοί ασθενείς είναι συμπτωματικοί όταν συνυπάρχει υπερνατριαιμία[21]. Τα νευρολογικά συμπτώματα απουσιάζουν σε χαμηλούς ρυθμούς εμφάνισης υπεργλυκαιμίας εξαιτίας αρχικά της ικανότητας των εγκεφαλικών κυττάρων να παράγουν ίδια ενδοκυττάρια ωσμώλια και

κατά δεύτερον εξαιτίας της διαβατότητας αυτών στη γλυκόζη[22]. Εξ αυτού η υπεργλυκαιμία καθεαυτή δεν προκαλεί σοβαρή υπερτονικότητα του ΚΝΣ[23] σε αντίθεση με την υπερνατριαιμία, η οποία προκαλεί σοβαρή κυτταρική αφυδάτωση στα εγκεφαλικά κύτταρα. Είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός της τιμής του Na^+ και πρέπει να διορθώνεται για τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης συμπτωμάτων από το ΚΝΣ. Η παρουσία φυσιολογικών ή αυξημένων επιπέδων Na^+ υποδηλώνει κυτταρική αφυδάτωση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κώματος, σε αντίθεση με την υπονατριαιμία που συνήθως χαρακτηρίζει μικρού βαθμού κυτταρική αφυδάτωση[24].

11. Διαταραχές της ομοιόστασης του καλίου

11.1. Υποκαλιαιμία

Η εμφάνιση υποκαλιαιμίας στο γενικό πληθυσμό είναι εξαιρετικά σπάνια (<1%). Η εμφάνιση της υποκαλιαιμίας παρουσία φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας υποδηλώνει την ύπαρξη νόσων (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός) ή χορήγησης φαρμάκων (διουρητικά).

Εξωνεφρικές απώλειες K^+ μπορεί να προέλθουν από διαρροϊκά σύνδρομα ή από εμέτους, εξαιτίας της αλκάλωσης που προκαλούν από το μειωμένο ΔΚΟΑ και τον δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό.

Φάρμακα όπως η ινσουλίνη και οι β_2-διεγέρτες καθώς επίσης και η αλδοστερόνη μπορεί να μετακινήσουν το K^+ ενδοκυττάρια και να προκαλέσουν υποκαλιαιμία. Οι συνηθέστερες αιτίες υποκαλιαιμίας προέρχονται από νεφρικές απώλειες με κυριότερες αιτίες τα φάρμακα, την ενδογενή παραγωγή ορμονών και εγγενείς νεφρικές νόσους. Τόσο οι θειαζίδες (σε μεγαλύτερο ποσοστό), όσο και τα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν δοσο- και χρονοεξαρτώμενη υποκαλιαιμία. Φάρμακα όπως οι αμινογλυκοσίδες και η αμφοτερικίνη μπορεί να προκαλέσουν υποκαλιαιμία. Ο υπεραλδοστερονισμός (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής) μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία προάγοντας την αποβολή του K^+. Η υπομαγνησιαιμία μπορεί να αναστείλει τη νεφρική επαναρρόφηση K^+ (ο υπεύθυνος μηχανισμός ενοχοποιείται και για την υποκαλιαιμία από διουρητικά ή από αμινογλυκοσίδες).

Η παθολογική κετογένεση στη ΔΚΑ τα αρχικά επίπεδα του K^+ είναι στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή ελαφρώς αυξημένα. Επίπεδα $K \leq 4,5$ mEq/L χαρακτηρίζουν σημαντικό έλλειμμα του ιόντος.

Κλινικές επιδράσεις

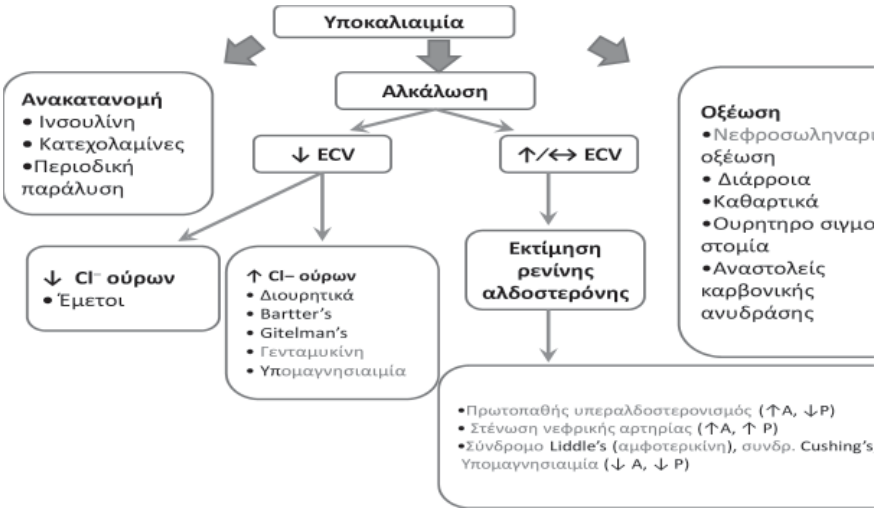
α) Καρδιαγγειακό: Καρδιαγγειακές επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει τη δίαιτα χαμηλή σε K^+ με την εμφάνιση υπέρτασης. Για την πρόκληση υπέρτασης από υποκαλιαιμία ενοχοποιούνται η διεγερμένη επαναρρόφηση Na^+ (αυξημένη έκφραση ENaC στα άπω σωληνάρια), με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, καθώς επίσης και η παρατηρούμενη μεγαλύτερη ευαισθησία των αγγείων στα αγγειοσυσπαστικά[25]. Επιπλέον η υποκαλιαιμία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών[26].

β) Ορμόνες: Η υποκαλιαιμία διαταράσσει την έκκριση ινσουλίνης καθώς επίσης προάγει την αντίσταση στη δράση της, προκαλώντας σημαντικά προβλήματα στη ρύθμιση του διαβήτη. Πειραματικές μελέτες ενοχοποιούν για την αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από τα θειαζιδικά, τόσο την υποκαλιαιμία, όσο και την υπερουριχαιμία[27].

γ) Μυοσκελετικό σύστημα: Η υποκαλιαιμία προκαλώντας υπερπόλωση στους μύες διαταράσσει τη σύσπασή τους, καθώς επίσης μειώνοντας την τοπική παραγωγή του NO (οξειδίου του αζώτου) ελαττώνει τη ροή του αίματος, με κίνδυνο εμφάνισης ραβδομυόλυσης κατά την άσκηση.

δ) Νεφρός: Η υποκαλιαιμία προκαλεί σοβαρές διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Σ' αυτές περιλαμβάνονται η μειωμένη αιματική ροή στη μυελώδη μοίρα του νεφρού, η αύξηση των νεφρικών αντιστάσεων που οδηγούν στην ανάπτυξη υπέρτασης, διαμεσοσωληναριακές μεταβολές, διαταραχές στην οξεοβασική ισορροπία και στη συμπυκνωτική ικανότητα του νεφρού. Η υποκαλιαιμία προάγει την ίνωση του διαμεσοσωληναριακού χώρου, την ανάπτυξη κύστεων (ιδιαίτερα σε αύξηση των αλατοκορτικοειδών), καθώς επίσης και την υπερτροφία του σπειράματος. Η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μεταβολική αλκάλωση εξαιτίας αύξησης της αποβολής H^+, όπως επίσης η μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία εξαιτίας αυξημένης αποβολής K^+. Λόγω της μυϊκής αδυναμίας από την υποκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί και αναπνευστική οξέωση. Η βαριά υποκαλιαιμία εξαιτίας πρόκλησης νεφρογενούς άποιου διαβήτη και διέγερσης του αισθήματος της δίψας μπορεί να προκαλέσει ήπια πολυουρία.

Διαφορική διάγνωση της υποκαλιαιμίας



***Σχήμα 8**: Διαφορική διάγνωση της υποκαλιαιμίας*

Θεραπευτική αντιμετώπιση υποκαλιαιμίας

Στην αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας η αιτιολογική αντιμετώπιση είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η αποκατάσταση του ελλείμματος K^+ μπορεί να γίνει ενδοφλέβια (ΕΦ) ή από του στόματος (ενέχει μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας). Ασφαλής θεωρείται η χορήγηση σε ρυθμό 10 mmol KCl/ώρα και σε περίπτωση που απαιτείται μεγαλύτερος ρυθμός μπορεί να αυξηθεί στα 20 mmol/ώρα με προϋπόθεση την ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και τη χορήγησή του από κεντρικό καθετήρα. Χορήγηση 20 mmol KCl διορθώνουν την τιμή του K^+ κατά ~0,25 mmol/l[28].

11.2. Υπερκαλιαιμία

Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραγμένη ομοιοστασία K^+ η οποία διορθώνεται με τη χορήγηση ινσουλίνης. Εκτός από την έλλειψη ή την αντίσταση στην ινσουλίνη αρκετοί άλλοι παράγοντες συνδράμουν στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς όπως η μεταβολική οξέωση, ο υποαλδοστερονισμός, τα καλιοσυντηριτικά διουρητικά, οι β-αποκλειστές κ.ά (Πίνακας 5).

Η χορήγηση διουρητικών που δρουν στα αθροιστικά σωληνάρια (αμιλορίδη, τραμπτερένη, σπιρονολακτόνη και επλερενόνη) σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, είτε άμεσα διαμέσου αναστολής της δράσης της αλδοστερόνης, είτε έμμεσα διαμέσου αναστολής της επαναρρόφησης του Na^+ δια των ENaC καναλιών (η επαναρρόφηση του Na^+ προκαλεί αρνητικά φορτισμένη αυλική επιφάνεια στα σωληναριακά κύτταρα που οδηγεί σε αυξημένη έκκριση K^+). Οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει ΧΝΝ ή όταν λαμβάνουν φάρμακα καταστολής του άξονα ΡΑΑ.

Αιτίες υπερκαλιαιμίας που σχετίζονται με το διαβήτη
Α. Μετακίνηση από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο
Υπεργλυκαιμία
Μεταβολική οξέωση
Έλλειψη ινσουλίνης
β_2-αναστολείς
Β. Μειωμένη νεφρική αποβολή
Χρόνια νεφρική νόσος
Υποαλδοστερονισμός
Φάρμακα (σπιρονολακτόνη, α-ΜΕΑ,…)

Πίνακας 5*: Αιτίες υπερκαλιαιμίας που σχετίζονται με το διαβήτη*

Η υπερτονικότητα στους διαβητικούς ασθενείς προκαλεί ανακατανομή του K^+ από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Οι ασθενείς με υπερωσμωτικό μη κετωσικό κώμα κατά την προσέλευσή τους συχνά είναι υπερκαλιαιμικοί. Τα επίπεδα όμως του K^+ αποκαθίστανται γρήγορα κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερτονικότητας. Η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος γλυκόζης σε μη διαβητικούς ασθενείς προκαλεί μία παροδική αύξηση των επιπέδων του K^+ (έξοδος από τον ενδοκυττάριο χώρο), η οποία όμως αναστέλλεται με την αντισταθμιστική αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης. Η προστατευτική δράση της ινσουλίνης δεν υπάρχει στους διαβητικούς ασθενείς, καθώς επίσης η συνύπαρξη ΧΝΝ, ο υποαλδοστερονισμός και τα καλιοσυντηριτικά φάρμακα κάνουν την εμφάνιση της υπερκαλιαιμίας συχνότερη και ανθεκτικότερη στην αντιμετώπιση[29]. Οι διαβητικοί ασθενείς ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και ΧΝΝ παρουσιάζουν αυξημένη συ-

χνότητα εμφάνισης υπορρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού (80%). Έλεγχος της συνυπάρχουσας υπερκαλιαιμίας μπορεί να επιτευχθεί με συνδυασμό δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας K^+ και χορήγησης θειαζιδικών διουρητικών που αυξάνουν την απομάκρυνση του ιόντος.

Θεραπεία υπερκαλιαιμίας

Μηχανισμός	Θεραπεία	Δόση	Έναρξη	Διάρκεια
Ανταγωνισμός των επιδράσεων στη μεμβράνη	Ασβέστιο	Γλυκονικό ασβέστιο, 10% 10 ml IV σε 10 min	1–3 min	30–60 min
Αυξημένη κυτταρική πρόσληψη	Ινσουλίνη	Κρυσταλλική ινσουλίνη 10 U IV, με DW 50%, 50 ml αν σάκχαρο<250 mg/dl	30 min	4–6 h
	B_2-αδρενεργικοί αγωνιστές	Νεφελοποιημένη αλμπουτερόλη, 10 mg	30 min	2–4 h
Απομάκρυνση καλίου	Νατριούχο πολυστυρένιο	Kayexalate, 60 g PO ή 60 g σε 250 ml νερού σε ένεμα	1–2 h	4–6 h
	Αιμοκάθαρση		Άμεσα	

***Πίνακας 6**: Θεραπεία Υπερκαλιαιμίας*

12. Διαταραχές της ομοιόστασης του Ca^{2+}

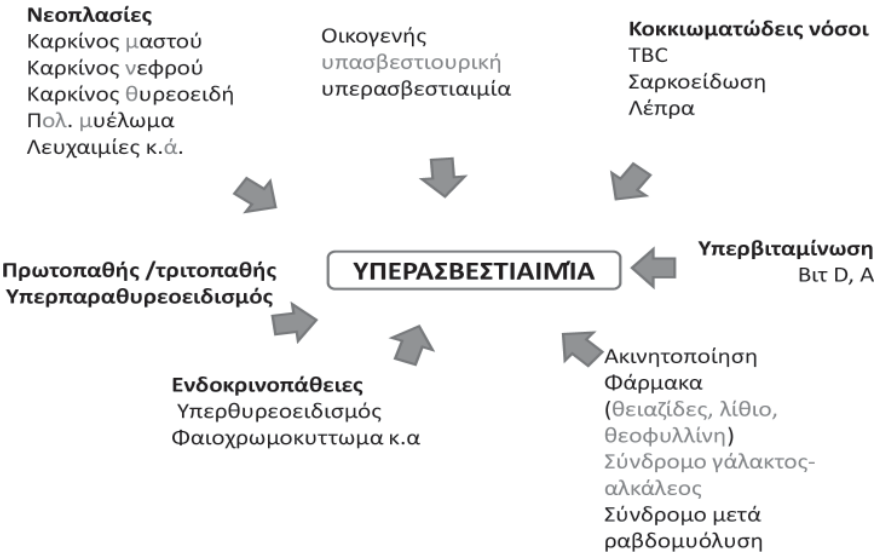
12.1. Υπερασβεστιαιμία

Η άνοδος στο πλάσμα της συγκέντρωσης του ολικού Ca^{2+} μπορεί να προέρχεται από την άνοδο των πρωτεϊνών του πλάσματος (ψευδής υπερασβεστιαιμία) ή από άνοδο του ιοντισμένου Ca^{2+} (αληθής υπερασβεστιαιμία). Αν είναι διαθέσιμη μόνο η τιμή του ολικού Ca^{2+} τότε πρέπει να εκτιμάται για την τιμή της αλβουμίνης του ορού επειδή για κάθε άνοδο της αλβουμίνης του ορού κατά 1,0 g/dl αυτό αντανακλά σε μία ταυτόχρονη άνοδο της τιμής του Ca^{2+} κατά 0,8-1,0 mg/dl.

Αιτίες υπερασβεστιαιμίας

Η αληθής υπερασβεστιαιμία προέρχεται, είτε από αυξημένη εντερική

απορρόφηση, είτε από αυξημένη οστική απορρόφηση (κύρια αιτία) ή από ελαττωμένη αποβολή του ιόντος από τα ούρα (Σχήμα 9).



Σχήμα 9*: Αιτίες υπερασβεστιαιμίας*

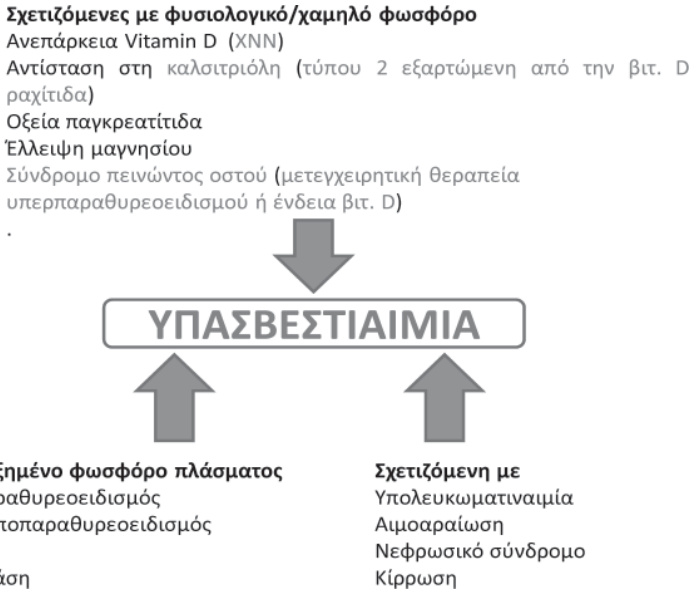
Θεραπεία υπερασβεστιαιμίας

Αν και η θεραπεία της υπερασβεστιαιμίας στοχεύει στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, παρόλα αυτά επιβάλλεται η άμεση αντιμετώπιση της βαριάς και συμπτωματικής υπερασβεστιαιμίας ανεξάρτητα από την αιτία. Αρχικά ο ασθενής πρέπει να ενυδατώνεται με φυσιολογικό ορό, τόσο για την αντιμετώπιση του μειωμένου ΔΚΟΑ, όσο και για την ελαχιστοποίηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του ιόντος. Όταν αποκατασταθεί η ευογκαιμία, τότε μπορεί να γίνει έναρξη διουρητικών της αγκύλης (φουροσεμίδη) για την αύξηση της αποβολής του ιόντος με ταυτόχρονη χορήγηση φυσιολογικού ορού για την αποφυγή της υπογκαιμίας. Ανάλογα με την αιτία της διαταραχής μπορούν να χορηγηθούν διφωσφονικά, κορτικοειδή κ.ά.

12.2. Υπασβεστιαιμία

Όπως και στην υπερασβεστιαιμία, η υπασβεστιαιμία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μειωμένης αλβουμίνης στο πλάσμα (ψευδής υπασβεστι-

αιμία) ή αποτέλεσμα της μείωσης του ιοντισμένου Ca^{2+} (αληθής υπασβεστιαιμία). Οι αιτίες της υπερασβεστιαιμίας διαχωρίζονται ανάλογα αν συνοδεύονται από υπερ- ή υποφωσφαταιμία (Σχήμα 10).



***Σχήμα 10**: Αιτίες υπασβεστιαιμίας*

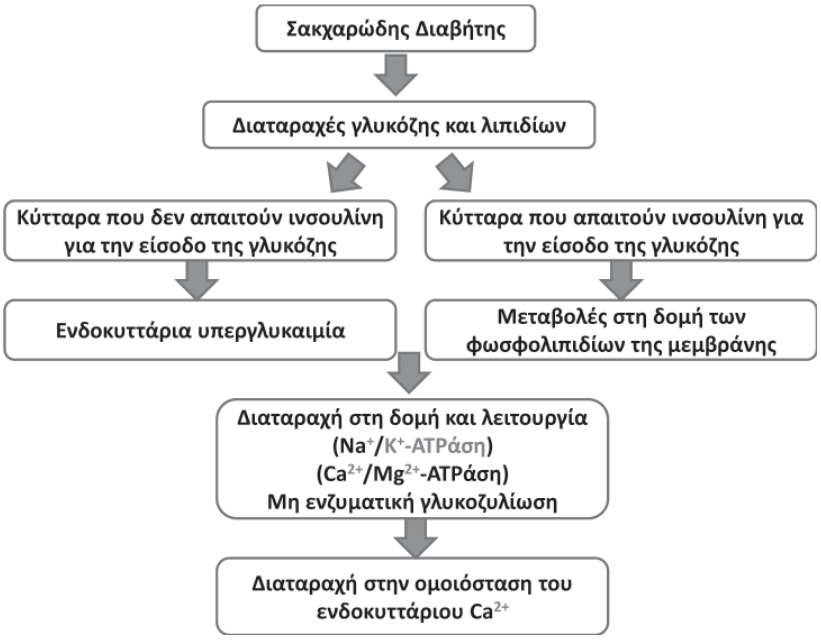
Στους διαβητικούς ασθενείς υπασβεστιαιμία μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια της ΧΝΝ ή του νεφρωσικού συνδρόμου.

α) Σακχαρώδης διαβήτης και ασβέστιο: Ο σακχαρώδης διαβήτης τουλάχιστον σε πειραματικό επίπεδο έχει σχετιστεί με μειωμένη απορρόφηση Ca^{2+} από το έντερο[31] γεγονός που θα μπορούσε διαμέσου της υπασβεστιαιμίας να προκαλέσει προβλήματα στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης. Επιπλέον η διαταραχή στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό του ιόντος έχει σχετιστεί με την ανάπτυξη των επιπλοκών του διαβήτη.

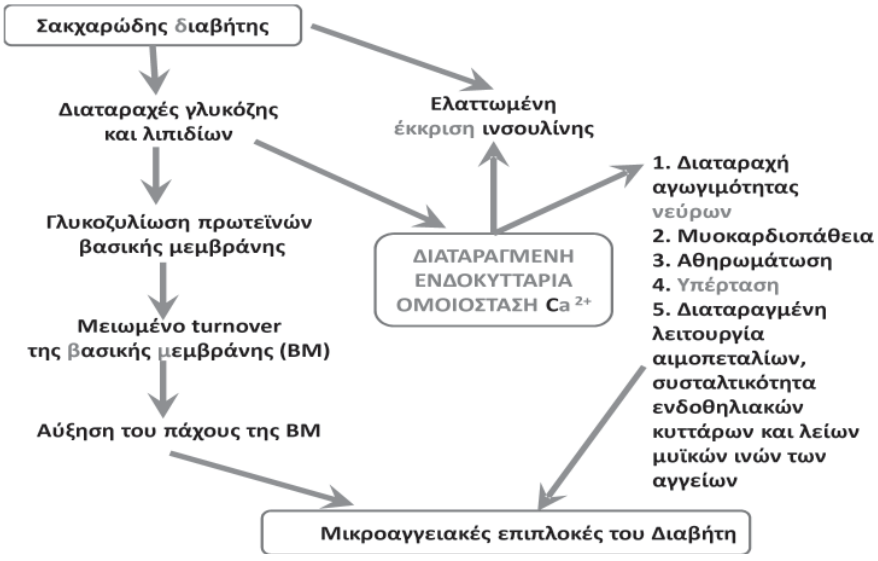
α1) Επιδράσεις του Ca^{2+} στην έκκριση ινσουλίνης[32]: Οι μεταβολές στην ομοιόσταση του Ca^{2+} έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην έκκριση της ινσουλίνης με ασβεστιο-εξαρτώμενο τρόπο. Σε πειραματικό επίπεδο η χορήγηση μόνο Ca^{2+} επανέφερε σε φυσιολογικά επίπεδα τη διαταραγμένη ανοχή της γλυκόζη και την έκκριση ινσουλίνης σε ποντικούς μη έχοντες ικανότητα παραγωγής βιταμίνη D. Αντίστοιχα σε ασθενείς χωρίς διαβήτη η υπασβε-

στιαιμία σχετίζεται με διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης, καθώς επίσης η από του στόματος χορήγηση Ca^{2+} σε διαβητικούς ασθενείς βελτίωσε την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης. Αναφέρεται επίσης ότι ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D παρουσιάζουν παθολογική έκκριση ινσουλίνης μόνο όταν συνυπάρχει υπασβεστιαιμία.

α2) Επιδράσεις του Ca^{2+} στη δράση της ινσουλίνης[32]*:* Το Ca^{2+} αποτελεί βασικό στοιχείο για τη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς, όπου η είσοδος της γλυκόζης εξαρτάται από αυτή (μύες, λιπώδης ιστός). Η διαταραχή της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στους ιστούς-στόχου της ινσουλίνης μεταβάλλει τη δράση της σ' αυτούς. Η μεταβολή της φωσφορυλίωσης του υποδοχέα της ινσουλίνης μ' ένα ασβεστιο-εξαρτώμενο τρόπο διαταράσσει το ενδοκυττάριο signaling της ορμόνης, καθώς επίσης και τη δραστηριότητα του μεταφορέα της γλυκόζης-4 (glucose transporter-4). Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρατηρήθηκε διαταραγμένη ομοιόσταση του ενδοκυτταρίου Ca^{2+} στους σκελετικούς μύες, στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό (Σχήμα 11). Στα ηπατικά κύτταρα η παθολογική ενδοκυττάρια ομοιόσταση του Ca^{2+} (αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα) μειώνει τη δραστηριότητα της συνθετάσης του γλυκογόνου, ελαττώνοντας έτσι την παραγωγή του και την ικανότητα του ήπατος να απομακρύνει την γλυκόζη από την κυκλοφορία. Τα αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα του Ca^{2+} αναστέλλουν τη γλυκόλυση από το ήπαρ, καθώς επίσης αυξάνουν και την ηπατική γλυκονεογένεση από τη γλουταμίνη, επιβαρύνοντας περισσότερο την ικανότητα για απομάκρυνση της γλυκόζης. Οι επιδράσεις του παθολογικού ενδοκυττάριου μεταβολισμού του Ca^{2+} φαίνονται στο Σχήμα 12[33].



***Σχήμα 11**: Ενδοκυττάριος μεταβολισμός ασβεστίου στο διαβήτη*



***Σχήμα 12**: Ενδοκυττάριος μεταβολισμός ασβεστίου και επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη*

α3) Ποια η σχέση πρόσληψης Ca^{2+} και συχνότητας εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη; Σε προοπτικές μελέτες έχει αναφερθεί ότι η χαμηλή πρόσληψη Ca^{2+} παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με τη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικού συνδρόμου. Στις μελέτες αυτές τονίζεται επίσης η σημασία της πρόσληψης Ca^{2+} στην πρόληψη εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2[34,35].

13. Διαταραχές της ομοιόστασης του φωσφόρου

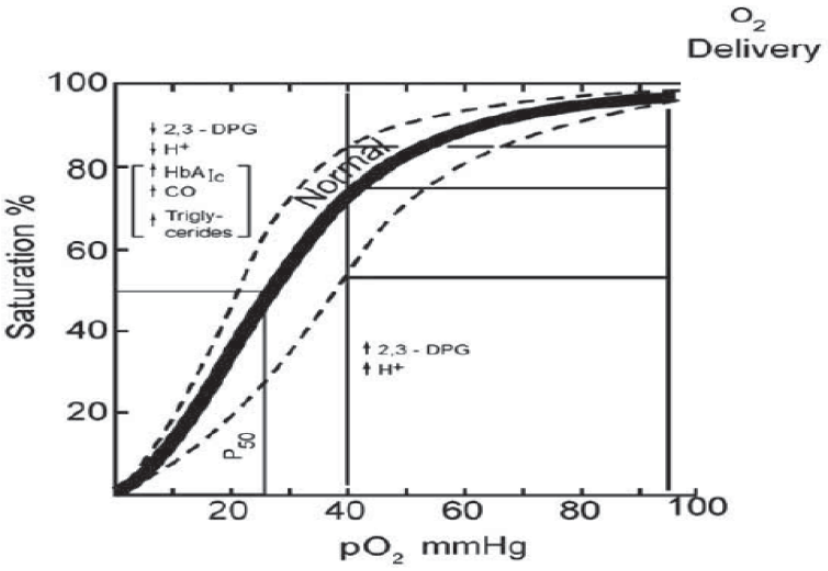
Ο ανόργανος φωσφόρος είναι απαραίτητο ανιόν για τις λειτουργίες των κυττάρων και τη μεταφορά ενέργειας (adenosine-triphosphate, ATP), cyclic AMP, 2,3-diphosphoglycerate, 2,3-DPG). Αποτελεί απαραίτητο στοιχείο της κυτταρικής μεμβράνης, του DNA, του RNA, του σκελετού καθώς επίσης αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό σύστημα για την αποβολή της περίσσειας των οξέων. Ο φωσφόρος συμμετέχει επίσης στην γλυκόλυση και στην οξειδωτική φωσφορυλίωση.

13.1. Μεταβολισμός του φωσφόρου στους διαβητικούς ασθενείς[36]

α) Φωσφόρος και ερυθρά αιμοσφαίρια: Μία φυσιολογική καμπύλη αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης (ODC) φαίνεται στο Σχήμα 13. Αυξημένη δέσμευση του οξυγόνου (μετακίνηση της καμπύλης προς τ' αριστερά) παρατηρείται όταν στα ερυθρά αιμοσφαίρια μειώνεται το 2,3-DPG και η συγκέντρωση H^+ καθώς επίσης και όταν αυξάνεται η HbA_{1c}. Μειωμένη δέσμευση του οξυγόνου (προς τα δεξιά μετακίνηση της καμπύλης) παρατηρείται σε αύξηση του 2, 3-DPG και των H^+.

Επειδή η HbA_{1c} παρουσιάζει μειωμένη τάση αποδέσμευσης οξυγόνου αντιδρώντας ασθενώς με το 2,3-DPG, λιγότερο οξυγόνο αποδίδεται στους ιστούς με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και την αύξηση της ροής του αίματος. Οι μεταβολές αυτές στη σχέση ροής/πίεσης στα αγγεία δημιουργούν συνθήκες συνάθροισης ερυθρών και αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την υπερπηκτικότητα και τις θρομβώσεις αγγείων, όπως οι φλέβες του αμφιβληστροειδή. Η απελευθέρωση του οξυγόνου στους ιστούς αυξάνεται υπό την επίδραση φωσφορικών ενώσεων όπως το 2,3-διφωσφορο-γλυκερινικό οξύ (2,3-DPG). Σε συνθήκες ιστικής υποξίας όπως η αναιμία και η καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται το 2,3-DPG. Η συγκέντρωση του 2,3-DPG

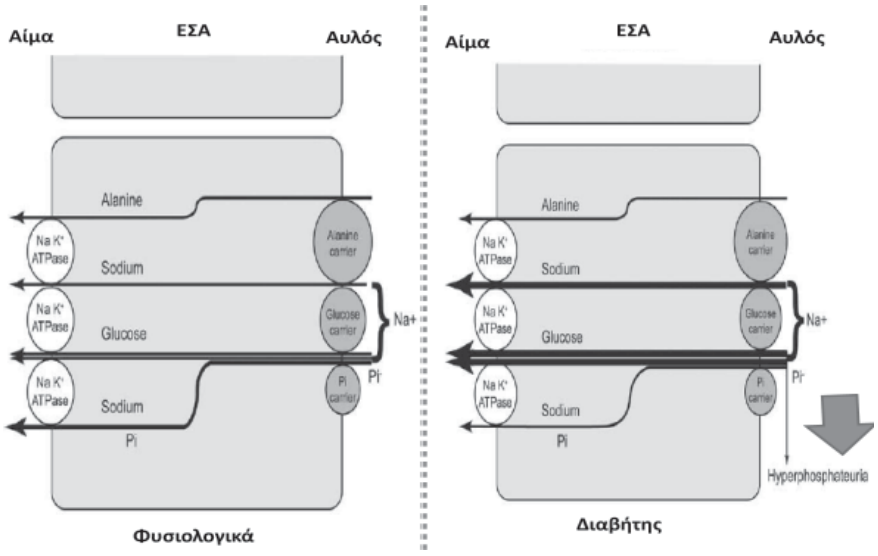
στα ερυθρά έχει άμεση σχέση με τα επίπεδα του φωσφόρου του πλάσματος.



***Σχήμα 13**: Καμπύλη αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης*

Κατά τη διάρκεια της διαβητικής κετοξέωσης (κέτωση, γλυκοζουρία, πολυουρία) τα επίπεδα του φωσφόρου στο αίμα μπορεί να είναι φυσιολογικά ή ακόμη και αυξημένα ακόμη και επί παρουσίας υπερφωσφατουρίας. Η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και η έναρξη ινσουλίνης μειώνει τα επίπεδα του φωσφόρου (μέγιστο κατά 0,9 mg/dl). Κατά τη διάρκεια της DKA η επίδραση των H^+ στην ODC αντιρροπείται από τα χαμηλά επίπεδα του 2,3-DPG. Η διόρθωση της οξέωσης μετακινεί την καμπύλη προς τ' αριστερά δυσχεραίνοντας την αποδέσμευση οξυγόνου μέχρις αποκατάστασης του 2,3-DPG μία βδομάδα περίπου αργότερα (άμεσα εξαρτώμενη από τα επίπεδα του φωσφόρου στο πλάσμα). Σε μη οξεωτικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν αναφερθεί χαμηλά επίπεδα 2,3-DPG εξαιτίας χαμηλού φωσφόρου πλάσματος. Όταν η σύνδεση Hb-O_2 μεταβάλλεται, είτε εξαιτίας HbA_{1c}, είτε λόγω 2,3-DPG η παροχή O_2 στο νεφρό μεταβάλλεται με αποτέλεσμα η παραγωγή ερυθροποιητίνης (EPO) να επηρεάζεται σημαντικά. Αρκετοί ερευνητές αναφέρουν σε νεαρούς διαβητικούς χωρίς αγγειακές επιπλοκές υψηλότερα επίπεδα Hb, Ht, MCV και MCH.

β) Φωσφόρος και νεφρικά σωληναριακά κύτταρα: Ο νεφρός αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της ομοιόστασης του φωσφόρου. Η γλυκόζη και ο ανόργανος φωσφόρος επαναρροφώνται δευτερογενώς ενεργητικά με Na^+ (κινητήρια δύναμη). Η είσοδος του Na^+ προάγεται από την ενεργητική έξοδο του ιόντος από τη βασικοπλάγια επιφάνεια των σωλαναριακών κυττάρων από την Na^+-K^+-ATPάση. Η κλίση συγκέντρωσης Na^+ και η χρίση ενός από τους συμμεταφορείς με Na^+ οδηγεί στη μειωμένη δραστηριότητα των άλλων συμμεταφορέων. Η γλυκόζη εμφανίζει μεγαλύτερη ικανότητα σύνδεσης σε σχέση με το φωσφόρο στον αντίστοιχο συμμεταφορέα, με αποτέλεσμα στην υπεργλυκαιμία να παρατηρείται φωσφατουρία εξαιτίας αποπόλωσης της μεμβράνης για τον ανόργανο φωσφόρο (Σχήμα 14).



***Σχήμα 14**: Υπεργλυκαιμία και φωσφατουρία*

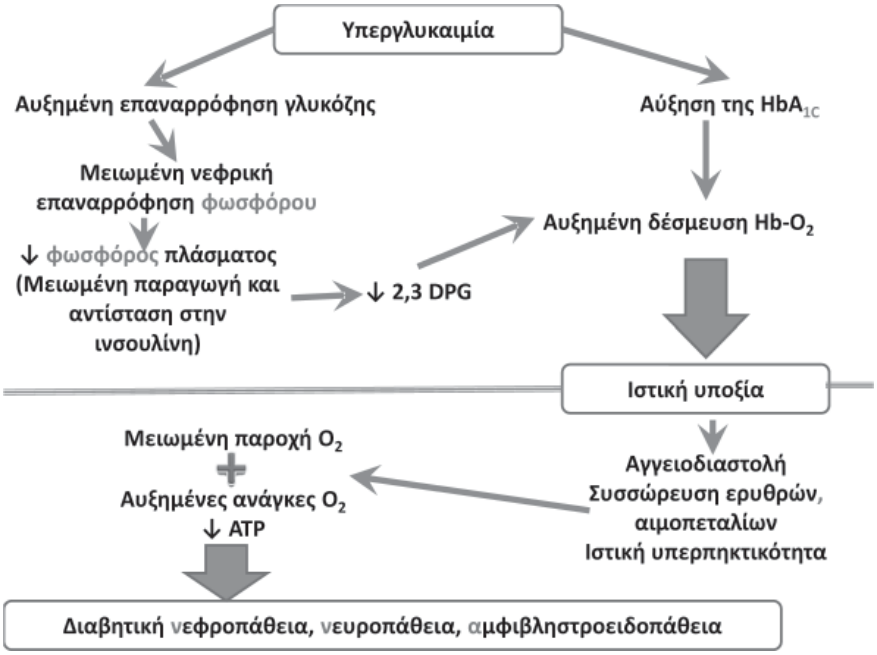
Αναφέρεται από ερευνητές[37] ότι η είσοδος του φωσφόρου στα σωληναριακά κύτταρα (ΕΣΑ) είναι απαραίτητη για τον μεταβολισμό των κυττάρων. Όταν μειώνεται η είσοδος του ιόντος αναστέλλεται η γλυκόλυση, η παραγωγή ATP και ο μηχανισμός επαναρρόφησης. Η χορήγηση D-γλυκόζης σε κύτταρα ΕΣΑ ελάττωσε την επαναρρόφηση του φωσφόρου, μείωσε τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και την παραγωγή ATP. Η μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου που προκαλείται από τη χορήγηση γλυκόζης καλείται φαινόμενο Crabtree και είναι αποτέλεσμα του ανταγωνισμού της γλυκόλυσης και

της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης εξαιτίας μικρής παροχής φωσφόρου γι' αυτές τις μεταβολικές αντιδράσεις. Εξ αυτών είναι κατανοητό ότι η συγκέντρωση του φωσφόρου αποτελεί βασικό στοιχείο του μεταβολισμού και της παραγωγής ενέργειας στα σωληναριακά κύτταρα. Ο διαβήτης σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου στα σωληναριακά κύτταρα (αυξημένη δραστηριότητα της Na^+-K^+-ATPάσης και του Na^+-γλυκόζη συμμεταφορέα) με αποτέλεσμα να απαιτούνται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις φωσφόρου για την διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης.

γ) Ρύθμιση του σακχάρου του αίματος και φωσφόρος: Τα επίπεδα του φωσφόρου στο αίμα και του 2,3-DPG στα ερυθρά εξαρτώνται από τη ρύθμιση του σακχάρου του αίματος (υπεργλυκαιμία και επαναρρόφηση $TmPO_4$/GFR). Τα επίπεδα του φωσφόρου νηστείας αυξάνονται με τον καλό μεταβολικό έλεγχο της γλυκόζης. Για να μπορέσουν οι διαβητικοί ασθενείς να πετύχουν επαρκή οξυγόνωση στους ιστούς (λαμβάνοντας υπόψη τον ρόλο της HbA_{1C} στη δέσμευση του οξυγόνου) απαιτούνται υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου και 2,3-DPG.

δ) Μειωμένα επίπεδα ενεργειακού φωσφόρου στους ιστούς: Σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς την ύπαρξη γνωστής στεφανιαίας νόσου έγινε έλεγχος με phosphorous-magnetic resonance Spectroscopic και βρέθηκε χαμηλός λόγος φωσφοκρεατίνης (PCr) προς ATP, γεγονός που χαρακτηρίζει διαταραγμένο ενεργειακό μεταβολισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων. Παρόμοιες μεταβολές που αναδεικνύουν χαμηλό ενεργειακό μεταβολισμό (χαμηλό ATP και PCr) ανιχνεύτηκαν επίσης στο δέρμα και στους μύες διαβητικών ασθενών.

ε) Η παθογένεια των διαβητικών επιπλοκών και ο ρόλος της ιστικής υποξίας και της μειωμένης παροχής υψηλού ενεργειακού φωσφόρου (Σχήμα 15).



***Σχήμα 15**: Ιστική υποξία και χαμηλή ενεργειακή παροχή φωσφόρου*

14. Διαταραχές της ομοιόστασης του μαγνησίου

Το Mg^{2+} είναι το 4ο σε συγκέντρωση ιόν του ανθρώπινου οργανισμού και το 2ο ενδοκυττάριο. Υπάρχει υπό τη μορφή συμπλέγματος, συνδεμένο με πρωτεΐνες και ως ελεύθερο κατιόν. Είναι απαραίτητο στοιχείο σ' όλες τις ενζυμικές αντιδράσεις που απαιτούν κινάσες ή ATP. Το Mg^{2+} ασκεί σημαντικό ρόλο στη νευρομυϊκή διεγερσιμότητα, στην κυτταρική διαβατότητα, στη λειτουργία των μιτοχονδρίων, στην ανοσολογική απάντηση, στη λειτουργία καναλιών ιόντων και στην απόπτωση των κυττάρων[38].

14.1. Υπομαγνησιαιμία[39]

Υπομαγνησιαιμία χαρακτηρίζεται η ύπαρξη επιπέδων Mg^{2+}<1,6 mg/dl. Παρόλα αυτά επειδή το Mg^{2+} είναι ενδοκυττάριο κατιόν η εκτίμησή του στον ορό εμπεριέχει την πιθανότητα λάθους στα αληθή ολικά επίπεδα του ιόντος. Η υπομαγνησιαιμία ανιχνεύεται σ' ένα ποσοστό 13,5-47,7% σε μη νοσηλευόμενους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με το ποσοστό του γενι-

κού πληθυσμού που ανέρχεται στο 2,5-15%[40-42].

14.1.1. Υπομαγνησιαιμία και διαβήτης: Αίτιο και αποτέλεσμα

Η υπομαγνησιαιμία έχει σχετιστεί με τη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη καθώς επίσης αναφέρεται και ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας στην εμφάνιση υπομαγνησιαιμίας[43]. Η υπομαγνησιαιμία προκαλεί αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε μη διαβητικούς ασθενείς, καθώς επίσης η χορήγηση Mg^{2+} από το στόμα βελτιώνει τον μεταβολικό έλεγχο διαβητικών ασθενών. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την επιδείνωση του μεταβολικού ελέγχου από την υπομαγνησιαιμία είναι άγνωστος. Πιθανολογείται η αναστολή μετακίνησης της γλυκόζης στον ενδοκυττάριο χώρο, η καταστολή της έκκρισης ινσουλίνης καθώς επίσης και η διαταραχή στο ενδοκυττάριο signaling της ινσουλίνης.

14.1.2. Πιθανές αιτίες υπομαγνησιαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη

Στους διαβητικούς ασθενείς η υπομαγνησιαιμία έχει ως αίτια τη χαμηλή πρόσληψη, τη μειωμένη απορρόφηση από το γαστρεντερικό και την αυξημένη αποβολή από τους νεφρούς.

α) Γαστρεντερικές αιτίες: Η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια (δυσλειτουργία του οισοφάγου, γαστροπάρεση, διαρροϊκές κενώσεις) μειώνουν την απορρόφηση του Mg^{2+} από το ΓΕΣ.

β) Νεφρικές αιτίες: Στους διαβητικούς ασθενείς η ύπαρξη υπερδιήθησης αυξάνει το διηθούμενο φορτίο Mg^{2+}. Η υποαλβουμιναιμία και η διαβητική κετοξέωση αυξάνουν το ποσοστό του ιοντισμένου Mg^{2+} αυξάνοντας το διηθούμενο φορτίο και την απώλεια του ιόντος. Η λευκωματουρία μπορεί να σχετιστεί με υπομαγνησιαιμία διαμέσου απώλειας του Mg^{2+} που είναι συνδεμένο με τα λευκώματα. Η αποκατάσταση του όγκου μετά από την ωσμωτική διούρηση και η υπερυδάτωση των ασθενών μειώνουν την επαναρρόφηση του Mg^{2+} ανεξαρτήτως του διηθούμενου φορτίου, τόσο στο ΕΣΑ, όσο και στην TALH εξαιτίας της συμμεταφοράς του με Na^{+}. Η ινσουλίνη ασκεί ευοδωτική δράση στην επαναρρόφηση του Mg^{2+} έτσι, τόσο η έλλειψή της, όσο και η αντίσταση στη δράση της προκαλούν υπομαγνησιαιμία. Παρακάτω αναφέρονται ορισμένες διαταραχές και οι επιπτώσεις τους στην αποβολή του δια των νεφρών:

β1) Υποκαλιαιμία: Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle η υποκαλιαιμία ελαττώνει τη δραστηριότητα της αντλίας Na^+-$2Cl^-$-K^+ με αποτέλεσμα την αναστολή της δημιουργίας διαφοράς φορτίου που ευνοεί την παρακυττάρια μετακίνηση του Mg^{2+}.

β2) Υποφωσφαταιμία: Με άγνωστο μηχανισμό η υποφωσφαταιμία μειώνει την επαναρρόφηση του Mg^{2+} στον άπω νεφρώνα.

β3) Μεταβολική οξέωση: Η μεταβολική οξέωση προκαλεί υπομαγνησιαιμία διαμέσου αύξησης του ποσοστού του ιοντισμένου (διηθούμενου) Mg^{2+} και διαμέσου αναστολής επαναρρόφησής του στον άπω νεφρώνα (μειωμένη έκφραση TRPM6).

γ) Φάρμακα: Η χρήση των διουρητικών είναι αρκετά συχνή στους διαβητικούς ασθενείς και μπορεί να αποτελέσει αιτία υπομαγνησιαιμίας. Ο βαθμός της απώλειας Mg^{2+} είναι μικρότερος με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών σε σχέση μ' αυτά της αγκύλης επειδή στον άπω νεφρώνα υπάρχει μικρότερη συγκέντρωση Mg^{2+} στο σωληνάρια. Επιπλέον η αναστολή της αντλίας Na^+-Cl^- από τις θειαζίδες στον άπω νεφρώνα προκαλεί υπερπόλωση που ευνοεί την επαναρρόφηση Mg^{2+}.

Η συχνότερη χρήση αντιβιοτικών και αντιμυκητιασικών στους διαβητικούς ασθενείς όπως οι αμινογλυκοσίδες και η αμφοτερικίνη έχει σχετιστεί επίσης με αυξημένες απώλειες Mg^{2+}.

14.1.3. Υπομαγνησιαιμία και επιπλοκές στους διαβητικούς ασθενείς

α) Κυτταρικό επίπεδο: Αναφέρεται από ερευνητές ότι η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με ενδοθηλιακή βλάβη, με θρομβογένεση, με επασβεστώσεις αγγείων, με αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών και προϊνωτικών κυτοκινών, με μείωση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, καθώς επίσης με την πρόκληση αγγειοσύσπασης, υπέρτασης και αυξημένης παραγωγής αλδοστερόνης.

β) Καρδιαγγειακό: Στη μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) πού ήταν μία προοπτική πολυκεντρική, διάρκειας 4-7 ετών, με 13.922 ασθενείς ελεύθερων στεφανιαίας νόσου, βρέθηκε αντίστροφη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα Mg^{2+} και τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

γ) Νεφροπάθεια: Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με επιδείνωση της λευκωματινουρίας και με ταχύτερο ρυθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

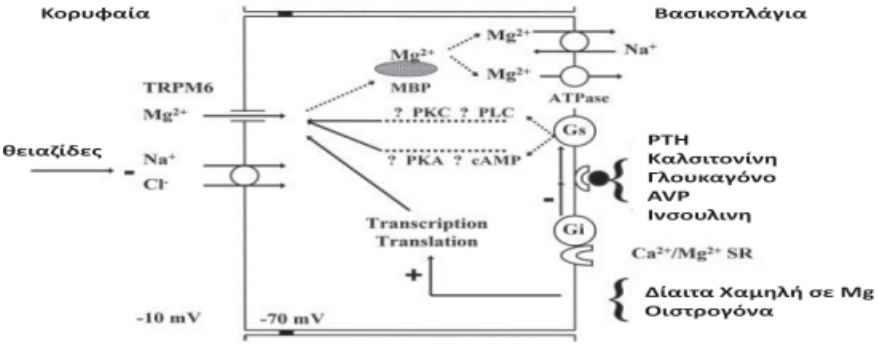
Η υπομαγνησιαιμία έχει σχετιστεί και με άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη όπως η νευροπάθεια, καθώς επίσης και με τη δυσλιπιδαιμία των διαβητικών ασθενών.

14.1.4. Μεταβολισμός Mg^{2+}

α) Γαστρεντερικό: Μία συνήθης δίαιτα περιλαμβάνει πρόσληψη 250-350 mg Mg^{2+} από τα οποία απορροφάται το 60% κυρίως στο λεπτό έντερο, διαμέσου κλίσης συγκέντρωσης παρακυττάρια (στις υψηλές συγκεντρώσεις) ή διαμέσου ενεργητικής διακυτταρικής μεταφοράς στις χαμηλές συγκεντρώσεις του ιόντος.

β) Νεφρός: β1) Σπειραματική διήθηση: Περίπου 70-80% του Mg^{2+} του πλάσματος διηθείται (80% στην ιοντική του μορφή) συνοδευόμενο από ανιόντα, όπως τα φωσφορικά και τα κιτρικά. Η διήθησή του εξαρτάται από τον GFR, από τον ΔΚΟΑ και από μεταβολικές συνθήκες που προάγουν την ύπαρξή του σε ιοντική μορφή (οξυαιμία). β2) ΕΣΑ: Επαναρροφάται σε ποσοστό 15-25% του διηθουμένου παθητικά και αναλογικά με την επαναρρόφηση ύδατος και Na^+, β3) αγκύλη του Henle: 65-75% του διηθουμένου Mg^{2+} επαναρροφάται διαμέσου παρακυττάριων οδών στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle με ρυθμιστικό παράγοντα την παρακελλίνη-1. Η παρακελλίνη-1 είναι μία πρωτεΐνη ισχυρής σύνδεσης, η μετάλλαξη της οποίας έχει σχετιστεί με υπομαγνησιαιμία, υπερασβεστιουρία και νεφρολιθίαση. Η PTH, η καλσιτονίνη, το γλουκαγόνο και η ADH προάγουν την επαναρρόφηση διαμέσου διέγερσης του cAMP. Η ινσουλίνη επίσης διαμέσου δημιουργίας διαφοράς δυναμικού προάγει την επαναρρόφηση Mg^{2+}. β4) ΕΣΒ: Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο επαναρροφά το 5-10% του διηθούμενου Mg^{2+} διαμέσου ενεργητικών μηχανισμών (Σχήμα 16). Αν και το ποσοστό επαναρρόφησης στο ΕΣΒ είναι μικρό είναι ιδιαίτερα σημαντικό επειδή αντιπροσωπεύει το 80% του Mg^{2+} από το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, καθώς επίσης αποτελεί και το τελικό σημείο επαναρρόφησης του ιόντος. Μεταφέρεται ενδοκυττάρια διαμέσου του υποδοχέα-διαύλου της μαλαστατίνης (TRPM6) και ακολούθως εξέρχεται του κυττάρου διαμέσου Mg^{2+}-ΑΤΡάσης ή ανταλλασσόμενο με Na^+. Η PTH, η καλσιτονίνη, το γλουκαγόνο και η βαζοπρεσσίνη προάγουν την επαναρρόφηση του διαμέσου του cAMP και ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης Α, της φωσφολιπάσης C και της πρωτεϊνικής κινάσης C. Η ινσουλίνη προάγει επί-

σης την επαναρρόφηση διαμέσου της τυροσινικής κινάσης και διαμέσου διέγερσης της παραγωγής cAMP.



***Σχήμα 16**: Επαναρρόφηση Mg^{2+}στο ΕΣΒ*

14.1.5. Αντιμετώπιση υπομαγνησιαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη

Αντιμετώπιση υπομαγνησιαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη
Αυξημένη πρόσληψη Μαγνησίου (συμπληρώματα , δίαιτα)
Έλεγχος διαβητικής γαστροπάρεσης & έλεγχος αυξημένων κενώσεων
Μείωση των νεφρικών απωλειών από αυξημένο φορτίο διήθησης (αΜΕΑ, έλεγχος σακχάρου)
Αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης (καλός γλυκαιμικός έλεγχος, Μείωση αντίστασης στην ινσουλίνη, Αντιμετώπιση υποκαλιαιμίας και υποφωσφαταιμίας ,Αναπλήρωση απωλειών από διουρητικά)

***Σχήμα 17**: Αντιμετώπιση υπομαγνησιαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη*

Βιβλιογραφίες

1. Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: Physiology and pathophysiology. N Engl J Med 1981; 304: 1518-1524.

2. Foster DW. From glycogen to ketones and back. Diabetes 1984; 33: 1188-1199.

3. DeFronzo RA. The triumvirate: B-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988; 37: 667-687.

4. Gerich JE. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus. Diabetes 1988; 37: 1608-1617.

5. Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA Jr, et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. Diabetes 1985; 34: 580-588.

6. Amiel S. Glucose counter-regulation in health and disease: Current concepts in hypoglycaemia recognition and response. Q J Med 1991; 80: 707-727.

7. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1989; 321: 337.

8. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycaemia. Am J Med 1999; 106: 399-403.

9. Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339: 387-395.

10. Jackson EK. Diuretics. In: Brunton LL, ed. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill 2006.

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

12. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: Marker or pathogenetic factor? J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1-8.

13. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, et al. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. N Engl J Med 1981; 305: 263-266.

14. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1986; 73: 257-267.

15. Guan Y, Hao C, Cha DR, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARγ stimulation of ENaC-mediated renal salt ab-

sorption. Nat Med 2005; 11: 861-866.

16. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia.Am J Kidney Dis 2008; 52: 144-153.

17. Daphnis E, Stylianou K, Alexandrakis M, et al. Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy. Nephron Clin Pract 2007; 106: c143-c148.

18. Thurman J, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Wilcox C, ed. Therapy in Nephrology and Hypertension. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 2008: 337-352.

19. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26(Suppl I): S109-S117.

20. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolarcoma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. Ann Intern Med 1989; 110: 855-857.

21. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. Hyperosmolar Syndrome in a patient with uncontrolled diabetes mellitus. Am J Kidney Dis 2001; 37: E41.

22. Pollock AS, Arieff AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. Am J Physiol 1980; 239(3): F195-F205.

23. Elisaf M, Papagalanis ND, Siamopoulos KC. The importance of serum sodium in the symptomatology of hyperglycemicinducedhypertonicity. J Nephrol 1993; 6: 202-205.

24. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. Ann Intern Med 1989; 110: 855-857.

25. Barri YM, Wingo CS. The effects of potassium depletion and supplementation on blood pressure: a clinical review. Am J Med Sci 1997; 314: 37-40.

26. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy forhypertension and the risk of primary cardiac arrest. N Engl J Med1994; 330: 1852-1857.

27. Reungjui S, Pratipanawatr T, Johnson RJ, et al. Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17: 470-476.

28. Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. Arch Intern Med 1990; 150: 613-617.

29. Viberti GC. Glucose-induced Hyperkalemia: a hazard for diabetics? Lancet 1978; 1: 690-691.

30. Foster DW. From glycogen to ketones-and back. Diabetes 1984; 33: 1188.

31. Effects of diabetes on calcium uptake by rat brush border membrane vesicles. Schedl HP, Christensen KK, Ronnenberg WC. Clin Exp Pharmacol Physiol 1995; 22(4): 272-276.

32. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis Pittas et al J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(6): 2017-2029

33. Levy J, Gavin JR 3rd, Sowers JR. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? Am J Med 1994; 96(3): 260-273.

34. van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. Diabetes Care 2006; 29: 2238-2243.

35. Pereira MA, Jacobs Jr DR, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. JAMA 2002; 287: 2081-2089.

36. Disturbance of Inorganic Phosphate Metabolism in Diabetes Jørn Ditzel and Hans-Henrik Lervang Current Diabetes Reviews 2010, Vol. 6, No. 5

37. Brazy PC, Chobanian MC. Interaction between D-glucose and-phosphate in renal proximal tubule cells. Kidney Int 1996; 50(Suppl 57): 30-34.

38. Sales CR, de Fatima Campos Pedrosa L. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. Clin Nutr 2006; 25: 554-562.

39. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2(2): 366-373. Epub 2007 Jan 3.

40. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. Arch Intern Med 1996; 156: 1143-1148.

41. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes; Food and Nutrition Board; Institute of Medicine. Dietary refer-

ence intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride, vol. 6. Washington, DC: National Academy Press; 1997. pp. 190-249.

42. Walti MK, Zimmermann MB, Spinas GA, Hurrell RF: Low plasma magnesium in type 2 diabetes. Swiss Med Wkly 2003; 133: 289-292.

43. van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR: Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in US black women. Diabetes Care 2006; 29: 2238-2243.

Άλλες σημαντικές βιβλιογραφίες

1. Fluid, electrolyte and acid-base physiology A problem-based approach. Mitchell L. Halperin 2010 by Saunders, Elsevier Inc.

2. Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders, Burton David Rose MD , 5th Edition 2001 McGraw-Hill

3. Comprehensive clinical nephrology. 4th Edition Jürgen Floege, MD Richard J. Johnson, MD 2010 by Saunders, Elsevier Inc

Ερωτήσεις

1. Ποια/ες ηλεκτρολυτικές διαταραχές διαταράσσουν την έκκριση και δράση της ινσουλίνης;

α) Υπονατριαιμία;

β) Υπερκαλιαιμία;

γ) Υπασβεστιαιμία;

δ) Υπομαγνησιαιμία;

2. Σε ασθενή με διαβητική νεφροπάθεια, λευκωματουρία νεφρωσικού εύρους, eGFR=47 ml/min και K^+=3,4 mmol/L σε μη ανταπόκριση στη διουρητική αγωγή με φουροσεμίδη των περιφερικών οιδημάτων ποια/ες είναι οι θεραπευτικές σας επιλογές;

α) Αύξηση της χορηγούμενης δόσης φουροσεμίδης;

β) Προσθήκη αμιλορίδης;

γ) Προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού;

3. Ένας ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προσέρχεται στο ΤΕΠ με ΑΠ=95/85 mmHg, σφύξεις=105/min, Na^+ (αίματος)=128 mmol/L και Na^+ (ούρων)=11 mmol/L. Ποιά είναι η πιθανή αιτία της υπονατρι-

αιμίας του και ποιος πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός ενοχοποιείται;

α) Διουρητικά;

β) Υπεργλυκαιμία – ωσμωτική διούρηση;

γ) Διαρροϊκές κενώσεις;

……
……...

4. Σε ασθενή με διαβητική νεφροπάθεια, λευκωματουρία >3 g/24ωρο, eGFR=85 ml/min, με σχετικά καλή ρύθμιση του διαβήτη και με υπερογκαιμική υπονατριαιμία πόσο εκτιμάται ότι θα είναι το Na^+ ούρων;

α) Na^+ (ούρων)= 15 mmol/l;

β) Na^+ (ούρων)= 80 mmol/l;

γ) Na^+ (ούρων)= 50 mmol/l;

5. Ποια η επίδραση της υποφωσφαταιμίας των διαβητικών ασθενών στην αιμάτωση των ιστών;

α) Την επιβαρύνει;

β) Την βελτιώνει;

γ) Δεν την επηρεάζει;

6. Σε διαβητικό ασθενή εξαιτίας στεφανιαίας νόσου έγινε έναρξη β-αναστολέα. Μετά από σύντομο χρονικό διάστημα μεταφέρεται στο ΤΕΠ εξαιτίας αδυναμίας έγερσης κεφαλής και παραμονής σε όρθια θέση. Ποια η πιθανότερη διάγνωση;

α) Υπόταση;

β) Βραδυκαρδία;

γ) Υπερκαλιαιμία;

7. Ποια επίδραση έχει η υπεργλυκαιμία στην αποβολή του φωσφόρου δια των ούρων;

α) Καμία;

β) Προκαλεί υπερφωσφατουρία;

γ) Προκαλεί υποφωσφατουρία;

Απαντήσεις

1. γ και δ
2. β
3. γ: Ενοχοποιείται η μη ωσμωτική διέγερση της ADH
4. α: Λόγω μειωμένου ΔΚΟΑ προκαλείται διέγερση του άξονα ΡΑΑ και της ADH
5. α
6. γ: οι β-αποκλειστές προκαλούν υπερκαλιαιμία με 2 τρόπους αναστέλλουν την είσοδο του K^+ ενδοκυττάρια και καταστέλλουν την παραγωγή ρενίνης επιδεινώνοντας τον υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό των διαβητικών ασθενών
7. β

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην κίρρωση και την ηπατική ανεπάρκεια

Σονικιάν Μάκρω

Διευθύντρια Νεφρολόγος, Νεφρολογικό τμήμα ΓΝΜ «Α. Φλέμινγκ»

Κύρια σημεία

- Σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση εξαιτίας κάποιας επιπλοκής και σε ηπατική ανεπάρκεια δημιουργούνται λειτουργικές, αιμοδυναμικές, ενδονεφρικές μεταβολές με αποτέλεσμα διαταραχές ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας

- Η υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή και προγνωστικό δείκτη θανάτου σε άτομα εγγεγραμμένα σε λίστα για μεταμόσχευση ήπατος

- Η υπονατριαιμία μπορεί να αναπτυχθεί σε χορήγηση διουρητικών για τον ασκίτη, που οδηγούν σε ταχεία και μεγάλη απώλεια υγρών, καθώς και σε πρόσληψη από τον ασθενή μεγάλων ποσοτήτων υγρών με χαμηλή περιεκτικότητα σε Na^+, όπως είναι η μπύρα

- Στη χρόνια υπονατριαιμία αναπτύσσονται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί για αποφυγή του εγκεφαλικού οιδήματος, γι' αυτό οι ασθενείς παραμένουν συνήθως ασυμπτωματικοί ακόμη και με συγκέντρωση Na^+ ορού<120 mEq/L

- Η πρόγνωση της υπονατριαιμίας είναι κακή για ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία χωρίς προοπτική μεταμόσχευσης ήπατος και υπό αυτές τις συνθήκες μπορεί και να μην επιχειρηθεί αύξηση του Na^+ ορού

- Η υποκαλιαιμία μπορεί να δημιουργηθεί εξαιτίας απώλειας K^+ στα ούρα, εξαιτίας των διουρητικών, λόγω πρόσληψης K^+ από τα κύτταρα εξαιτίας αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος από την υπογκαιμία ή εξαιτίας απώλειας K^+ από τον γαστρεντερικό σωλήνα επί διαρροιών ή εμέτων

- Η υποφωσφαταιμία παρατηρείται κυρίως σε αλκοολικούς ασθενείς με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια: α) είτε από μειωμένη εντερική απορρόφηση PO_4^{3-}, β) είτε από αυξημένη απέκκριση PO_4^{3-} και γ) είτε από μετακίνηση PO_4^{3-} ενδοκυττάρια

- Η υποφωσφαταιμία αντιμετωπίζεται με χορήγηση PO_4^{3-} από το στόμα ή ΕΦ με αποφυγή σακχαρούχων ορών και διόρθωση τυχόν ανεπάρκειας βιταμίνης D

- Η υπερνατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια και κίρρωση λόγω αφυδάτωσης από ωσμωτική διούρηση, εξαιτίας χορήγησης υπέρτονου διαλύματος φρουκτόζης ή λόγω υπερβολικής απώλειας ύδατος από ανάπτυξη συνδρόμου ως επί υποφυσιογενούς άποιου διαβήτη

1. Εισαγωγή

Η κίρρωση αποτελεί απώτερο στάδιο προοδευτικής ηπατικής ίνωσης, που χαρακτηρίζεται από πλήρη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ηπατικού ιστού με σχηματισμό αναγεννητικών οζιδίων. Είναι μη αναστρέψιμη κατάσταση που οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια και στα προχωρημένα στάδια μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με μεταμόσχευση ήπατος.

Οι κύριες καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια είναι ο αλκοολισμός, οι χρόνιες ηπατίτιδες C και B, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, οι αυτοάνοσες ηπατίτιδες, η κληρονομική αιμοχρωμάτωση, η νόσος Wilson, η ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης, η μη αλκοολική λιπώδης ηπατοπάθεια και η από μακρού δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια («καρδιακή κίρρωση»). Στο ιστορικό αναζητούνται τρόπος ζωής, ταξίδια, μεταγγίσεις, φάρμακα, ηπατίτιδες, σακχαρώδης διαβήτης, αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και το κληρονομικό αναμνηστικό.

Τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης προέρχονται από την ηπατική ανεπάρκεια ή την πυλαία υπέρταση ή είναι μικτά. Χαρακτηριστικά είναι οι σφύζοντες σπίλοι και οι αραχνοειδείς τηλεαγγειεκτασίες, το ερύθημα των παλαμών και η σύσπαση Dupuytren, η πληκτροδακτυλία και οι αλλοιώσεις των ονύχων, η γυναικομαστία, η ατροφία των όρχεων και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές, η ηπατομεγαλία και η σπληνομεγαλία, το επίφλεβο του κοιλιακού τοιχώματος, ο ασκίτης, ο ίκτερος, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις, η αναιμία, οι κιρσοί του οισοφάγου, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια[1].

Εργαστηριακά ευρήματα που διαπιστώνονται είναι η αύξηση στο αίμα των τρανσαμινασών και μάλιστα της οξαλοξικής, της αλκαλικής φωσφατάσης, της γGT, της χολερυθρίνης, η υπολευκωματιναιμία και η υπερσφαιριναιμία, η παράταση του χρόνου προθρομβίνης-INR, θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία[2].

Στο υπερηχογράφημα το ήπαρ παρουσιάζει υπερηχογένεια και οζώδη εμφάνιση καθώς και μικρό μέγεθος σε προχωρημένα στάδια κίρρωσης. Οι υπέρηχοι, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία/αγγειογραφία μπορεί να αποκαλύψουν επιπλοκές της νόσου, όπως ο ασκίτης, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ηπατική ή πυλαία θρόμβωση ή και, σπανιότερα, την αιτία της, λ.χ. αιμοχρωμάτωση ή ένα υπερτροφικό ουραίο λοβό που συνηγορεί υπέρ συνδρόμου Budd-Chiari[3].

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί τυχαία μετά από εργαστηριακό ή ακτινολογικό έλεγχο ή με την ευκαιρία χειρουργικής επέμβασης για άλλη αιτία, μετά νεκροτομή ή με την εμφάνιση μιας επιπλοκής, όπως ο ασκίτης, η αιμορραγία από κιρσούς του οισοφάγου, η περιτονίτιδα και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Το gold standard της διάγνωσης είναι η ιστολογική επιβεβαίωση με ηπατική βιοψία[4].

Η κίρρωση του ήπατος θεωρείται μη αντιρροπούμενη επί αναπτύξεως μιας επιπλοκής, δηλαδή ασκίτη, κιρσορραγίας οισοφάγου, μικροβιακής περιτονίτιδας, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ηπατονεφρικού συνδρόμου, ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, ηπατοπνευμονικού συνδρόμου. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη επιπλοκών είναι το οινόπνευμα, η λοίμωξη, η αιμορραγία, η αφυδάτωση, η δυσκοιλιότητα, η παχυσαρκία και φάρμακα[5]. Ειδικότερα για τον ασκίτη, θεωρείται ότι θα αναπτυχθεί μέσα σε 10 έτη στο 50% των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και συνδυάζεται με πτωχή πρόγνωση και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας[6,7].

Επί επιπλοκών της κίρρωσης και επί ηπατικής ανεπάρκειας δημιουργούνται λειτουργικές αιμοδυναμικές ενδονεφρικές μεταβολές, με αποτέλεσμα διαταραχές ηλεκτρολυτών, οξεοβασικής ισορροπίας και της νεφρικής λειτουργίας.

2. Υπονατριαιμία

Αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή επί κιρρώσεως και ανεπάρκειας του ήπατος. Συγκέντρωση Na^+ ορού κάτω των 136 mEq/L παρατηρείται στο 50% των κιρρωτικών ασθενών. Χρόνια υπονατριαιμία με συγκέντρωση Na^+ ορού κάτω των 130 mEq/L παρατηρείται στο 22% των ασθενών[8], ενώ συγκέντρωση Na^+ ορού κάτω των 120 mEq/L μόνο στο 1,2% των ασθενών[9].

Η υπονατριαιμία αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνητότητας σε άτομα εγγεγραμμένα σε λίστα για μεταμόσχευση ήπατος, αφού η προσθήκη της στις παραμέτρους του MELD score (που υπολογίζεται από τις τιμές χολερυθρίνης, κρεατινίνης και INR) βελτιώνει την προγνωστική ισχύ του δείκτη αυτού[10,11]. Συγκέντρωση Na^+ ορού<130 mEq/L σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απομυελινωτικού συνδρόμου μετά τη μεταμόσχευση[11].

2.1. Παθοφυσιολογία

Εξαιτίας της πυλαίας υπέρτασης και της μειωμένης λειτουργίας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος η απομάκρυνση ενδοτοξινών από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι ανεπαρκής και η απορρόφησή τους αυξημένη, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή NO και άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως οι προσταγλανδίνες, η γλυκαγόνη και η αδρενομεδουλίνη[12]. Η αγγειοδιαστολή είναι ιδιαίτερη στην αρτηριακή κυκλοφορία[13] και μάλιστα στους νεφρούς, όπου στα αρχικά στάδια η σπειραματική διήθηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη του φυσιολογικού[14].

Προοδευτικά όμως ακολουθούν μείωση των αγγειακών αντιστάσεων και της μέσης αρτηριακής πίεσης, μείωση του δραστικού όγκου αίματος, αντιρροπιστική αύξηση της καρδιακής παροχής[15] και ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών για την αποκατάσταση της πίεσης διήθησης στους ιστούς. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) και οδηγούν σε νεφρική αγγειοσύσπαση και κατακράτηση Na^+ και ύδατος.

Στα αρχικά στάδια της νόσου, πριν από την ανάπτυξη του ασκίτη, η νεφρική αγγειοσύσπαση δεν είναι πολύ έντονη και ενώ υπάρχει ήδη μειωμένη αποβολή Na^+, αντιρροπείται από τις προσταγλανδίνες και άλλες αγγειοδιασταλτικές ουσίες. Η μείωση της νεφρικής αποβολής Na^+ γίνεται εμφανής μόνο αν η πρόσληψη Na^+ είναι μεγαλύτερη του φυσιολογικού, οπότε αναπτύσσεται οίδημα.

Με την πάροδο του χρόνου και με σκοπό πάντοτε την αποκατάσταση του δραστικού όγκου αίματος και της αρτηριακής πίεσης, η νεφρική αγγειοσύπαση γίνεται συνεχώς εντονότερη. Η περαιτέρω διέγερση του ΣΡΑΑ και των V_1 και V_2 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης στο νεφρικό σωληνάριο οδηγούν σε άπληστη επαναρρόφηση και κατακράτηση Na^+ και ύδατος, μολονότι το εξωνεφρικό Na^+, ο όγκος πλάσματος και η καρδιακή παροχή είναι ήδη αυξημένα[16]. Έτσι δημιουργείται υπονατριαιμία εξ αραιώσεως[12].

Η κατακράτηση Na^+ και ύδατος συμβαίνει κυρίως στο φλεβικό σκέλος της σπλαγχνικής κυκλοφορίας και συμπαρομαρτούσης της υπολευκωματιναιμίας, προκαλείται εξίδρωση υγρού διαμέσου του περιτοναίου και υπερπαραγωγή σπλαγχνικής λέμφου. Έτσι αναπτύσσεται ο ασκίτης[17].

Επί ασκίτη με μεγάλη νεφρική αγγειοσύσπαση προκαλείται μείωση του

GFR, που πολλές φορές δεν είναι εμφανής, εξαιτίας χαμηλών τιμών ουρίας από την μειωμένη παραγωγή της στο πάσχον ήπαρ, χαμηλών τιμών κρεατινίνης ορού από τη μειωμένη μυϊκή μάζα και φυσιολογικού ιζήματος ούρων. Η μείωση του GFR και η μεγάλη μείωση της αποβολής Na^+ και ύδατος οδηγούν σε ολιγουρία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) ή ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1, ενώ επί ανθεκτικού ασκίτη οδηγούν σε ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 2[18].

Στην κίρρωση του ήπατος/ηπατική ανεπάρκεια η υπονατριαιμία, ο ασκίτης και το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελούν τα 3 κλινικά σύνδρομα με τα οποία εκδηλώνεται ο παθολογικός άξονας *πυλαία υπέρταση – ΝΟ – μειωμένος δραστικός όγκος αίματος* διαμέσου αύξησης της δραστηριότητας του ΣΡΑΑ, του ΣΝΣ και της αύξησης της ADH[12].

Συμπερασματικά, σε κίρρωση του ήπατος/ηπατική ανεπάρκεια υπονατριαιμία αναπτύσσεται εξαιτίας κατακράτησης ύδατος λόγω, κατά κύριο λόγο, αυξημένης έκκρισης ADH αλλά και μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής από τη νεφρική αγγειοσύσπαση[19].

Επιπρόσθετα, στην κίρρωση του ήπατος/ηπατική ανεπάρκεια υπονατριαιμία μπορεί να αναπτυχθεί: α) σε ασθενείς με κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μπύρας εξαιτίας πρόσληψης μεγάλων ποσών νερού με χαμηλή περιεκτικότητα σε Na^+ [20] και β) σε ασθενείς με ασκίτη αλλά χωρίς οιδήματα, οι οποίοι λαμβάνουν διουρητικά και παρουσιάζουν ταχεία απώλεια υγρών (σ' αυτούς μειώνεται η ικανότητα απέκκρισης ελευθέρου ύδατος εξαιτίας μειωμένης νεφρικής παροχής[19]).

2.2. Κλινικές εκδηλώσεις

Στη χρόνια υπονατριαιμία της κίρρωσης και προς αποφυγή εγκεφαλικού οιδήματος υπάρχει αντιρροπιστική έξοδος από τα εγκεφαλικά κύτταρα K^+, γλουταμίνης, μυοϊνοσιτόλης και άλλων ενδοκυτταρίων ουσιών, η οποία επισυμβαίνει προοδευτικά σε διάστημα 48 ωρών. Έτσι οι ασθενείς παραμένουν συνήθως ασυμπτωματικοί, ακόμη και με συγκέντρωση Na^+ ορού έως 120 mEq/L. Εν τούτοις μπορεί να παρουσιάζουν αίσθημα κόπωσης, ναυτία, ζάλη, αστάθεια και συχνές πτώσεις[21].

Επί ταχείας όμως μειώσεως της συγκέντρωσης Na^+ του ορού, όπως μπορεί να συμβεί λ.χ. σε ρήξη της ισορροπίας από λοίμωξη ή λήψη οινοπνεύματος, δεν είναι δυνατή η οξεία εγκεφαλική αντιρρόπηση, με αποτέ-

λεσμα να συμβαίνουν όλες οι αιμοδυναμικές μεταβολές που οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος, οξεία επιδείνωση της υπονατριαιμίας και εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων, όπως είναι η σύγχυση, οι επιληπτικές κρίσεις, ο λήθαργος, το κώμα και η αναπνευστική ανακοπή[8].

2.3. Θεραπεία

Δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η αύξηση του Na^+ στον ορό βελτιώνει τη θνησιμότητα/θνητότητα. Αντίθετα, μπορεί να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες και να αυξηθεί το κόστος της θεραπείας, ενώ δεν αλλάζει η κακή πρόγνωση για ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία χωρίς προοπτική μεταμόσχευσης. Υπό αυτές τις συνθήκες μπορεί να μην επιχειρηθεί αύξηση του Na^+ του ορού, με εξαίρεση την ύπαρξη νευρολογικών συμπτωμάτων εξαιτίας της υπονατριαιμίας καθώς και τη συγκέντρωση Na^+ ορού κάτω από 120 mEq/L, πράγμα όμως που παρατηρείται μόνο περίπου στο 1% των ασθενών με κίρρωση[22]. Ο ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας πρέπει να είναι <10 mEq/L τις πρώτες 24 ώρες και <18 mEq/L τις πρώτες 48 ώρες για την αποφυγή ωσμωτικού απομυελινωτικού συνδρόμου.

Εφαρμόζονται:

α) Περιορισμός υγρών: Είναι δύσκολη η εφαρμογή του μέτρου αυτού, αφού η συστηματική αγγειοδιαστολή που διεγείρει την έκκριση ADH αυξάνει και το αίσθημα της δίψας, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή συμμόρφωση του ασθενούς. Πρέπει να βοηθήσουν η οικογένεια, το νοσηλευτικό προσωπικό και ο διαιτολόγος. Παγάκια ή γλειφιτζούρια μπορεί να βοηθήσουν.

Η ποσότητα των χορηγούμενων υγρών πρέπει να είναι μικρότερη του ημερήσιου όγκου των ούρων, ο οποίος συνήθως είναι μικρός. Αφορά σ' όλα τα υγρά – όχι μόνο στο νερό. Επί επαρκούς στέρησης του νερού, το Na^+ του ορού αυξάνεται στις πρώτες 48-72 ώρες. Ο περιορισμός των υγρών επιδιώκεται όταν το Na^+ του ορού είναι <120 mEq/L ή σε ασθενείς με Na^+ ορού 120-129 mEq/L και νευρολογικές εκδηλώσεις από την υπονατριαιμία[22] ή σε ασθενείς που περιμένουν στη λίστα για μεταμόσχευση ήπατος.

β) Διόρθωση συνυπάρχουσας υποκαλιαιμίας (δες παρακάτω): Η διόρθωση του K^+ ακολουθείται και από βαθμό διόρθωσης και των τιμών Na^+ του ορού.

γ) Χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων βαζοπρεσσίνης: Οι ανταγωνιστές των V_2 υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης τολβαπτάνη, σαταβαπτά-

νη, λιξιβαπτάνη χρησιμοποιούνται από το στόμα. Ο ανταγωνιστής των V_2 και V_{1a} υποδοχέων κονιβαπτάνη χρησιμοποιείται ενδοφλέβια. Ο τελευταίος προκαλεί μείωση της ήδη χαμηλής αρτηριακής πίεσης και αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας των κιρσών του οισοφάγου (η βαζοπρεσσίνη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των αιμορραγούντων κιρσών)[23]. Επίσης, η κονιβαπτάνη μπορεί να επιδεινώσει τη νεφρική λειτουργία (ο $V_{1α}$ αγωνιστής τερλιπρεσσίνη βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία σε κίρρωση με ασκίτη)[24]. Συμπερασματικά, η κονιβαπτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή.

Η απάντηση της υπονατριαιμίας στην τολβαπτάνη στους ασθενείς με κίρρωση/ηπατική ανεπάρκεια είναι ασθενέστερη σε σχέση με τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (μελέτη SALTWATER)[25]. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνουρία, πολυουρία, δίψα, ξηροστομία, κόπωση και οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας στο 5,4% των 111 ασθενών. Η νοσηλεία είναι υποχρεωτική για την έναρξη ή επανέναρξη της θεραπείας, διότι μπορεί να προκληθεί υπερταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας και μη αναστρέψιμη νευρολογική διαταραχή σε ποσοστό >1,8%[25]. Το κόστος της θεραπείας είναι πολύ υψηλό.

δ) Δεμεκλοκυκλίνη: Πρόκειται για παράγωγο τετρακυκλίνης που ανταγωνίζεται τη δράση της ADH και αυξάνει την αποβολή ελευθέρου ύδατος. Το φάρμακο έχει ηπατικό μεταβολισμό που είναι μειωμένος επί κίρρωσης/ηπατικής ανεπάρκειας με αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα στην κυκλοφορία που είναι νεφροτοξικά. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται επί κίρρωσης[26].

ε) Υπέρτονο NaCl 3%: Χορηγείται ΜΟΝΟ σε συμπτωματικούς ασθενείς με πολύ σοβαρή υπονατριαιμία, οι οποίοι πρόκειται να μεταμοσχευθούν μέσα σε ώρες[27]. Σε ασθενείς στους οποίους επίκειται μεταμόσχευση, μπορεί να αρχίσει η θεραπεία επί Na^+ ορού <120 mEq/L. Μερική διόρθωση της υπονατριαιμίας πριν από τη μεταμόσχευση είναι προτιμότερη από τη γρήγορη διόρθωση κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Το ωσμωτικό απομυελινωτικό σύνδρομο εμφανίζεται στο 5-29% των περιπτώσεων μέσα στις πρώτες 5-7 ημέρες από τη μεταμόσχευση.

3. Υπερνατριαιμία

Μπορεί να παρατηρηθεί σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια και

κίρρωση[28]. Αποδίδεται σε αφυδάτωση εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης που προκαλείται από ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονου διαλύματος φρουκτόζης ή εξαιτίας υπερβολικής απώλειας ύδατος από ανάπτυξη συνδρόμου ως επί υποφυσιογενούς άποιου διαβήτη.

4. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία με ή χωρίς μεταβολική αλκάλωση δημιουργείται από ποικίλους παράγοντες, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται: α) η απώλεια K^+ στα ούρα εξαιτίας της χρήσης διουρητικών β) η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ από την υπογκαιμία, αφού η ενεργοποίηση των β_2-αδρενεργικών υποδοχέων ευνοεί την πρόσληψη K^+ από τα κύτταρα και γ) η απώλεια K^+ από τον γαστρεντερικό σωλήνα επί διαρροιών ή εμέτων.

Μπορεί να προκαλέσει ηπατική εγκεφαλοπάθεια με 2 μηχανισμούς[29]: α) την αυξημένη σύνθεση αμμωνίας στους νεφρούς και την επακόλουθη αύξηση της απόδοσης αμμωνίας στη συστηματική κυκλοφορία και β) την αλκαλαιμία η οποία αυξάνει το μη ιονισμένο κλάσμα αμμωνίας στο πλάσμα, διότι ευνοεί τη μετατροπή του NH_4^+ που δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, σε NH_3, που διέρχεται εύκολα τα κύτταρα και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

5. Υποφωσφαταιμία

Παρατηρείται σε αλκοολικούς ασθενείς με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.

5.1. Μηχανισμοί ανάπτυξης

1) Μειωμένη εντερική απορρόφηση PO_4^{3-} εξαιτίας: α) χαμηλής πρόσληψης PO_4^{3-} και βιταμίνης D, β) συχνής χρήση αντιόξινων για υποτροπιάζουσα γαστρίτιδα, τα οποία δεσμεύουν το PO_4^{3-} της τροφής (λ.χ. ανθρακικό Ca^{2+}) και γ) χρόνιας διάρροιας, που προκαλεί αληθή μείωση της εντερικής απορρόφησης PO_4^{3-}.

2) Αυξημένη απέκκριση PO_4^{3-} εξαιτίας μειωμένης σωληναριακής επαναρρόφησης PO_4^{3-} στο εγγύς σωληνάριο λόγω απευθείας δράσης του οινοπνεύματος, που μειώνει την επαναρροφητική ικανότητα του εγγύς σωληναρίου ως προς τον PO_4^{3-}, η οποία όμως διορθώνεται με την αποχή

από το οινόπνευμα[30] και δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού από ανεπάρκεια της βιταμίνης D.

3) Έλλειμμα ενδοκυτταρίου PO_4^{3-}[31], στο οποίο αποδίδονται και οι κλινικές εκδηλώσεις της υποφωσφοταιμίας. Το έλλειμμα PO_4^{3-} μπορεί να μην είναι εμφανές κατά τις πρώτες 12-36 ώρες από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, επειδή μετακινείται εξωκυττάριος PO_4^{3-} στα κύτταρα για 2 λόγους: α) αρχικά χορηγούνται σακχαρούχοι οροί που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης, η οποία ευνοεί την πρόσληψη PO_4^{3-} από τα κύτταρα[32]. Μετά τη διακοπή των ορών, με την επανασίτιση του ασθενούς και την απελευθέρωση ινσουλίνης, η μετακίνηση PO_4^{3-} προς τα κύτταρα συνεχίζεται και β) ο ασθενής αναπτύσσει οξεία αναπνευστική αλκάλωση, εξαιτίας διακοπής του οινοπνεύματος ή άλλων αιτίων υπεραερισμού. Το παραγόμενο διοξείδιο του άνθρακα διαχέεται γρήγορα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, εισέρχεται στα κύτταρα, δημιουργείται και ενδοκυττάρια αλκάλωση που διεγείρει την ενδοκυττάρια φωσφοροφρουκτοκινάση, με αποτέλεσμα αύξηση της γλυκόλυσης και μετακίνηση PO_4^{3-} ενδοκυττάρια.

5.2. Κλινικές εκδηλώσεις

Στους αλκοολικούς ασθενείς με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια η συνηθέστερη εκδήλωση της υποφωσφαταιμίας, που μπορεί να φτάσει και κάτω του 1 mg/dl, είναι η μυοπάθεια, η οποία όμως μπορεί να οφείλεται τόσο στο έλλειμμα PO_4^{3-} όσο και στο αλκοόλ. Η μυοπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε ραβδομυόλυση[33], οπότε αντισταθμιστικά απελευθερώνεται PO_4^{3-} από τους πάσχοντες μύες. Έτσι εξηγείται γιατί οι αλκοολικοί μόνο σπάνια παρουσιάζουν τις δύο δυνητικά μοιραίες επιπλοκές της υποφωσφαταιμίας, δηλαδή αναπνευστική ανεπάρκεια και σοβαρή δυσλειτουργία του ΚΝΣ.

5.3. Θεραπεία

α) Χορήγηση φωσφόρου από το στόμα ή ενδοφλέβια. Φωσφόρος από το στόμα χορηγείται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με PO_4^{3-} ορού κάτω των 2 mg/dl και σε συμπτωματικούς με PO_4^{3-} ορού 1-1,9 mg/dl, υπό μορφή συνδυασμού φωσφορικού Na^+ και K^+, σε δόση 15-20 mg/kgΣΒ/24ωρο (δόση μικρότερη από τη χορηγούμενη επί υποφωσφαταιμίας γενικότερα, επειδή μετά την αποχή από το οινόπνευμα αναστρέφεται γρήγορα η ελα-

φρά συνυπάρχουσα δυσλειτουργία του εγγύς σωληναρίου στους αλκοολικούς που συμμετέχει στην ανάπτυξη υποφωσφαταιμίας)[30]. Όταν επιτευχθούν τιμές PO_4^{3-} ορού υψηλότερες των 2 mg/dl, διακόπτεται η υποκατάσταση, εκτός εάν υπάρχει χρόνια απώλεια PO_4^{3-} στα ούρα. Άλλωστε, με την αύξηση του PO_4^{3-} ορού αυξάνεται η απώλειά του από τους νεφρούς, περιορίζοντας το αποτέλεσμα της θεραπείας.

Ενδοφλέβια χορηγείται ως φωσφορικό Na^+, στην ίδια δόση όπως και σε μη αλκοολικούς ασθενείς και με μέτρηση του PO_4^{3-} ανά 6ωρο για τον κίνδυνο υπερφωσφαταιμίας. Η ενδοφλέβια χορήγηση γίνεται μόνο επί τιμής PO_4^{3-} ορού<1 mg/dl και έως ότου αυξηθεί στο 1,5 mg/dl, οπότε συνεχίζεται χορήγηση PO_4^{3-} από το στόμα.

β) Αποφυγή σακχαρούχων ορών.

γ) Διόρθωση τυχόν ανεπάρκειας βιταμίνης D.

6. Υπομαγνησιαιμία

Μπορεί να εμφανιστεί θεωρητικά σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση/ανεπάρκεια και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, που παρουσιάζουν χρόνια διάρροια, υποσιτισμό ή λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης ή θειαζίδες. Επί απώλειας Mg^{2+} η ημερήσια απέκκρισή του στα ούρα είναι >10-30 mg και η κλασματική του απέκκριση >2%. Επί εξωνεφρικής απώλειας η κλασματική απέκκριση Mg^{2+} φθάνει το 2,7% και επί νεφρικής το 4-48%[34].

Υποψία πιθανού ενδοκυτταρίου ελλείμματος Mg^{2+} τίθεται επί ανθεκτικής υποκαλιαιμίας με κοιλιακές αρρυθμίες, οπότε πρέπει να χορηγούνται 50 mEq Mg^{2+} στάγδην ενδοφλέβια μέσα σε 8-24 ώρες. Επί χορήγησης θειαζιδικών διουρητικών ή διουρητικών της αγκύλης, αυτά μπορεί να αντικατασταθούν από καλιοσυντηρητικά διουρητικά που αυξάνουν την επαναρρόφηση του Mg^{2+} στο φλοιϊκό αθροιστικό σωληνάριο.

7. Βιβλιογραφία

1. Runyon BA. A primer on detecting cirrhosis and caring for these patients without causing harm. Int J Hepatol 2011; 2011: 801983. Epub 2011 Oct 26, doi:10.4061/2011/801983.

2. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver

disease have cirrhosis? JAMA 2012; 307: 832-842.

3. Finn JP, Kane RA, Edelman RR, et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. Am J Roentgenol 1993; 161: 989-994.

4. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344: 495-500.

5. Villa E, Zecchini R, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis (PVT) and decompensation in advanced cirrhotic patients: Final report of a prospective randomized controlled study. Hepatology 2011; 54: 418A.

6. Gines P, Quintero E, Arroyo V et al. Spot urinary sodium for assessing dietary sodium restriction in cirrhosis ascites. World J Gastroenterol 2009; 15(29): 3631-3635.

7. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31: 468-475.

8. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. Hepatology 2008, 48(3): 1002-1010.

9. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. Hepatology 2006, 44: 1535-1542.

10. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. Liver Transpl 2005; 11: 336-343.

11. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med 2008; 359: 1018-1026.

12. Olteanou D, Lupu D. The kidney in cirrhosis with portal hypertension. Journal of Medicine and Life 2010; 3(2): 175-177.

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

14. Wong F, Massie D, Colman J, Dudley F. Glomerular hyperfiltration in patients with well-compensated alcoholic cirrhosis. Gastroenterology 1993; 104: 884-889.

15. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years

later: pathophysiology and clinical consequences. Hepatology 1994; 20: 1359-1363.

16. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. New Engl J Med 2009; 361; 13: 1279-1290.

17. Gines P, Wong R, Milutinovic S, Ruiz L, Olteanu D. Effects of Satavaptan a selective vasopressin V2 receptor antagonist on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatraemia: a randomized trial. Hepatology 2008; 48(1): 204-213.

18. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. J Hepatol 2007; 46: 935-946.

19. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Estimated central blood volume in cirrhosis: relationship to sympathetic nervous activity, beta-adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. Hepatology 1992; 16: 1163-1170.

20. Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific «hypo-osmolality syndrome». Lancet 1975; 2: 245-246.

21. Renneboog B, Vendemergel X, Manto MN, et al. Mild chronic hyponatriemia is associated with falls, unsteadyness and attention deficits. Am J Med 2006; 119: 71.e1-8.

22. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006; 355: 2099-2112.

23. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. Kidney Int 2006; 69: 2124-2130.

24. Krag A, Møller S, Henriksen JH, et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. Hepatology 2007; 46: 1863-1873

25. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 705-712.

26. Miller PD, Linas SL, Schrier RW. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. JAMA 1980; 243: 2513-2515.

27. Lindsay A. Profound hyponatriemia in cirrhosis: a case report. Lindsay cases Journal 2010; 3: 77-79.

28. Wilkinson SP, Blendis IM, Williams R. Frequency Lindsay and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure. British Medical Journal 1974; 1: 186-189.

29. Μαυροματίδης ΚΣ. Παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή και έκκριση NH_4. Στο: «Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας», Μαυροματίδης ΚΣ (εκδ), University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006, 459-463.

30. De Marchi S, Cecchin E, Basile A, et al. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse--effects of abstinence. N Engl J Med 1993; 329: 1927-1934.

31. Ferguson ER, Blachley JD, Carter NW, Knochel JP. Derangements of muscle composition, ion transport, and oxygen consumption in chronically alcoholic dogs. Am J Physiol 1984; 246: F700-F709.

32. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. J Intensive Care Med 2005; 20: 155-159.

33. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. Arch Intern Med 1977; 137: 203-220.

34. Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, Siamopoulos K. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. Magnes Res 1997; 10: 315-320.

Ερωτήσεις

1. Επί κιρρώσεως του ήπατος και ηπατικής ανεπάρκειας η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή είναι:

α) Υπασβεστιαιμία;

β) Υποφωσφαταιμία;

γ) Υπομαγνησιαιμία;

δ) Υποκαλιαιμία;

ε) Υπονατριαιμία;

2. Επί κιρρώσεως του ήπατος και ηπατικής ανεπάρκειας ποια ηλεκτρολυτική διαταραχή αυξάνει τον κίνδυνο ηπατικής εγκεφαλοπάθειας;

α) Υποφωσφαταιμία;

β) Υπερνατριαιμία;

γ) Υπονατριαιμία;
δ) Υπερκαλιαιμία;
ε) Υποκαλιαιμία;

3. Επί κιρρώσεως του ήπατος και ηπατικής ανεπάρκειας στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας συμμετέχουν:
α) Νεφρική αγγειοδιαστολή;
β) Ενεργοποίηση συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης;
γ) Ενεργοποίηση συμπαθητικού νευρικού συστήματος;
δ) Αυξημένη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης;
ε) Όλα τα παραπάνω;

4. Επί κιρρώσεως του ήπατος και ηπατικής ανεπάρκειας ποια ηλεκτρολυτική διαταραχή προκύπτει από ανεπάρκεια της βιταμίνης D;
α) Υπονατριαιμία;
β) Υποκαλιαιμία;
γ) Υπερασβεστιαιμία;
δ) Υπερφωσφαταιμία;
ε) Υποφωσφαταιμία;

5. Η υπομαγνησιαιμία της κίρρωσης οφείλεται:
α) Στη χρόνια διάρροια;
β) Στον υποσιτισμό;
γ) Στη μακροχρόνια λήψη διουρητικών;
δ) Σε όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

1. ε
2. ε
3. ε
4. ε
5. δ

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε χειρουργικούς αρρώστους

Αποστολάκου Ελένη,
Παθολόγος, Εντατικολόγος Επιμ Β΄ ΜΕΘ -ΠΑΓΝΗ

Κονδύλη Ευμορφία
Πνευμονολόγος, Εντατικολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, ΜΕΘ -ΠΑΓΝΗ

Κύρια σημεία

- Η συγκέντρωση του Na^+ συσχετίζεται άμεσα με τον εξωκυττάριο όγκο υγρών. Η υπερνατριαιμία είναι συνολικά υπερτονική κατάσταση και διακρίνεται σε υπογκαιμική, ευογκαιμική και υπερογκαιμική. Η υπονατριαιμία αποτελεί μία από τις συνηθέστερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές στο χειρουργικό ασθενή. Διαχωρίζεται επίσης, ανάλογα με την τονικότητα του πλάσματος και το ισοζύγιο υγρών

- Ο έλεγχος των διαταραχών του K^+ απαιτεί έλεγχο της οξεοβασικής ισορροπίας. Επείγουσα θεραπεία της υπερκαλιαιμίας επιβάλλεται αν διαπιστωθεί καρδιοτοξικότητα ή μυική παράλυση, καθώς και όταν τα επίπεδα είναι πολύ υψηλά. Η υποκαλιαιμία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της ενδοκυττάριας μετακίνησης K^+ από τον εξωκυττάριο χώρο ή της εξωνεφρικής και νεφρικής απώλειας K^+. Σε συνυπάρχουσα υπομαγνησιαιμία, η υποκαλιαιμία είναι ανθεκτική στη διόρθωσή της

- Το Ca^{2+} είναι σημαντικός μεσολαβητής στη μετάδοση του νευρομυικού ερεθίσματος. Εκτός αν υπολογίζεται το ιονισμένο κλάσμα ορού, τα επίπεδά του μπορεί να εκτιμηθούν αξιόπιστα μόνο αν ταυτόχρονα γίνεται προσδιορισμός της συγκέντρωσης της αλβουμίνης που μπορεί να είναι σοβαρά επηρεασμένη σε νοσηλευόμενους χειρουργικούς ασθενείς

- Το Mg^{2+} αποτελεί κατεξοχήν ενδοκυττάριο ιόν. Υπομαγνησιαιμία προκύπτει από χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ή αυξημένη απώλεια από το έντερο ή τα ούρα

- Ο φώσφορος είναι ενδοκυττάριο ιόν με σημαντικό ρόλο στην κυτταρική παραγωγή ενέργειας και στο μεταβολισμό. Κλινικές εκδηλώσεις προκύπτουν με επίπεδα φωσφόρου ‹1 mg/dl. Υπερφωσφαταιμία συχνότερα αναπτύσσεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο, υποπαραθυρεοειδισμό, μετά από τραύμα, ραβδομυόλυση ή με εκσημασμένα αυξημένο κυτταρικό μεταβολισμό. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αυτές της υποκείμενης νόσου ή της συνυπάρχουσας υποασβεστιαιμίας

Το 1999, στη Μεγάλη Βρετανία, επίσημη, εθνική αναφορά, που συ-

ντάχθηκε βασισμένη σε ερωτηματολόγια, σχετικά με την περιεγχειρητική θνητότητα, κατέγραψε την υπόθεση ότι οι διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών οδηγούν σε σοβαρή μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα. Συνέστησε ότι η εκπαίδευση στη διαχείριση υγρών, τόσο του νοσηλευτικού, όσο και του ιατρικού προσωπικού είναι απαραίτητη για τη σωστή άσκηση της φροντίδας υγείας.[1] Τρία χρόνια μετά, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε στη Μεγάλη Βρετανία και πραγματοποιήθηκε πάλι διαμέσου ερωτηματολογίων, καταγράφηκε ότι οι νεότεροι γιατροί, που είναι και οι συχνότερα υπεύθυνοι για τη συνταγογράφηση υγρών, στερούνται της αντίστοιχης γνώσης, ενώ ταυτόχρονα η επίβλεψη από ειδικούς γιατρούς στο θέμα χορήγησης υγρών και ηλεκτρολυτών, είναι ανεπαρκής.[2] Ελάχιστοι ελέγχουν τις οδηγίες για τα υγρά και τους ηλεκτρολύτες τακτικά ή εκτιμούν σωστά την ανάγκη υποκατάστασης με υγρά σε ειδικές συνθήκες (λ.χ. προετοιμασία εντέρου). Έτσι, παρά την αυξανόμενη γνώση, όσον αφορά στο ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών, οι μετεγχειρητικοί ασθενείς πολύ συχνά βρίσκονται σε θετικό ισοζύγιο υγρών της τάξης πάνω από 7 L και θετικό ισοζύγιο Na^+ της τάξης των 700 mmol τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες.[3] Το πρόβλημα είναι εντονότερο στα περιφερικά νοσοκομεία, ενώ η κατάσταση είναι σχετικά βελτιωμένη σ' αυτά του κέντρου και αντίστοιχα πανεπιστημιακά.

1. Διαταραχές νατρίου

Η ρύθμιση της συγκέντρωσης του Na^+ στο πλάσμα και τα ούρα σχετίζεται με τη ρύθμιση των συνολικών υγρών του οργανισμού και αντανακλά την ισορροπία μεταξύ προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών. Οι χειρουργικοί ασθενείς παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία σε διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών εξαιτίας πληθώρας παθοφυσιολογικών μηχανισμών που κινητοποιούνται ως απάντηση στο τραύμα και στο χειρουργείο. Οι ασθενείς αυτοί είναι δύσκολο να αποβάλουν την περίσσεια άλατος και ύδατος, διατηρώντας τη φυσιολογική ωσμωτικότητα του ορού. Αρχικά, η απάντηση στο στρες και τον πόνο προκαλεί αντιδιούρηση και ολιγουρία ως αποτέλεσμα της δράσης της αντιδιουρητικής, των αυξημένων κατεχολαμινών και της ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Έτσι ύδωρ και Na^+ κατακρατώνται ακόμη και όταν υπάρχει υπερφόρτωση με υγρά. Από την άλλη, η δυνατότητα αποβολής ελεύθερου ύδατος, σε ασθενείς με συννοσηρότητες και αυξημένη παραγωγή ουρίας, είναι πε-

ριορισμένη εξαιτίας της μειωμένης συμπυκνωτικής ικανότητας του νεφρού, οδηγώντας σε υπονατριαιμία από αραίωση και οιδήματα.[4] Υπερφόρτωση με Na^+ οδηγεί σε νεφρική αγγειοσύσπαση, μείωση του GFR και περαιτέρω καταστολή της νεφρικής απέκκρισης Na^+ και ύδατος.[5]

Επί απουσίας επιπλοκών, η ολιγουρία μετά μία χειρουργική επέμβαση είναι συνήθως αποτέλεσμα φυσιολογικής απάντησης στο χειρουργείο. Ωστόσο, συχνά εκλαμβάνεται ως υπογκαιμία και αντιμετωπίζεται με χορήγηση υγρών πλούσιων σε Na^+. Αυτό οδηγεί όχι μόνο σε αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου, αλλά και του διάμεσου υγρού προκαλώντας οίδημα, αύξηση του σωματικού βάρους και αιμοαραίωση.[6] Το 1959 ο Francis Moore χρησιμοποίησε τους όρους «φάση κατακράτησης Na^+» για να περιγράψει την άμεση αντίδραση που συνοδεύει τον τραυματισμό και τη «φάση διούρησης του Na^+» για να περιγράψει την επιστροφή στη φυσιολογική ικανότητα απέκκρισης άλατος και ύδατος που συνοδεύει την ανάρρωση.[7]

1.1. Υπερνατριαιμία

Η υπερνατριαιμία (Na^+>145 mEq/L) είναι συνολικά υπερτονική κατάσταση και τυπικά αντανακλά το αποτέλεσμα της απώλειας μεγάλης ποσότητας ύδατος και μικρότερης Na^+. Οι ασθενείς διαχωρίζονται ανάλογα με τον εξωκυττάριο όγκο υγρών.[8]

- *Υπογκαιμική υπερνατριαιμία.* Οποιαδήποτε απώλεια υπότονων υγρών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του εξωκυττάριου όγκου και υπερνατριαιμία. Συνήθη αίτια στο χειρουργικό ασθενή είναι η λήψη διουρητικών, όπως και η απώλεια υγρών από το πεπτικό, αναπνευστικό ή/και δέρμα, υποδόριο. Ο άποιος διαβήτης χαρακτηρίζεται από πολυουρία και πολυδιψία σε συνδυασμό με υπότονα ούρα (ωσμωτικότητα ούρων <200 mOsm/kg ή ΕΒ<1.005), υπερνατριαιμία και υψηλή ωσμωτικότητα πλάσματος (>287 mOsm/kg). Ο κεντρικού τύπου άποιος διαβήτης αντιστοιχεί σε διαταραχή στην υποθαλαμική έκκριση ADH και συναντάται σε κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ), υποφυσιεκτομή, όγκους και λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), αγγειακές διαταραχές (ανευρύσματα), υποξία ή φάρμακα (λ.χ. κλονιδίνη). Ο νεφρογενής άποιος διαβήτης περιγράφει αντίσταση του νεφρού στη φυσιολογικά εκκρινόμενη ADH. Μπορεί να είναι οικογενής ή φαρμακευτικός (λίθιο, δεμεκλοκυκλίνη, γλιπουρίδη) ή μπορεί να είναι αποτέλεσμα υποκαλιαιμίας, υπερασβεστιαιμίας ή νεφρικής νόσου.[8] Οι δύο

καταστάσεις μπορεί να διαφοροδιαγνωστούν με μέτρηση ή/και χορήγηση αντιδιουρητικής ορμόνης.

- *Υπερογκαιμική υπερνατριαιμία* στο χειρουργικό ασθενή είναι συνήθως ιατρογενής και προκαλείται από την παρεντερική χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων (λ.χ. $NaHCO_3$, άλας, φάρμακα και διατροφή).

- *Ισοογκαιμική υπερνατριαιμία.* Η μεγάλη απώλεια από δέρμα, αναπνευστικό όπως και από το ουροποιητικό υπότονων υγρών (περίπου 750 ml την ημέρα σε απύρετο ασθενή) και η λανθασμένη αντικατάστασή τους από ισότονα υγρά είναι το κύριο αίτιο της διαταραχής, αυτής στο νοσηλευόμενο χειρουργικό άρρωστο. Υπερνατριαιμία μπορεί όμως να προκληθεί και για θεραπευτικούς σκοπούς. Η επικρατούσα νευροχειρουργική αντίληψη για τη σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση και την αντιμετώπιση της ενδοκράνιας υπέρτασης, υποστηρίζει την ελεγχόμενη υπερνατριαιμία με έγχυση υπέρτονων διαλυμάτων NaCl ως αποτελεσματική αποιδηματική αγωγή. Η πρόκληση αυτής της υπερνατριαιμίας εκτός από τη θεραπευτική αξία εξαιτίας αύξησης της ωσμωτικότητας έχει επίσης σημαντικές αιμοδυναμικές, αγγειορυθμιστικές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες.[9]

Κλινικές εκδηλώσεις: Όταν συνυπάρχει αφυδάτωση, τυπικές εκδηλώσεις είναι η ορθοστατική υπόταση, με ταχυκαρδία και ολιγουρία. Επί σοβαρής υπερνατριαιμίας, προεξάρχουν τα συμπτώματα από το ΚΝΣ. Τέτοια είναι λήθαργος, αδυναμία και ευερεθιστότητα που μπορεί να οδηγήσουν σε σπασμούς, υπερθερμία, κώμα και μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη.

Θεραπεία: Η θεραπεία της υπερνατριαιμίας στρέφεται από τη μία στη διόρθωση της αιτίας της ηλεκτρολυτικής διαταραχής και από την άλλη στην υποκατάσταση του ελλείμματος ύδατος και στη διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Ως απάντηση στην αυξημένη ωσμωτικότητα του πλάσματος, τα εγκεφαλικά κύτταρα συνθέτουν ενδογενείς ωσμώλες προκειμένου να ρυθμίσουν τον όγκο τους με τις νέες ωσμωτικές συνθήκες. Αυτό αρχίζει 4-6 ώρες μετά την απώλεια υγρών και απαιτεί αρκετές ημέρες για τη δημιουργία καινούριας ισορροπίας.[10] Αν η υπερνατριαιμία διορθωθεί πολύ γρήγορα μπορεί να προκαλέσει ταχεία είσοδο ύδατος στα εγκεφαλικά κύτταρα προκαλώντας οίδημα και σοβαρή νευρολογική διαταραχή. Το έλλειμμα ύδατος μπορεί να υπολογιστεί από τον ακόλουθο τύπο:

Έλλειμμα νερού (L) = 0,60 × ΣΒ (kg) × [(Na^+ ορού σε mmol/L/140) - 1]

Μόνο το μισό από το έλλειμμα πρέπει να διορθωθεί μέσα στις πρώτες 24 ώρες και το υπόλοιπο τις επόμενες 2-3 ημέρες. Ταυτόχρονα πρέπει να

αναπληρώνονται και οι άδηλες απώλειες υγρών. Απαιτείται συχνός προσδιορισμός των τιμών του Na^+ καθώς και των υπόλοιπων ηλεκτρολυτών. Ο ρυθμός διόρθωσης του Na^+ δεν πρέπει να υπερβαίνει το 0,5 mEq/L/ώρα. Η λήψη νερού από του στόματος είναι αποδεκτή όταν είναι δυνατή. Αν απαιτείται παρεντερική διόρθωση του ελλείμματος ύδατος, τότε επί συνυπάρξεως υπογκαιμίας χορηγούνται αρχικά ισότονα διαλύματα NaCl (υπότονα σε σχέση με το πλάσμα) και ακολούθως ημιισότονα.

Ο κεντρικός άποιος διαβήτης μπορεί να θεραπευτεί με δεσμοπρεσσίνη ενδορρινικά, υποδόρια ή ενδοφλέβια. Ο νεφρογενής άποιος απαιτεί διακοπή φαρμάκων και διόρθωση συνυπαρχουσών ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Επί υπερογκαιμικής υπερνατριαιμίας συστήνεται περιορισμός του άλατος της διατροφής, χορήγηση ημιισότονων διαλυμάτων σε συνδυασμό με θειαζιδικό διουρητικό για αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της περίσσειας Na^+. Επί συνυπάρχουσας νεφρικής ανεπάρκειας μπορεί να απαιτηθεί αιμοκάθαρση.[10]

1.2. Υπονατριαιμία

Η υπονατριαιμία, που ορίζεται ως Na^+ ορού<136 mEq/L αποτελεί μία από τις συνηθέστερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές στους χειρουργικούς ασθενείς. Παρά το ότι, η υπονατριαιμία στο μεγαλύτερο ποσοστό της αντανακλά διαταραχή του ισοζυγίου ύδατος, ο προσδιορισμός του αποβαλλόμενου στα ούρα Na^+ επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ νεφρικών και εξωνεφρικών απωλειών. Τιμές Na^+ ούρων υψηλότερες από 20 mEq/L είναι συμβατές με νεφρική απώλεια (διουρητικά, αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης, έλλειψη αλατοκορτικοειδών, νεφροπάθεια με απώλεια άλατος ή κεντρικής αιτιολογίας απώλεια άλατος από αυξημένη έκκριση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου). Όταν η απώλεια είναι μικρότερη από 10 mEq/L ή η κλασματική απέκκριση Na^+ είναι μικρότερη από 1%, ο νεφρός κάνει προσπάθεια να κατακρατήσει Na^+ για να αντιρροπίσει τις εξωνεφρικές απώλειες (έμετοι, διάρροιες, εφιδρώσεις ή απώλειες στον τρίτο χώρο). Ενώ η υπερνατριαιμία υποδηλώνει πάντοτε υπερτονικότητα, η υπονατριαιμία μπορεί να συνοδεύεται από χαμηλή, υψηλή ή φυσιολογική τονικότητα[11]. Οι μη υποτονικές υπονατριαιμίες είναι η υπερτονική, η ισοτονική και η ψευδοϋπονατριαιμία. Η υπερτονική υπερνατριαιμία είναι απο-

τέλεσμα της μεταφοράς ύδατος από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης σ' αυτόν ωσμωτικά δραστικών ουσιών, προκαλώντας αφυδάτωση των κυττάρων. Κλασικό παράδειγμα είναι η υπεργλυκαιμία. Η συγκέντρωση Na^+ ελαττώνεται κατά 2 mEq/L για κάθε 100 mg/dl όταν η γλυκόζη αίματος είναι 200-400 mg/dl και 4 mEq/L για κάθε 100 mg/dl αύξησης πάνω από τα 400 mg/dl. Παρόμοια η δράση της μαννιτόλης, την οποία για την αποιδηματική της δράση συχνά χρησιμοποιούμε σε ασθενείς με ΚΕΚ. Ισοτονική υπερνατριαιμία απαντάται σε υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερπρωτεϊναιμίες που δεν προκαλούν όμως πραγματική αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Οι καταστάσεις αυτές χαρακτηρίζονται και ως ψευδοϋπονατριαιμίες. Η αυξημένη δυνατότητα απευθείας προσδιορισμού της συγκέντρωσης του ιόντος με ειδικά ηλεκτρόδια έχει περιορίσει αυτή την εργαστηριακή αδυναμία.[11] Η υποτονική υπονατριαιμία είναι αληθής υπονατριαιμία που προκαλεί την είσοδο ύδατος μέσα στα κύτταρα. Στο χειρουργικό ασθενή, συνήθως είναι αποτέλεσμα αναπλήρωσης απωλειών πλούσιων σε Na^+ (από πεπτικό, δέρμα ή πνεύμονες) με υπότονα διαλύματα και σπανιότερα από απώλεια άλατος. Η ικανότητα ενός φυσιολογικά λειτουργούντα νεφρού να απεκκρίνει ελεύθερο ύδωρ φτάνει τα 20-30 L την ημέρα και έτσι για να αναπτυχθεί υπονατριαιμία, η χορήγηση πρέπει να υπερβεί τα όρια αυτά. Για τη διερεύνηση αυτής της ηλεκτρολυτικής διαταραχής είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός του συνολικού ισοζυγίου υγρών. Έτσι αυτή η διαταραχή διακρίνεται σε:

- *Υπογκαιμική:* Η διαταραχή οφείλεται σε νεφρικές (διουρητικά, αναστολείς ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης, έλλειψη αλατοκορτικοειδών κ.ά) και εξωνεφρικές (διάρροιες, έμετοι) απώλειες, που οδηγούν σε αυξημένη έκκριση αντιδιουρητικής και κατακράτηση ελεύθερου ύδατος.

- *Ευογκαιμική:* Οι μηχανισμοί που οδηγούν στη διαταραχή αυτή είναι οι ακόλουθοι:

α. Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Χαρακτηρίζεται από χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος (<280 mOsm/L), υπονατριαιμία (<135 mmol/L), χαμηλή διούρηση με συμπυκνωμένα ούρα (>100 mOsm/kg), αυξημένο Na^+ ούρων (>20 mEq/L) και κλινική ευογκαιμία. Κλασικές αιτίες υπεύθυνες για το σύνδρομο είναι κακοήθειες, νόσοι του ΚΝΣ, πνευμονικά νοσήματα/λοιμώξεις και φάρμακα. Ειδικότερα για τους χειρουργικούς ασθενείς το σύνδρομο μπορεί να συνοδεύει την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Εμφανίζεται έως και

δύο 24ωρα μετά εκλεκτικό χειρουργείο, υπό γενική αναισθησία, σε υγιείς, ιδιαίτερα προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.[8] Συχνά αίτια επίσης στους ασθενείς αυτούς είναι το άγχος και ο πόνος. Η διαταραχή είναι επίσης συχνή σε ασθενείς με ΚΕΚ και τραυματική υπαραχνοειδή αιμορραγία.

β. Υποθυρεοειδισμός

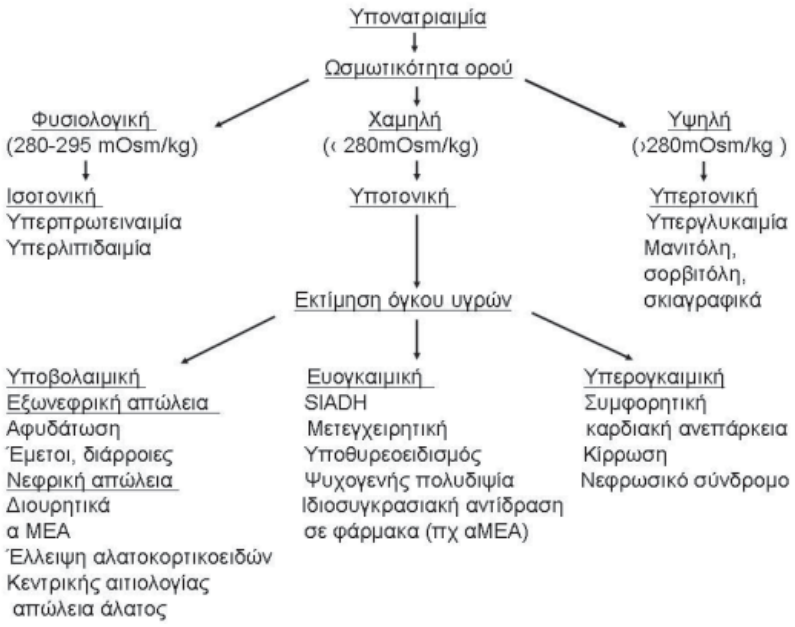
γ. Ψυχογενής πολυδιψία

δ. Μπορεί να προκληθεί μετά χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών και αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης ως ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση.

ε. Ανεπάρκεια επινεφριδίων

- *Υπερογκαιμική:* Αφορά συνήθως σε καταστάσεις που συνοδεύονται από οίδημα (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο, τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας) και συνθήκες χαμηλού κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Το τελευταίο λειτουργεί ως ερέθισμα για νεφρική κατακράτηση Na^+ και ύδατος διαμέσου έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.

Σχηματικά η διερεύνηση της αιτίας της υπονατριαιμίας περιλαμβάνει τα βήματα που περιγράφονται στη Εικόνα 1.



Εικόνα 1*: Διερεύνηση υπονατριαιμίας*

Το σύνδρομο μετά διουρηθρική εκτομή αναφέρεται σε υπονατριαιμία που συνοδεύεται από καρδιαγγειακές και νευρολογικές διαταραχές που σπανίως ακολουθούν διουρηθρική αφαίρεση του προστάτη. Το σύνδρομο είναι αποτέλεσμα διεγχειρητικής απορρόφησης σημαντικών ποσοτήτων υπερωσμωτικών υγρών (λ.χ γλυκίνης, σορβιτόλης ή μαννιτόλης). Ισοτονική, υποτονική ή υπερτονική υπονατριαιμία μπορεί να προκύψει. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι πολύπλοκη.

Κλινική εικόνα: Η υπονατριαιμία μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Συμπτώματα συνήθως αναπτύσσονται όταν τα επίπεδα είναι πολύ χαμηλά (110-120 mEq/L) ή όταν η ηλεκτρολυτική διαταραχή αναπτύσσεται ταχέως (μέσα σε μερικές ώρες). Αφορούν κυρίως στο ΚΝΣ και σχετίζονται με την υποωσμωτικότητα του ορού. Αυτή προκαλεί είσοδο ύδατος μέσα στα κύτταρα, αύξηση του ενδοκυττάριου όγκου και εγκεφαλικό οίδημα. Τέτοια συμπτώματα είναι λήθαργος, ναυτία, έμετοι, μυικές συσπάσεις, αποπροσανατολισμός που μπορεί να εξελιχθούν σε σπασμούς, κώμα και μόνιμη εγκεφαλική βλάβη.[11]

Θεραπεία: Οι ασθενείς με συμπτωματική υπονατριαιμία, πυκνά ούρα (≥200 mOsm) και κλινική ευογκαιμία ή υπερογκαιμία χρήζουν χορηγήσεως υπέρτονων διαλυμάτων Na^+ σε συνδυασμό με φουροσεμίδη για την αποφυγή της μεγάλης αύξησης του εξωκυτταρίου όγκου. Επί συνυπάρξεως θυρεοειδικής ή φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας είναι ταυτόχρονα απαραίτητη η ορμονική υποκατάσταση. Όταν οι ασθενείς είναι υπογκαιμικοί μπορεί να λάβουν ισότονα διαλύματα NaCl. Ασθενείς με συμπτωματική υπονατριαιμία και αραιά ούρα (<200 mOsm) χωρίς σοβαρά συμπτώματα μπορεί να αντιμετωπιστούν μόνο με περιορισμό νερού και στενή παρακολούθηση. Επί σοβαρής συμπτωματολογίας απαιτείται και πάλι η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων.[11] Το SIADH απαιτεί στέρηση υγρών. Η προσθήκη διουρητικού της αγκύλης ή ωσμωτικού διουρητικού (λ.χ. μαννιτόλη) μπορεί να είναι απαραίτητη σε ανθεκτικές περιπτώσεις.[8] Σε σοβαρή υπονατριαιμία (Na^+ <110 mmol/L) η ποσότητα του Na^+ που απαιτείται για μερική διόρθωση με υπέρτονα διαλύματα (έως 120 mmol/L) μπορεί να υπολογιστεί αφού προσδιοριστεί το έλλειμμα Na^+:

Έλλειμμα Na^+ (mmol) = 0,60 x ΣΒ (kg) × [120 – προσδιοριζόμενο Na^+ ορού (mmol/L)].

Η διόρθωση της υπονατριαιμίας δεν μπορεί να υπερβαίνει το 0,5 mol/L/ώρα και συνολικά τα 10-12 mmol/L/24ωρο για της αποφυγή του κινδύ-

νου του ωσμωτικού απομυελινωτικού συνδρόμου. Παράγοντες κινδύνου είναι η χρονιότητα (>48 ωρών) καθώς και ο ρυθμός διόρθωσης. Για οξεία υπονατριαιμία (<48 ωρών) η διορθωση μπορεί να γίνει γρηγορότερα (1-2 mmol/ώρα). Η κατάσταση υγρών του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται στενά όπως και τα επίπεδα Na^+. Αφού τα επίπεδα Na^+ φθάσουν τα 120 mmol/L και υποχωρήσουν και τα συμπτώματα, η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος μπορεί να σταματήσει.[8]

2. Διαταραχές καλίου

Το K^+ στο εξωκυττάριο υγρό αντιστοιχεί στο 2% του συνολικού K^+ του οργανισμού. Το υπόλοιπο 98% είναι ενδοκυττάριο. Η συγκέντρωση του καθορίζεται τόσο από το pH του εξωκυτταρίου υγρού, όσο και από τα ενδοκυττάρια αποθέματά του. Η οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρή υπερκαλιαιμία, ενώ από την άλλη η σοβαρή αλκάλωση οδηγεί σε υποκαλιαιμία. Όταν απουσιάζουν οι σοβαρές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, η τιμή K^+ ορού αντανακλά τα πραγματικά αποθέματά του. Παρά το ότι το pH καθώς και η ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+ επηρεάζουν τα επίπεδά του, ο προσδιορισμός του προσλαμβανόμενου K^+ καθώς και του αποβαλλόμενου στα ούρα καθορίζει την ηλεκτρολυτική ισορροπία. Η νεφρική απέκκριση K^+ ρυθμίζεται από τα επίπεδα των αλατοκορτικοειδών (αλδοστερόνη). Η νεφρική ανεπάρκεια, όπως και η φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσουν σε υπερκαλιαιμία εξαιτίας επηρεασμένης νεφρικής απέκκρισης.

2.1. Υπερκαλιαιμία

Τα επίπεδα K^+ πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ευαίσθητους σ' αυτή την ηλεκτρολυτική διαταραχή ασθενείς, όπως αυτοί με σοβαρό τραύμα και ραβδομυόλυση, εγκαύματα, νεφρική ανεπάρκεια ή υπερκαταβολικούς ασθενείς άλλης αιτιολογίας. Κατά τη διαπίστωση υπερκαλιαιμίας πρέπει να αναζητώνται άμεσα οι πιθανές αιτίες. Κατ' αρχήν, πρέπει να διευκρινίζεται αν πρόκειται για αληθή διαταραχή ή αν είναι ψευδοϋπερκαλιαιμία (αιμόλυση, εκσημασμένη λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση). Θρομβοκυττάρωση σημαντικότερη από 1.000.000/μL μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη διαταραχή του K^+. Επί υπάρξεως φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας μπο-

ρεί να υπάρχει σωληναριακή ή διάμεση νεφρική νόσος ή ανεπάρκεια του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ο εκλεκτικός υποαλδοστερονισμός είναι η συχνότερη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μείωση της έκκρισης της αλδοστερόνης και απαντάται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, διάμεση νεφροπάθεια και υπερήλικες. Σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία και συνυπάρχουσα υπονατριαιμία πρέπει να αποκλείεται ή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια διότι το χειρουργικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε επινεφριδιακή κρίση.[12] Συνοπτικά τα συχνότερα αίτια περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Ψευδοϋπερκαλιαιμία	Θρομβοκυττάρωση Θρομβοκυττάρωση Λευκοκυττάρωση Φλεβοκέντηση, παρατεταμένη περίδεση ανοιγοκλείσιμο παλάμης
Ελαττωμένη απέκκριση	Νεφρική ανεπάρκεια (οξεία /χρόνια) Διαταραχές σωληναριακής έκκρισης Διάμεση νεφρίτιδα ΣΕΛ Δρεπανοκυτταρική αναιμία Αμυλοείδωση Αποφρακτική ουροπάθεια Υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός Φάρμακα Ηπαρίνη Σπιρονολακτόνη/επλερονόνη α-ΜΕΑ/ΑΤ-ΙΙ ΜΣΑΦ Τριμεθοπρίμη Κυκλοσπορίνη/τακρόλιμους
Εξωκυττάρια μετακίνηση καλίου	Έγκαυμα, ραβδομυόλυση, αιμόλυση Έντονη άσκηση Μεταβολική οξέωση Έλλειψη ινσουλίνης Υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση Φάρμακα Σουκινιλοχολίνη β-αδρενεργικοί αγωνιστές Τοξικότητα από δακτυλίτιδα

Αυξημένη πρόσληψη καλίου (συνήθως συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας)	

***Πίνακας 1**: Αίτια υπερκαλιαιμίας*

Κλινική εικόνα: Η υπερκαλιαιμία δεν έχει ειδικά κλινικά σημεία. Ναυτία, έμετος, μυική αδυναμία, σπανιότερα μυική παράλυση, κωλικοειδή κοιλιακά άλγη και διάρροια είναι μερικά μη ειδικά συμπτώματα. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις δεν είναι ευαίσθητοι δείκτες της σοβαρότητας της διαταραχής αφού συνήθως απαιτούν τιμές πάνω από 6,5 mEq/L για να διαπιστωθούν. Πρώιμα σημεία είναι τα οξύαιχμα Τ κύματα και ακολουθούν η διεύρυνση των QRS συμπλεγμάτων και η κατάσπαση του ST διαστήματος, η κοιλιακή μαρμαρυγή και η καρδιακή ανακοπή.

Θεραπεία: Η θεραπεία συνίσταται στη διακοπή του χορηγούμενου K^+ και στη χορήγηση ιονανταλακτικών ρητινών από το στόμα ή σε υποκλυσμούς. Οι ουσίες αυτές δεσμεύουν και ανταλλάσσουν τα K^+ με Na^+ στον εντερικό αυλό. Συχνά χορηγούνται με σορβιτόλη επάγοντας ωσμωτική διάρροια και επιταχύνοντας την αποβολή K^+. Θειικό νατριούχο πολυεστυρένιο 40-80 g/24ωρο σε διαιρεμένες δόσεις συνήθως αρκεί. Η επείγουσα θεραπεία της υπερκαλιαιμίας επιβάλλεται αν διαπιστωθεί καρδιοτοξικότητα ή μυική παράλυση, καθώς και όταν τα επίπεδα είναι πολύ υψηλά (>6,5-7 mEq/L). Ινσουλίνη με 10-50% γλυκόζη (5-10 gr γλυκόζης για κάθε μονάδα ινσουλίνης) μπορεί να χορηγηθεί για την άμεση ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+. Ασβέστιο μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως επί καρδιοτοξικότητας. Το ασβέστιο ανταγωνίζεται την τοξική δράση του K^+ στο μυοκάρδιο, χωρίς να επιδράσει στα επίπεδά του. Ενδοκυττάρια μετακίνηση K^+ μπορεί να επιτευχθεί και με τη χορήγηση β_2-αδρενεργικών διεγερτών. Έτσι 1-2 δόσεις εισπνεόμενης αλβουτερόλης μπορεί να ελαττώσουν τα επίπεδα του κατά 0,5-1 mEq/L. Η ενδοφλέβια χορήγηση διττανθρακικών μπορεί επίσης να προκαλέσει ενδοκυττάρια μετακίνηση, αναστρέφοντας την οξέωση. Επί συνυπάρχουσας νεφρικής ανεπαρκείας μπορεί να είναι απαραίτητη η αιμοκάθαρση ή η περιτοναϊκή κάθαρση.[13]

2.2. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της ενδοκυττάριας μετακίνησης K^+ από τον εξωκυττάριο χώρο ή της εξωνεφρικής και νεφρικής απώλειάς του. Σπανίως, μπορεί να είναι αποτέλεσμα περιορισμένης διατροφικής πρόσληψης (χρόνιος αλκοολισμός, υπερήλικες, παρεντερική διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε K^+). Συνοπτικά τα αίτια παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Ενδοκυττάρια μετακίνηση προκαλείται από την ινσουλίνη παρουσία γλυκόζης. Παρόμοια είναι η δράση των β-αδρενεργικών διεγερτών ενώ οι α-διεγέρτες την αναστέλλουν. Παροδική υποκαλιαιμία εμφανίζεται στο 50-60% των ασθενών με τραύμα, πιθανά εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων της επινεφρίνης. Σοβαρή υποκαλιαιμία, παρουσία οξέωσης, υποδηλώνει σοβαρή έλλειψη K^+ και επιβάλλει την επείγουσα διόρθωσή της. Η σημαντικότερη εστία εξωνεφρικής απώλειάς του είναι το γαστρεντερικό. Οι απώλειες αυτές χαρακτηρίζονται από τιμές K^+ στα ούρα <30 mEq/24ωρο, υποδηλώνοντας το νεφρικό μηχανισμό αντιρρόπισής τους. Απώλεια στα ούρα >30 mEq/24ωρο και τιμές K^+ ορού ‹3,5 mEq/L υποδηλώνει νεφρική απώλεια. Σε συνυπάρχουσα υπομαγνησιαιμία, η υποκαλιαιμία είναι ανθεκτική στη διόρθωσή της. Έτσι, πρέπει να γίνεται πάντοτε προσδιορισμός επιπέδων Mg^{2+} σε υποκαλιαιμικούς ασθενείς, αφού πολλά από τα αίτια που οδηγούν σε υποκαλιαιμία οδηγούν ταυτόχρονα και σε υπομαγνησιαιμία.[14] Έλλειμμα 4-5 mEq/kgΣΒ αντιστοιχεί για κάθε 1 mEq/L μείωση στο K^+ του ορού κάτω από τα 4 mEq/L.

Μειωμένη πρόσληψη καλίου	
Ενδοκυττάρια μετακίνηση καλίου	Αυξημένη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης Αλκάλωση Τραύμα Υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση Τοξικότητα από βάριο
Αυξημένη νεφρική απώλεια	Αυξημένη δράση αλδοστερόνης Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός Δευτεροπαθής (αφυδάτωση, καρδιακή ανεπάρκεια) Νεφραγγειακή, κακοήθης υπέρταση Λήψη λικόριζας Έκτοπη παραγωγή ACTH

	Σύνδρομα Gitelman/ Bartter/Cushing Όγκοι που παράγουν ρενίνη Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού στεροειδών Διουρητικά, νεφροπάθεια με απώλεια άλατος Υπομαγνησιαιμία Νεφροσωληναριακή οξέωση (τύπου Μ ή Μ)
Εξωνεφρική απώλεια	Έμετοι, διάρροιες, συρίγγια, καθαρτικά Λαχνωτό αδένωμα, σύνδρομο Zollinger-Ellison

Πίνακας 2*: Αίτια υποκαλιαιμίας*

Κλινική εικόνα

Μυική αδυναμία, καταβολή και μυικές κράμπες είναι συχνά συμπτώματα σε ήπια και μέτρια υποκαλιαιμία. Η συμμετοχή λείων μυικών ινών μπορεί να οδηγήσει σε δυσκοιλιότητα ή/και ειλεό. Χαλαρή παράλυση με μειωμένα αντανακλαστικά, υπερκαπνία, τετανία και ραβδομυόλυση μπορεί να συνοδεύουν τη σοβαρή υποκαλιαιμία (<2,5 mEq/L). Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις που συνοδεύουν αυτή την ηλεκτρολυτική διαταραχή είναι η επιπέδωση και διαπλάτυνση των κυμάτων Τ, η εμφάνιση κυμάτων U, οι πρώιμες κοιλιακές συστολές και η κατάσπαση του διαστήματος ST. Η ταυτόχρονη λήψη δακτυλίτιδας μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αρρυθμιογέννεση.

Θεραπεία: Η θεραπεία συνίσταται στην αντιμετώπιση της αιτίας της υποκαλιαιμίας και στην υποκατάσταση του ελλείμματός του. Αυτό μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα όταν ο ασθενής μπορεί να σιτιστεί, αλλιώς θα πρέπει να χορηγείται παρεντερικά. Παρεντερική χορήγηση απαιτείται και όταν η υποκαλιαιμία είναι σοβαρή. Η ενδοφλέβια χορήγηση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mEq/L. Συνεχής ΗΚΓ/φική παρακολούθηση είναι απαραίτητη και τα επίπεδα K^+ θα πρέπει να ελέγχονται κάθε 3-6 ώρες. Η συνυπάρχουσα υπομαγνησιαιμία πρέπει να διορθώνεται, ιδιαίτερα όταν η υποκαλιαιμία είναι ανθεκτική.

3. Ασβέστιο

Το Ca^{2+} είναι σημαντικός μεσολαβητής στη μετάδοση του νευρομυικού ερεθίσματος και η παρουσία του είναι απαραίτητη στην ολοκλήρωση αντιδράσεων που καταλύονται από ένζυμα. Βρίσκεται στη μεγαλύτερη συγκέντρωση στα οστά, με τη μορφή του υδροξυαπατίτη. Η φυσιολογική συγκέντρωση στον ορό είναι 8,5-10,3 mg/dl και ρυθμίζεται από ορμονικούς παράγοντες, κυρίως τη βιταμίνη D, την παραθορμόνη και την καλσιτονίνη. Η οξυαιμία αυξάνει και η αλκαλαιμία ελαττώνει τη συγκέντρωση του ιονισμένου Ca^{2+}. Περίπου το μισό από το συνολικό Ca^{2+} συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως την αλβουμίνη. Μία μικρή ποσότητα συνδέεται με ανιόντα του πλάσματος, όπως τα κιτρικά και το υπόλοιπο (περίπου 40%) είναι ελεύθερο ή ιονισμένο που είναι και το βιολογικά δραστικό. Το ιονισμένο παραμένει σταθερό όταν η συνολική του συγκέντρωση αλλάζει με ταυτόχρονη αλλαγή της συγκέντρωσης της αλβουμίνης. Εκτός αν υπολογίζεται το ιονισμένο κλάσμα ορού, τα επίπεδά του μπορεί να εκτιμηθούν αξιόπιστα μόνο αν ταυτόχρονα γίνεται προσδιορισμός της συγκέντρωσης της αλβουμίνης με τη βοήθεια της ακόλουθης εξίσωσης:

Διορθωμένο Ca^{2+} (mg/dl) = Ca^{2+} (mg/dl) g/dl+ 0,8 x [4- αλβουμίνη (g/dl)]

Σοβαρές διαταραχές της συγκέντρωσης του Ca^{2+} δεν είναι συχνές σε χειρουργικούς ασθενείς, παρά το ότι παροδική ασυμπτωματική υπασβεστιαιμία είναι συνήθης. Μετά επεμβάσεις σε θυρεοειδή ή παραθυρεοειδείς, η συγκέντρωση του πρέπει να προσδιορίζεται σε τακτά διαστήματα για την πρώιμη ανίχνευση πιθανής υπασβεστιαιμίας.[15]

3.1. Υπασβεστιαιμία

Υπασβεστιαιμία παρατηρείται στον υποπαραθυρεοειδισμό, συνοδεύει την υπομαγνησιαιμία, τα σύνδρομα δυσαπορρόφησης και βραχέος εντέρου, τη σοβαρή παγκρεατίτιδα, την οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, την έλλειψη βιταμίνης D, τη θεραπεία με διουρητικά.[15]

Κλινικές εκδηλώσεις: Η συμπτωματολογία είναι απότοκος της αυξημένης νευρομυικής διεγερσιμότητας. Αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, θετικό σημείο Chvostek και Trousseau, μυικές και κοιλιακές κράμπες, καρποποδικός σπασμός και σπάνια επιληπτικές κρίσεις. Η παρατηρούμενη ΗΚΓ/φική διαταραχή είναι η παράταση του QT.

Θεραπεία: Το αρχικό βήμα είναι ο έλεγχος της οξεοβασικής ισορροπίας. Αν συνυπάρχει αλκάλωση πρέπει να αντιμετωπίζεται. Ενδοφλέβια χορήγηση ή/και έγχυση Ca^{2+}, ως γλυκονικό ή χλωριούχο Ca^{2+} μπορεί να απαιτηθεί οξέως (λ.χ. μετά παραθυρεοειδεκτομή, επί αρρυθμιών, τετανίας, σπασμών). Ο χρόνιος υποπαραθυρεοειδισμός απαιτεί βιταμίνη D, από το στόμα συμπληρώματα Ca^{2+} και δεσμευτικά του φωσφόρου της διατροφής, στο έντερο. Αν συνυπάρχει υπομαγνησιαιμία η υποκατάστασή του μπορεί να αρκεί για την διόρθωση των επιπέδων του.

3.2. Υπερασβεστιαιμία

Υπερασβεστιαιμία συνοδεύει τον υπερπαραθυρεοειδισμό, την έκτοπη παραγωγή παραθορμόνης, τον καρκίνο με οστικές μεταστάσεις, τις αιματολογικές κακοήθειες (πολλαπλό μυέλωμα, λέμφωμα), τη σαρκοείδωση, την τοξικότητα από βιταμίνη D, τον υπερθυρεοειδισμό, τη σαρκοείδωση, το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος και την παρατεταμένη ακινητοποίηση (ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς ή σε ασθενείς με νόσο Paget). Είναι επίσης επιπλοκή των θειαζιδικών διουρητικών.

Κλινική εικόνα: Τα συμπτώματα της υπερασβεστιαιμίας επηρεάζουν κυρίως το πεπτικό, τους νεφρούς καθώς και το ΚΝΣ. Η ήπια υπερασβεστιαιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική. Τα συμπτώματα παρουσιάζονται σε τιμές μεγαλύτερες από 12 mg/dl και ιδιαίτερα όταν η αύξηση των επιπέδων είναι οξεία. Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετοι, ανορεξία και έλκος προεξάρχουν από το πεπτικό. Πολυουρία, αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων, κωλικός νεφρού και αιματουρία από το ουροποιητικό. Από το ΚΝΣ τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από καταβολή, μυική αδυναμία και κατάθλιψη μέχρι λήθαργο και κώμα.[16]

Θεραπεία: Με σοβαρή υπερασβεστιαιμία (Ca^{2+}>14,5 mg/dl), ενδοφλέβια ισότονα διαλύματα NaCl πρέπει να χορηγούνται άμεσα για αύξηση του εξωκυτταρίου χώρου, αύξηση της διούρησης και κατά συνέπεια αύξηση της απέκκρισης Ca^{2+}. Η αύξηση της διούρησης και νεφρικής απέκκρισης του Ca^{2+} επιτυγχάνεται με φουροσεμίδη. Τα διφωσφονικά είναι η θεραπεία επιλογής για την υπερασβεστιαιμία που σχετίζεται με μεταστατικό καρκίνο. Κορτικοειδή είναι χρήσιμα σε σαρκοείδωση, τοξίκωση από βιταμίνη D και νόσο του Addison. Όταν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να απαιτηθεί αιμοκάθαρση.[15]

4. Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο αποτελεί κατεξοχήν ενδοκυττάριο ιόν με αυξημένη συγκέντρωση στα οστά. Η φυσιολογική συγκέντρωσή του στον ορό είναι 1,5-2,5 mEq/L. Αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς.

4.1. Υπομαγνησιαιμία

Υπομαγνησιαιμία προκύπτει από χαμηλή διαιτητική πρόσληψη-συμπεριλαμβανομένης της ολικής παρεντερικής χωρίς επαρκή εμπλουτισμό με Mg^{2+}, χρόνια λήψη αλκοόλ, δυσαπορρόφηση, σύνδρομο βραχέος εντέρου ή αυξημένη απώλεια από το έντερο (λ.χ. σοβαρή διάρροια, εντερικά συρίγγια, χρήση καθαρτικών, παροχέτευση γαστρικού περιεχομένου). Μπορεί επίσης να προκληθεί από αυξημένη αποβολή στα ούρα (διουρητικά, διαμεσοσωληναριακή νεφρική νόσο, υπεραλδοστερονισμό, υπερασβεστιαιμία, φάρμακα). Αναπτύσσεται παροδικά σε οξεία παγκρεατίτιδα, σε διαβητική κετοξέωση, σε εγκαύματα και μετά παραθυρεοειδεκτομή. Η διάγνωση της υπομαγνησιαιμίας απαιτεί υψηλή κλινική υποψία και εργαστηριακή επιβεβαίωση. Σε 40% των ασθενών αυτών συνυπάρχει υποκαλιαιμία και στο 50% υπασβεστιαιμία.

Κλινική εικόνα: Οι κλινικές εκδηλώσεις μοιάζουν αυτές της υπασβεστιαιμίας. Μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά, αδυναμία, μυικές κράμπες, θετικό σημείο Chvostek και τρόμος που μπορεί να οδηγήσει σε παραλήρημα και επιληπτικές κρίσεις. Μπορεί να συνυπάρχει υπέρταση, ταχυκαρδία και κοιλιακές αρρυθμίες. Το ΗΚΓ/μα μπορεί να παρουσιάζει παράταση του QT διαστήματος.

Θεραπεία: Συνίσταται στη χορήγηση Mg^{2+}. Στη μέτρια έλλειψη αρκεί η υποκατάσταση από του στόματος. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις πρέπει να χορηγηθούν μεγαλύτερες ποσότητες ενδοφλεβίως (1-2 gr θειικού Mg^{2+}). Πρέπει να χορηγείται προσεκτικά σε ολιγουρικούς ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση μεγάλων συγκεντρώσεων να μην προκληθεί υπερμαγνησιαιμία. Για το λόγο αυτό συστήνεται κλινικά παρακολούθηση των τενόντιων αντανακλαστικών. Η έλλειψη Mg^{2+} μπορεί να συνοδεύεται από ανθεκτική υποκαλιαιμία.[17]

4.2. Υπερμαγνησιαιμία

Υπερμαγνησιαιμία συνήθως διαπιστώνεται σε ασθενείς με νεφρική νόσο. Είναι σπάνια σε χειρουργικούς ασθενείς. Επιβάλλεται αυστηρή παρακολούθηση της πρόσληψης Mg^{2+} σε ασθενείς που ταυτόχρονα έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία καθότι εμπεριέχεται σε μεγάλες ποσότητες σε αντιόξινα και καθαρτικά και μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρες συγκεντρώσεις.

Κλινική εικόνα: Χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι σύγχυση, λήθαργος, μυική αδυναμία. Κατάργηση των τενόντιων αντανακλαστικών σε επίπεδα >6 mEq/L. Μπορεί επίσης να εξελιχθεί σε χαλαρά παράλυση, ειλεό, επίσχεση ούρων και σε επίπεδα >10 mEq/L υπόταση, πάρεση αναπνευστικών μυών και καρδιακή ανακοπή. Οι ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις προσομοιάζουν με αυτές της υπερκαλιαιμίας (παράταση του διαστήματος PR, διεύρυνση των συμπλεγμάτων QRS, κατάσπαση του ST και οξύαιχμα κύματα T).

Θεραπεία: Συστήνεται η χορήγηση ισότονων διαλυμάτων NaCl για την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης Mg^{2+}. Αυτό μπορεί να συνδυαστεί με αργή χορήγηση ενδοφλεβίου Ca^{2+} αφού το τελευταίο ανταγωνιζεται ορισμένες από τις νευρομυικές δράσεις του Mg^{2+}. Ασθενείς με υπερμαγνησιαιμία και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να απαιτούν αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.[17]

5. Φωσφόρος

Ο φωσφόρος είναι βασικό συστατικό των οστών, αλλά επίσης ένα ενδοκυττάριο ιόν με σημαντικό ρόλο στην κυτταρική παραγωγή ενέργειας και στο μεταβολισμό. Ο φωσφόρος ορού είναι ένας δείκτης μόνο των ολικών επιπέδων του οργανισμού που μπορεί να επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της συγκέντρωσης Ca^{2+} του ορού και του pH. Η απορρόφηση από το έντερο πραγματοποιείται διαμέσου της ενεργοποιημένης βιταμίνης D. Η παραθορμόνη ρυθμίζει την απελευθέρωση του φωσφόρου από τα οστά και καταστέλλει τη σωληναριακή επαναρρόφησή του από τα ούρα. Στα ούρα ο φωσφόρος συνιστά σημαντική ρυθμιστική ουσία που προάγει την αποβολή όξινων προιόντων του ενδιάμεσου μεταβολισμού.

5.1. Υποφωσφαταιμία

Κλινικά σημαντική υποφωσφαταιμία μπορεί να είναι αποτέλεσμα χαμηλής διαιτητικής πρόσληψης (ειδικά σε αλκοολικούς), συνδρόμων δυσαπορρόφησης/βραχέος εντέρου και λήψης αντιόξινων (τα αντιόξινα δεσμεύουν τον φωσφόρο της διατροφής στον εντερικό αυλό), υπερπαραθυρεοειδισμού, ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υπερασβεστιαιμίας, υπομαγνησιαιμίας). Παλαιότερα αποτελούσε συχνή παρενέργεια της σίτισης με παρεντερική διατροφή μέχρι που έγινε ρουτίνα και η υποκατάσταση φωσφόρου. Η χορήγηση γλυκόζης, η επανασίτιση, η ανάρρωση από εκτεταμένα εγκαύματα, η αναπνευστική αλκάλωση, ο χρόνιος αλκοολισμός και η δηλητηρίαση από σαλικυλικά προκαλούν ενδοκυττάρια μεταφορά φωσφόρου από τον εξωκυττάριο χώρο.

Κλινική εικόνα: Κλινικές εκδηλώσεις προκύπτουν με επίπεδα φωσφόρου <1 mg/dl. Οι νευρομυικές επιπλοκές περιλαμβάνουν καταβολή, μυική αδυναμία, επιληπτικές κρίσεις και θάνατο. Άλλες εκδηλώσεις είναι η αιμόλυση, η ραβδομυόλυση, η διαταραχή της παροχής οξυγόνου στους ιστούς, η καταστολή της φαγοκυττάρωσης των λευκών και η διαταραχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Μπορεί επίσης να επηρεαστεί η καρδιακή συσταλτικότητα και να αναπτυχθεί καρδιακή ανεπάρκεια ή να έχουμε εκδηλώσεις εγκεφαλοπάθειας (ευερεθιστότητα, σύγχυση, δυσαρθρία, σπασμοί, κώμα). Η χρόνια έλλειψη φωσφόρου μπορεί να ενέχεται στην ανάπτυξη οστεομαλακίας.

Θεραπεία: Η ασυμπτωματική υποφωσφαταιμία συνήθως αντιμετωπίζεται με από του στόματος χορήγηση. Επί συμπτωματολογίας ή επίπεδα <1 mg/dl απαιτείται η ενδοφλέβια υποκατάσταση με ρυθμό 9-10 mmol/12ωρο. Η παρακολούθηση των επιπέδων των φωσφόρου, Ca^{2+} και K^{+} κάθε 6 ώρες είναι απαραίτητη.[18]

5.2. Υπερφωσφαταιμία

Υπερφωσφαταιμία συχνότερα αναπτύσσεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο, υποπαραθυρεοειδισμό, μετά τραύμα, ραβδομυόλυση ή με εκσημασμένα αυξημένο κυτταρικό μεταβολισμό (λ.χ. σύνδρομο λύσης όγκου). Η υπερφωσφαταιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική. Για να παραμείνει σταθερό το γινόμενο με το Ca^{2+} ελαττώνεται η συγκέντρωση του δεύ-

τερου στον ορό. Υψηλό γινόμενο προδιαθέτει σε μεταστατική ασβέστωση των μαλακών ιστών.

Κλινική εικόνα: Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αυτές της υποκείμενης νόσου ή της συνυπάρχουσας υπασβεστιαιμίας. Η μη αντιμετωπίσιμη υπερφωσφαταιμία της ΧΝΑ ευθύνεται για δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, νεφρική οστεοδυστροφία και εξωοστική ασβεστοποίηση των μαλακών ιστών.

Θεραπεία: Η χορήγηση αντιόξινων δεσμευτικών του φωσφόρου, όπως οι γέλες υδροξειδίου του αλουμινίου ελαττώνουν την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου σε ασθενείς που σιτίζονται εντερικά. Νεότερα δεσμευτικά του φωσφόρου όπως η σεβελαμέρη και το λανθάνιο χρησιμοποιούνται επίσης. Μείωση της απορρόφησης του φωσφόρου επιτυγχάνεται επίσης και με χορήγηση Ca^{2+}. Ασθενείς με νεφρική νόσο μπορεί να απαιτήσουν αιμοκάθαρση.[19]

6. Βιβλιογραφία

1. Callum KG, Gray AJG, Hoile RW, et al. Extreme of Age: The 1999 Report of the National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths. London, National Confidential Enquiry Int Perioperative Deaths, 1999.
2. Lobo DN, Dube MG, Neal KR, Allison SP, Rowlandw BJ. Perioperative fluid and electrolyte management: a survey of consultant surgeons tn the UK. Medical audit. The Royal College of Surgeons of England. Ann R Coll Surg Engl 2002; 84(3):156-160.
3. Stoneham MD, Hill EL. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. Br J Clin Pract 1997; 51(2): 82-84.
4. Soni N. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP): Cassandra's view. Anaesthesia 2009; 64(3): 235-238.
5. Veech RL. The toxic impact of parenteral solutions on the metabolism of cells: a hypothesis for physiological parenteral therapy. Am J Clin Nutr 1986; 44(4): 519-551.
6. Lobo DN, Stanga Z, Simpson JAD, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% saline and 5% dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. Clin Sci

(Lond) 2001; 101(2): 173-179.

7. Moore FD. Metabolic Care of the Surgical Patient. Philadelphia: W. B. Saunders, 1959.

8. Gnerlich JG, Buchman TG. Diagnosis and Treatment of Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders. Washington Manual of Surgery, The 5th Edition, 2008: 72-92.

9. Battison C, Andrews PJ, Graham C, et al. Randomized, controlled trial of the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. Crit Care Med 2005; 33(1): 196-202.

10. Fall PJ. Hyponatremia and hypernatremia. A systematic approach to causes and their correction. Postgrad Med 2000; 107(5): 75.

11. Androgue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342(21): 1581-1589.

12. Gross P, Pistrosch F. Hyperkalaemia: again. Nephrol Dial Transplant 2004; 19(9): 2163-2166.

13. Kamel KS, Wei C. Controversial issues in the treatment of hyperkalemia. Nephrol Dial Transplant 2003; 18(11): 2215.

14. Rastegar A, Soleimani M. Hypokalemia and hyperkalemia. Postgrad Med J 2001; 77(914): 759-764.

15. Doherty GM, Humphreys MH. Fluid & Electrolyte Management. In: Doherty GM, Lawrence W, eds. Current Surgical Diagnosis & Electrolyte Treatment, 12th Edition, 2006.

16. Bilezikian PJ, Silverderg JS. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med 2004; 350(17):1746-1751.

17. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Rev Endocr Metab Disord 2003; 4(2): 195-206.

18. Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, Boyle WA, Coopersmith CM. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. J Am Coll Surg 2004; 198(2): 198-204.

19. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). Kidney Int 2004; 65(5): 1914-1926.

Ερωτήσεις

1. Η σημαντικότερη κλινική εκδήλωση των διαταραχών του K^+ είναι:

α) Επιληπτικές κρίσεις;

β) Νευρολογική βλάβη;

γ) Νεφρική ανεπάρκεια;

δ) Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού;

2. Ποια ηλεκτρολυτική διαταραχή μπορεί να αποκατασταθεί με τη χορήγηση δεσμοπρεσσίνης ή βαζοπρεσσίνης;

α) Υποκαλιαιμία;

β) Υπονατριαιμία;

γ) Υπερνατριαιμία;

δ) Υπομαγνησιαιμία;

3. **Στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής τα ακόλουθα είναι σωστά εκτός:**

α) Η υπονατριαιμία είναι εξ αραιώσεως;

β) Τα ούρα είναι σχετικά υποτονικά σε σχέση με το πλάσμα;

γ) Η νεφρική και επινεφριδιακή λειτουργία είναι φυσιολογικές;

δ) Μπορεί να εμφανιστεί άμεσα μετεγχειρητικά;

4. Αίτια υπερκαλιαιμίας είναι όλα εκτός:

α) Ο υπεραλδοστερονισμός;

β) Οι αναστολείς ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης;

γ) Η θρομβοκυττάρωση;

δ) Η ραβδομυόλυση;

5. Υπονατριαιμία με φυσιολογική ωσμωτικότητα μπορεί να προκληθεί απ' όλα εκτός:

α) Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom;

β) Πολλαπλό μυέλωμα;

γ) Σοβαρή υπερλιπιδαιμία;

δ) Σακχαρώδη διαβήτη;

Απαντήσεις

1. δ
2. γ
3. β
4. α
5. δ

Στρογγυλό τραπέζι VI: **Διαταραχές ηλεκτρολυτών σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις**
Προεδρείο: **Βασίλειος Βαργεμέζης, Φωτεινή Χρηστίδου**

Διαταραχές νατρίου και καλίου στη ΜΕΘ (αίτια - θεραπεία)
Αλεξάνδρα Γαβαλά

Σημασία του καλίου στην υπέρταση
Νικόλαος Παπαγαλάνης

Σχέση ηλεκτρολυτών και οξεοβασικών διαταραχών
Γεώργιος Κουτρούμπας

Ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές στην κύηση
Κωνσταντίνος Μαυροματίδης

Διαταραχές νατρίου και καλίου στη ΜΕΘ (αίτια - θεραπεία)

Γαβαλά Αλεξάνδρα
Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α΄
Κλινική Εντατικής Νοσηλείας & Πνευμονικών Νόσων
Τμήματος Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ, Αθήνα
ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

1. Διαταραχές νατρίου στη ΜΕΘ

Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές του Na^+ είναι συχνές σε ασθενείς στη ΜΕΘ και σχετίζονται με παράταση του χρόνου νοσηλείας και αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα, ακόμη και όταν είναι ήπιες

- Οι ασθενείς στη ΜΕΘ έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη διαταραχών του Na^+, εξαιτίας της βαρύτητας της υποκείμενης νόσου και εξαιτίας της έλλειψης πρόσβασης στη λήψη νερού

- Η θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών του Na^+ εξαρτάται από την βαρύτητα της διαταραχής και την παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων, από τον χρόνο εγκατάστασης, από την κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και από την υποκείμενη αιτία

- Ο ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 10 mmol/L στο πρώτο 24ωρο ή τα 18 mmol/L στις πρώτες 48 ώρες

- Στην οξεία συμπτωματική υπονατριαιμία αρχικά θα πρέπει να χορηγείται υπέρτονο διάλυμα NaCl 3%, με στόχο τη γρήγορη αύξηση της συγκέντρωσης του Na^+ στον ορό του αίματος κατά 4-6 mmol/L

- Στην υπερνατριαιμία, ιδιαίτερα τη χρόνια, ο ρυθμός διόρθωσης δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 0,5 mmol/L/ώρα ή τα 12 mmol/L στο πρώτο 24ωρο, ενώ η πλήρης διόρθωση θα πρέπει να επιτυγχάνεται σταδιακά στις επόμενες 48-72 ώρες

- Στη ΜΕΘ, η πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών Na^+ και η τακτική παρακολούθηση επιτρέπουν την έγκαιρη αντιμετώπιση και δυνατόν να συμβάλουν στην καλύτερη έκβαση των βαριά πασχόντων

1.1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές του Na^+ αποτελούν σύνηθες πρόβλημα στους βαριά πάσχοντες ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Η συχνότητά τους ποικίλλει σημαντικά, εξαρτώμενη από τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ομάδων των ασθενών που εξετάζονται. Συχνά, τόσο η υπονατριαιμία, όσο και η υπερνατριαιμία, αναπτύσσονται ή επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών και σχετίζονται με παράταση του χρόνου νοσηλείας και αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα, που κυμαίνεται από 42-60%. Η υπονατριαιμία εμφανίζεται πρωιμότερα από την υπερνατριαιμία, κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Οι διαταραχές σχετικής έλλειψης ή περίσσειας ύδατος προκαλούν μεταβολές της δραστικής ωσμωτικότητας του πλάσματος, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση ύδατος από και προς τα κύτταρα, επηρεάζοντας τον όγκο τους. Οι διαταραχές περίσσειας ή έλλειψης Na^+ προκαλούν μεταβολές του εξωκυττάριου όγκου υγρών, δηλαδή οίδημα και υπογκαιμία αντίστοιχα. Οι ασθενείς στη ΜΕΘ έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη διαταραχών του Na^+, αφενός εξαιτίας της βαρύτητας της υποκείμενης νόσου και αφετέρου εξαιτίας της έλλειψης πρόσβασης στη λήψη νερού.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των διαταραχών του Na^+ ποικίλλουν, καθώς είναι δυνατό να απουσιάζουν ή να είναι απειλητικές για τη ζωή. Συνεπώς, η αντιμετώπιση των διαταραχών του Na^+ μπορεί να είναι σωτήρια σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά ενέχει σοβαρούς κινδύνους, καθώς είναι δυνατό να ευθύνεται για την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών, ιδίως από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Ωστόσο, σύμφωνα με επιστημονικά δεδομένα, το μεγαλύτερο ποσοστό των διαταραχών Na^+, που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών, είναι δυνατό να αποφευχθούν. Κατά συνέπεια, κρίνεται απαραίτητη τόσο η αναγνώριση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο, όσο και η δημιουργία κατάλληλων στρατηγικών για την παρακολούθηση, τη διάγνωση και την κατάλληλη αντιμετώπιση των διαταραχών του Na^+, που αναπτύσσονται ενδονοσοκομειακά, ιδιαίτερα στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ.

1.2. Υπονατριαιμία στη ΜΕΘ

Υπονατριαιμία ορίζεται η κατάσταση, στην οποία η συγκέντρωση του νατρίου [Na^+] στον ορό του αίματος είναι μικρότερη από 136 mmol/L. Απο-

τελεί πολύ συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς, με συχνότητα 15-40%. Η συχνότητά της στη ΜΕΘ ποικίλλει στις διάφορες αναφορές, αλλά υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι ξεπερνά το 30%. Σε περισσότερο από 50% των περιπτώσεων, η υπονατριαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών. Ακόμη και η ήπια υπονατριαιμία σχετίζεται με παράταση του χρόνου νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα. Σοβαρές επιπλοκές μπορεί να αναπτυχθούν τόσο από την υπονατριαιμία καθαυτή, όσο και από λάθη κατά την αντιμετώπισή της.

1.2.1. Ταξινόμηση

Η υπονατριαιμία υποδηλώνει ότι η ποσότητα του ύδατος είναι μεγαλύτερη από αυτή του Na^+. Συνήθως οφείλεται σε κατακράτηση ύδατος, σε απώλεια Na^+ ή σε συνδυασμό τους. Η υπονατριαιμία είναι δυνατό να συνοδεύεται από χαμηλή, φυσιολογική ή υψηλή τονικότητα του ορού (Πίνακας 1). Η μη υποτονική υπονατριαιμία οφείλεται στην παρουσία ουσιών στον εξωκυττάριο χώρο, που διαπερνούν δύσκολα τις κυτταρικές μεμβράνες. Υπάρχουν 3 είδη μη υποτονικής υπονατριαιμίας, η υπερτονική, η ισοτονική υπονατριαιμία και η ψευδοϋπονατριαιμία (Πίνακας 1).

Είδη μη υποτονικής υπονατριαιμίας	Αίτια
- Υπερτονική	Οφείλεται σε: - Υπεργλυκαιμία (η συχνότερη μορφή). Η χορήγηση ινσουλίνης έχει αντίθετη δράση - Υπέρτονα διαλύματα μαννιτόλης, σορβιτόλης και γλυκερόλης (αυξημένο ωσμωτικό χάσμα)
- Ισοτονική	Οφείλεται σε ισότονα διαλύματα γλυκίνης και σορβιτόλης ή σε υπότονα διαλύματα γλυκίνης και μαννιτόλης
- Ψευδοϋπονατριαιμία	Σπάνια. Η εφαρμογή νέων μεθόδων έχει περιορίσει σημαντικά τις ψευδείς μετρήσεις Οφείλεται σε παθολογική αύξηση των λιπιδίων (>500 mg/dl) ή των λευκωμάτων (>10 mg/dl) του πλάσματος (λ.χ. πολλαπλό μυέλωμα, υπερτριγλυκεριδαιμία, ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών)

Πίνακας 1*: Ταξινόμηση της μη υποτονικής υπονατριαιμίας.*

Η υπεργλυκαιμία αποτελεί την συχνότερη μορφή υπερτονικής υπονατριαιμίας και υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 15% των περιπτώσεων υπονατριαιμίας, που αναπτύσσονται μέσα στο νοσοκομείο. Αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του αίματος κατά 100 mg/dl έχει υπολογιστεί ότι προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου [Na^+] κατά 1,6 mmol/L. Ωστόσο ο κανόνας αυτός έχει αξία για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, διότι σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία η ωσμωτική διούρηση, εξαιτίας της γλυκοζουρίας, είναι δυνατό να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μείωση της [Na^+].

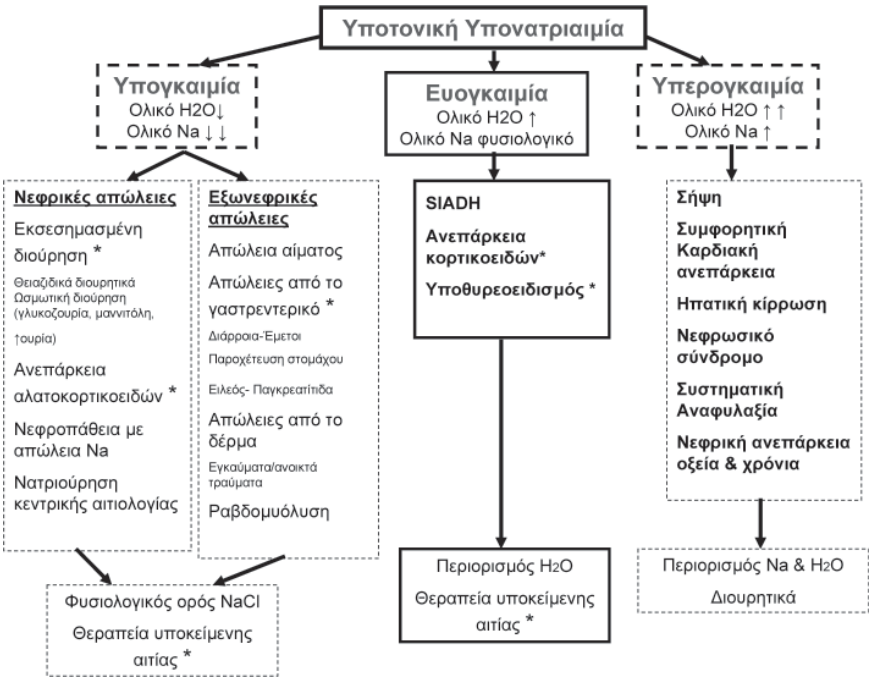
Παρόμοια δράση έχουν τα υπέρτονα διαλύματα μαννιτόλης, σορβιτόλης και γλυκερόλης, που εκτός από την αύξηση της τονικότητας, προκαλούν ωσμωτικό έλλειμμα (διαφορά μεταξύ της μετρούμενης με ωσμώμετρο και της υπολογιζόμενης ωσμωτικότητας). Η μαννιτόλη συχνά χορηγείται για θεραπευτικούς λόγους σε διάφορες καταστάσεις, όπως για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η μαννιτόλη θα απεκκριθεί και η [Na^+] στο αίμα θα επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Στη σύγχρονη ουρολογία, η χορήγηση ισότονων διαλυμάτων γλυκίνης και σορβιτόλης ή υπότονων διαλυμάτων γλυκίνης (διαλύματα χαμηλής ωσμωτικότητας), μπορεί να προκαλέσει ισοωσμωτική, ισοτονική υπονατριαιμία και υπερφόρτωση με υγρά. Η αντιμετώπιση των ασθενών είναι υποστηρικτική, ενώ δεν θα πρέπει να χορηγούνται υπέρτονα διαλύματα NaCl. Η ψευδοϋπονατριαιμία είναι πλέον σπάνια, ωστόσο η αναγνώρισή της είναι σημαντική, προκειμένου να αποφευχθούν ακατάλληλες παρεμβάσεις.

Υποτονική υπονατριαιμία: Η υποτονική υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή υπονατριαιμίας. Όταν η πρόσληψη νερού είναι μεγαλύτερη από την ικανότητα αποβολής του από τους νεφρούς, επέρχεται αραίωση των διαλυτών ουσιών, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υποωσμωτικότητας και υποτονικότητας. Η υποτονικότητα μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος, επιπλοκή απειλητική για τη ζωή και με ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με υποκείμενη νόσο του ΚΝΣ ή με αναπνευστική ανεπάρκεια. Η υποτονική υπονατριαιμία είναι δυνατό να συνοδεύεται από φυσιολογική ή υψηλή ωσμωτικότητα ορού, όταν υπάρχει κατακράτηση ικανής ποσότητας ουσιών, που διαπερνούν ελεύθερα τις μεμβράνες (λ.χ. ουρία).

Αιτιολογική ταξινόμηση υποτονικής υπονατριαιμίας: Η υπονατριαιμία υποδηλώνει ότι η ποσότητα του ύδατος είναι μεγαλύτερη από του Na^+.

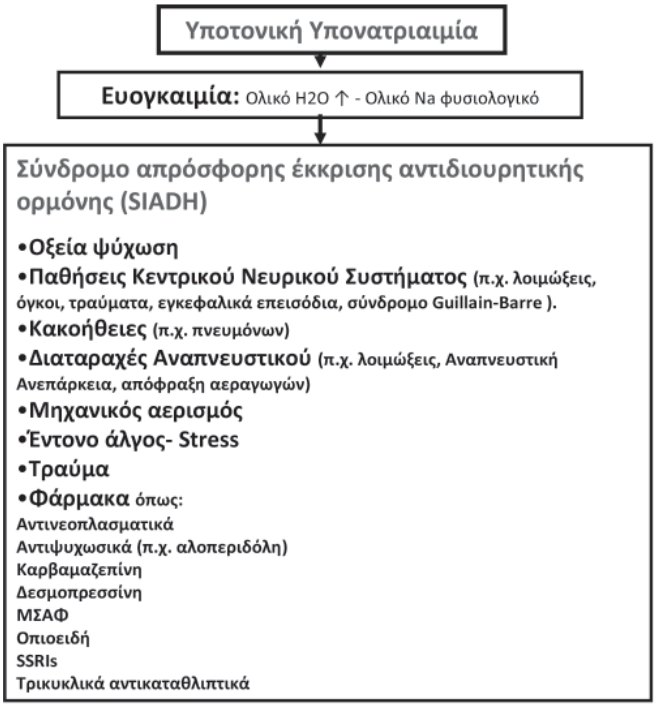
Ωστόσο, το ολικό Na^+ του οργανισμού είναι δυνατό να είναι μειωμένο, σχεδόν φυσιολογικό ή αυξημένο. Κατά συνέπεια, η υπονατριαιμία διακρίνεται αντίστοιχα σε υπογκαιμική, ευογκαιμική και υπερογκαιμική. Τα αίτια της υποτονικής υπονατριαιμίας, που συχνά απαντώνται στη ΜΕΘ, φαίνονται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1*: Αιτιολογική ταξινόμηση της υποτονικής υπονατριαιμίας και βασικές θεραπευτικές αρχές. SIADH: Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης*

Η διέγερση της έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) από ποικίλα ερεθίσματα αποτελεί σύνηθες φαινόμενο στους νοσηλευόμενους ασθενείς, προκαλώντας αδυναμία αραίωσης των ούρων, που σε συνδυασμό με τη χορήγηση υπότονων υγρών, οδηγεί στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας. Στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ ποικίλοι παράγοντες και καταστάσεις επηρεάζουν την ικανότητα αραίωσης των ούρων και την νεφρική αποβολή ύδατος, προδιαθέτοντας στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας. Η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, σήψης, κυκλοφορικής καταπληξίας και πολυοργανικής ανεπάρκειας αποτελούν συνήθεις καταστάσεις στη ΜΕΘ. Μείωση του δραστικού όγκου αίματος της κυκλοφορίας, εξαιτίας υπογκαιμίας, μείωσης

της καρδιακής παροχής ή αγγειοδιαστολής προκαλεί αυξημένη απελευθέρωση της ADH (που προάγει την επαναρρόφηση ύδατος από τα αθροιστικά σωληνάρια) και μειωμένη προσφορά Na^+ στις περιοχές που είναι υπεύθυνες για την αραίωση των ούρων (εξαιτίας της μείωσης του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) και εξαιτίας της αυξημένης επαναρρόφησης Na^+, που προκαλούνται από την απελευθέρωση κατεχολαμινών και την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ΡΑΑ αντίστοιχα). Επίσης, οι ασθενείς στη ΜΕΘ εκτίθενται και σ' άλλους παράγοντες, που διεγείρουν την έκκριση ADH (απρόσφορη έκκριση), όπως είναι ο μηχανικός αερισμός με θετική πίεση, το stress (τραύμα, χειρουργείο), ο πόνος, η ναυτία, φάρμακα που ενισχύουν τη δράση ή αυξάνουν την έκκριση της ADH (Εικόνα 2). Στους ασθενείς στη ΜΕΘ, εκτός από την διαταραχή στην αραίωση των ούρων, επιπρόσθετος σημαντικός παράγοντας, που κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας, είναι η ακατάλληλη χορήγηση υπότονων υγρών.



***Εικόνα 2**: Συνήθη αίτια Συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH*

Θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόληψη της υπονατριαιμίας στη ΜΕΘ: Η υπονατριαιμία, ακόμη και όταν είναι ήπια, στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Στη ΜΕΘ, η πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με παράγοντες κινδύνου, λήψη φαρμάκων, υποκείμενες νόσους και γενικά καταστάσεις, που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας, σε συνδυασμό με την τακτική παρακολούθηση της συγκέντρωσης του Na^+ στο αίμα επιτρέπουν την έγκαιρη αντιμετώπιση πολύ πριν αναπτυχθεί σοβαρή ή και συμπτωματική υπονατριαιμία. Για τον σκοπό αυτό, αρκετοί ερευνητές συστήνουν πρώιμη αιτιολογική παρέμβαση όταν η $[Na^+]$ στο αίμα μειωθεί κάτω από 136 mmol/L. Επί εγκατεστημένης υπονατριαιμίας, η αντιμετώπιση των ασθενών θα πρέπει να αρχίζει με την κλινική εξέταση, το ιστορικό (συνυπάρχουσες νόσοι, φάρμακα, παράγοντες κινδύνου) και την εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου και ακολούθως με την εργαστηριακή εξέταση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, των ούρων και της συγκέντρωσης του Na^+ στα ούρα.

Θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με υπονατριαιμία: Αυτή εξαρτάται από την αιτία, την βαρύτητα και τον χρόνο εγκατάστασης (οξεία ή χρόνια) της υπονατριαιμίας, καθώς και από την παρουσία ή μη νευρολογικών συμπτωμάτων και την κατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Κύριοι στόχοι της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με υπονατριαιμία είναι η επάνοδος της $[Na^+]$ στον ορό σε ασφαλή επίπεδα, η αποφυγή επιπλοκών από την εφαρμογή της θεραπείας και η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας.

Στην οξεία υπονατριαιμία, η ταχεία μείωση του Na^+ στον ορό του αίματος έχει σημαντικές επιπτώσεις στο ΚΝΣ και αποτελεί σοβαρή κατάσταση, ορισμένες φορές απειλητική για τη ζωή. Αντίθετα στις χρόνιες περιπτώσεις, όπου η υπονατριαιμία αναπτύσσεται βραδέως (>48 ώρες), δίδεται χρόνος στον εγκέφαλο να προσαρμοστεί, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εμφανίζουν ηπιότερες εκδηλώσεις από το ΚΝΣ.

Η επίδραση της υπονατριαιμίας στο ΚΝΣ έχει ιδιαίτερη σημασία σε νευρολογικούς και νευροχειρουργικούς ασθενείς (όπως με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, υπαραχνοειδή αιμορραγία, εγκεφαλική αιμορραγία, μηνιγγίτιδα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια), καθώς ακόμη και η ήπια υπονατριαιμία είναι δυνατό να επιδεινώσει το εγκεφαλικό οίδημα και τη νευρολογική τους κατάσταση. Για το λόγο αυτό σ' όλους τους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική παθολογία συστήνεται διαγνωστική διερεύνηση και έναρξη θεραπευτικών

μέτρων, όταν η [Na^+] στον ορό του αίματος 131 mmol/L. Σ' αυτούς τους ασθενείς η υπονατριαιμία είναι πολύ συχνή και σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση. Συνήθως οφείλεται σε SIADH ή σε νατριούρηση κεντρικής αιτιολογίας (η διαφορική διάγνωση των οποίων συχνά είναι δύσκολη, αλλά αναγκαία, καθώς η αντιμετώπισή τους διαφέρει).

Η σοβαρή υπονατριαιμία είναι δυνατό να είναι απειλητική για τη ζωή, αλλά εξίσου απειλητική είναι δυνατό να αποβεί και η ακατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών. Στις περιπτώσεις όπου η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας οδηγεί σε υπερβολική ή ταχεία αποκατάσταση της [Na^+] στον ορό, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κεντρικής απομυελινωτικής βλάβης (κεντρική γεφυρική μυελινόλυση ή σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης), ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία. Η επιπλοκή αυτή σχετίζεται με την προσαρμοστική ικανότητα των εγκεφαλικών κυττάρων στην υποτονικότητα και πρωτοπεριγράφηκε τη 10ετία 1970. Είναι σπάνια, αλλά εξαιρετικά σοβαρή, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες βλάβες, κώμα ή ακόμη και το θάνατο και μπορεί να αναπτυχθεί μέσα σε μία ή περισσότερες ημέρες μετά από επιθετική διόρθωση της υπονατριαιμίας με όποια μέθοδο, συμπεριλαμβανομένου και του απλού περιορισμού στη λήψη υγρών. Η ηπατική ανεπάρκεια, ο αλκοολισμός, το έλλειμμα K^+ και ο υποσιτισμός αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της επιπλοκής αυτής, ενώ η ουρία φαίνεται ότι έχει προστατευτικό ρόλο.

Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, ούτε η αιτιολογία, ούτε η θεραπευτική μέθοδος σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης της ωσμωτικής απομυελίνωσης, παρά μόνο ο ρυθμός διόρθωσης. Παρά το ότι ο ιδανικός ρυθμός διόρθωσης είναι αμφιλεγόμενος, σήμερα συστήνεται η αύξηση της [Na^+] στον ορό του αίματος να είναι μέχρι 10 mmol/L στο 24ωρο ή μέχρι 18 mmol/L στις 48 ώρες, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος κεντρικής απομυελινωτικής βλάβης. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη κεντρικής απομυελινωτικής βλάβης, ο ρυθμός διόρθωσης θα πρέπει να είναι ακόμη μικρότερος.

Προκειμένου να αποφεύγεται η υπερδιόρθωση της [Na^+] στον ορό, κατά την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας, συχνά στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται οι εξισώσεις προσδιορισμού του ελλείμματος Na^+. Ωστόσο αυτές δεν είναι ούτε ακριβείς, ούτε ασφαλείς. Έχουν δημιουργηθεί εξισώσεις με σκοπό την προεκτίμηση της αύξησης της [Na^+] στον ορό (εξισώσεις πρόβλεψης του ρυθμού διόρθωσης), που θα προκαλέσει η χορήγηση φυσιολο-

γικού ορού ή υπέρτονου διαλύματος NaCl ή η χορήγηση διαλύματος, που περιέχει Na^+ και K^+. Η τυφλή εφαρμογή τους δεν είναι ασφαλής, καθώς καμία από τις εξισώσεις, που είναι απλές στη χρήση, δεν προβλέπει ή δεν συνυπολογίζει τις νεφρικές και εξωνεφρικές απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών. Στη ΜΕΘ η χρήση των εξισώσεων αυτών είναι περιορισμένη. Κυρίως χρησιμοποιούνται για αδρή αρχική προσέγγιση. Για την αποφυγή σφαλμάτων υπο- ή υπερδιόρθωσης της υπονατριαιμίας, η τιτλοποίηση της θεραπείας των ασθενών στηρίζεται στις τακτικά επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της [Na^+] στον ορό του αίματος.

Σε οξεία συμπτωματική υπονατριαιμία, με την παρουσία σοβαρών συμπτωμάτων από το ΚΝΣ (όπως σπασμοί ή κώμα), στόχος αρχικά είναι η γρήγορη αύξηση της [Na^+] στον ορό κατά 4-6 mmol/L, που θα οδηγήσει σε βελτίωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας, γεγονός που μπορεί να επιτευχθεί με την ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση 100 ml ή 2 ml/kgΣΒ NaCl ορού 3%. Η δόση αυτή μπορεί να επαναληφθεί 2 φορές, εάν κριθεί απαραίτητο, προκειμένου να βελτιωθεί η νευρολογική εικόνα του ασθενή (καθώς προέχει ο κίνδυνος από τις βλάβες του ΚΝΣ, που προκαλεί η υπονατριαιμία καθαυτή και όχι της κεντρικής απομυελίνωσης. Μετά τη σταθεροποίηση του ασθενή, η περαιτέρω διόρθωση θα πρέπει να καθυστερεί ή να ελαχιστοποείται, προκειμένου η συνολική διόρθωση να μην ξεπερνά τα 10 mmol/L στο 24ωρο ή τα 18 mmol/L στις 48 ώρες.

Οι ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία, που παρουσιάζουν σοβαρά συμπτώματα από το ΚΝΣ, θα πρέπει αρχικά να αντιμετωπίζονται όπως και οι ασθενείς με οξεία, σοβαρή υπονατριαιμία. Ορισμένοι υποστηρίζουν τον «κανόνα των 6» για τους ασθενείς αυτούς, που σημαίνει ότι η διόρθωση θα πρέπει να είναι μέχρι 6 mmol/L στις πρώτες 6 ώρες, αλλά η διόρθωση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 6 mmol/L το πρώτο 24ωρο.

Στις περιπτώσεις ενδοφλέβιας χορήγησης υπέρτονου διαλύματος συστήνεται τακτικός έλεγχος των επιπέδων της [Na^+] στον ορό, ώστε να γίνει η ανάλογη τιτλοποίηση και η διόρθωση να μην ξεπερνά τα επιθυμητά όρια, ιδιαίτερα σε ασθενείς, που είναι πιθανό να εμφανίσουν αυτόματη και μη αναμενόμενη αύξηση της [Na^+] στον ορό (>2 mmol/L/ώρα) μετά τη διόρθωση της υποκείμενης αιτίας, όπως οι ασθενείς με υπονατριαιμία εξαιτίας υπογκαιμίας, ένδειας κορτικοειδών, λήψης θειαζιδικών διουρητικών. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης ανά 6ωρο και η τιτλοποίηση της χορήγησης του υπέρτονου διαλύματος, προκειμένου

να επιτευχθεί η επιθυμητή αύξηση στη [Na^+] στον ορό του αίματος. Επίσης προσοχή χρειάζεται και στις περιπτώσεις διόρθωσης συνυπάρχουσας υποκαλιαιμίας, καθώς η χορήγηση KCl αποτελεί αίτιο υπερδιόρθωσης της [Na^+] στον ορό.

Υπογκαιμική υπονατριαιμία: Κύριο σημείο για την επιτυχή αντιμετώπιση της υπογκαιμικής υπονατριαιμίας είναι η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου με χορήγηση φυσιολογικού ορού, που θα οδηγήσει και στη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Όταν η εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου καταλήγει σε αμφίβολα αποτελέσματα, η χορήγηση φόρτισης με 0,5-1 L NaCl (0,9%) βοηθά διαφοροδιαγνωστικά, αλλά και θεραπευτικά, εφόσον υφίσταται υπογκαιμία. Στις περιπτώσεις συμπτωματικής υπογκαιμικής υπονατριαιμίας (λ.χ. σύνδρομο νατριούρησης κεντρικής αιτιολογίας), που θα χρειαστεί η χορήγηση υπέρτονου NaCl ορού 3%, δεν συστήνεται η χορήγηση διουρητικών μέχρι την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Ειδικότερη θεραπεία εφαρμόζεται ανάλογα με την υποκείμενη αιτιολογία, όπως αντιεμετικά ή αντιδιαρροϊκά φάρμακα, διακοπή θειαζιδών, υποκατάσταση με υδροκορτιζόνη και φλουοροκορτιζόνη.

Ισογκαιμική υπονατριαιμία: Θεραπεία εκλογής στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ισογκαιμική ή υπερογκαιμική υπονατριαιμία είναι ο περιορισμός της λήψης υγρών. Κατά συνέπεια ο όγκος των προσλαμβανόμενων υγρών θα πρέπει να είναι μικρότερος από τον όγκο των αποβαλλομένων. Στις περιπτώσεις, που δεν είναι εφικτός ή επαρκής ο περιορισμός των προσλαμβανόμενων υγρών, μπορούν να χορηγηθούν εναλλακτικά διάφορα φάρμακα (λ.χ. ουρία). Ειδικότερη θεραπεία εφαρμόζεται ανάλογα με την υποκείμενη αιτιολογία, όπως υποκατάσταση με υδροκορτιζόνη, αποκατάσταση θυρεοειδικών ορμονών. Στην οξεία συμπτωματική ισογκαιμική υπονατριαιμία, που γίνεται χορήγηση υπέρτονου NaCl ορού 3%, συστήνεται η χορήγηση 20-40 mg φουροσεμίδης για την αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης με υγρά και Na^+.

Υπερογκαιμική υπονατριαιμία: Στα άτομα με υπερογκαιμική υπονατριαιμία συστήνεται περιορισμός των υγρών και του Na^+, καθώς και χορήγηση διουρητικών. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης αποτελούν νέο πεδίο για την θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας υπερογκαιμικής και ισογκαιμικής υπονατριαιμίας, ενώ αντενδείκνυνται στην υπογκαιμική. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, που να αναδεικνύουν ποιοι είναι καλύτεροι υποψήφιοι, που θα ωφεληθούν από τη χρήση τους.

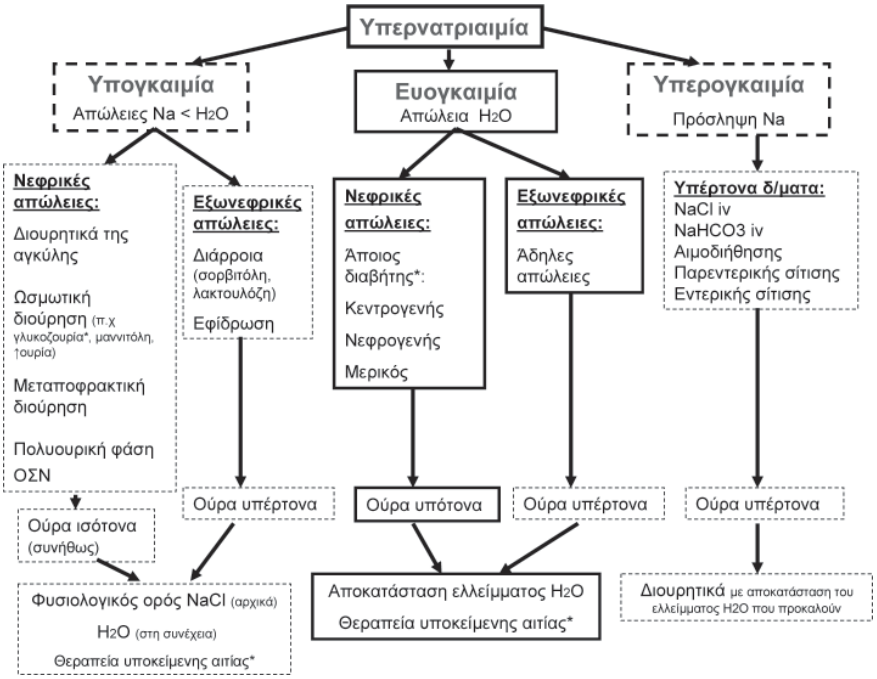
Επίσης, αναμένεται να προσδιοριστεί ποιος είναι ο ρόλος τους στην αντιμετώπιση της οξείας συμπτωματικής υπονατριαιμίας, αλλά και στο πλαίσιο της μακροχρόνιας αντιμετώπισης συγκεκριμένων ομάδων ασθενών.

1.3. Υπερνατριαιμία στη ΜΕΘ

Υπερνατριαιμία ορίζεται η διαταραχή, όπου η συγκέντρωση του Na^+ στον ορό του αίματος είναι >145 mmol/l. Υποδηλώνει ότι υπάρχει μείωση του ολικού ύδατος του οργανισμού σε σχέση με το Na^+, συνοδεύεται σ' όλες τις περιπτώσεις από αύξηση της τονικότητας, ωστόσο το ολικό Na^+ του οργανισμού μπορεί να είναι φυσιολογικό, μειωμένο ή αυξημένο. Δυνατόν να οφείλεται σε απώλεια ύδατος, σε απώλεια υπότονων υγρών ή σε υπερφόρτωση με Na^+.

Η συχνότητα της υπερνατριαιμίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς είναι περίπου 1%. Σε αρκετές περιπτώσεις είναι ιατρογενής και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η διαταραχή αναπτύσσεται ενδονοσοκομειακά, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Σε αντίθεση με την υπερνατριαιμία της κοινότητας, που σχεδόν πάντοτε είναι υπογκαιμική, η ενδονοσοκομειακή δεν είναι συνήθως υπογκαιμική και σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύεται από υπερογκαιμία.

Η υπερνατριαιμία, αν και είναι λιγότερο συχνή από την υπονατριαιμία, αποτελεί συνήθη και σημαντική διαταραχή στη ΜΕΘ, καθώς αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνητότητας στους βαριά πάσχοντες ασθενείς. Η συχνότητά της στους ασθενείς στη ΜΕΘ κυμαίνεται από 10-26%. Στους βαριά πάσχοντες, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και η μειωμένη ικανότητα διακίνησης των χορηγούμενων υγρών σε συνδυασμό με την αδυναμία να εκφράσουν το αίσθημα της δίψας προδιαθέτουν σημαντικά στην ανάπτυξη υπερνατριαιμίας. Η υπερνατριαιμία, όπως η υπονατριαιμία, διακρίνεται σε οξεία (<24-48 ώρες) και χρόνια (>48 ώρες) ανάλογα με τον χρόνο εγκατάστασης. Στην Εικόνα 3 φαίνονται συνήθη αίτια της υπερνατριαιμίας στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ.



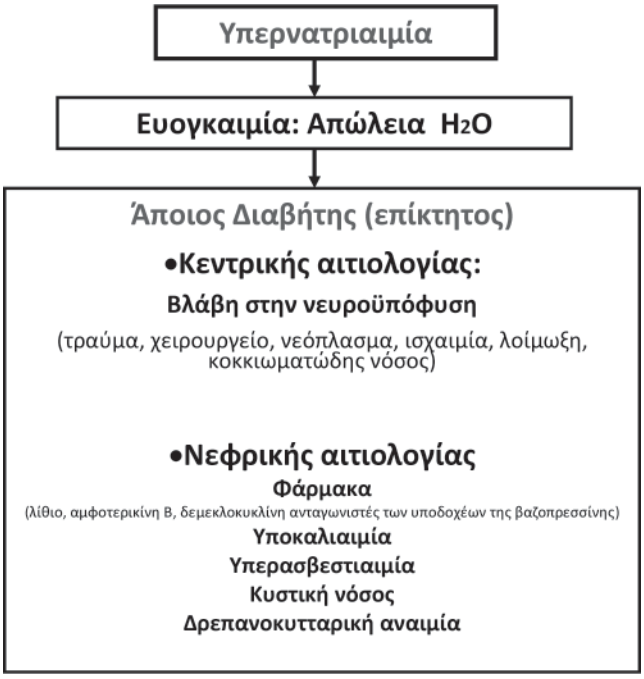
Εικόνα 3*: Αιτιολογική ταξινόμηση της υπερνατριαιμίας και βασικές θεραπευτικές αρχές. ΟΣΝ=οξεία σωληναριακή νέκρωση, ΝΑ=νεφρική ανεπάρκεια*

Οι βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ έχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης υπερνατριαιμίας. Τρεις είναι οι κύριες συνιστώσες που συμβάλλουν στην παθογένεση της υπερνατριαιμίας στη ΜΕΘ: α) η εκσημασμένη απώλεια υγρών νεφρικής ή εξωνεφρικής αιτιολογίας, β) η αδυναμία έκφρασης του αισθήματος της δίψας και η αδυναμία πρόσβασης στη λήψη νερού (εξαιτίας καταστολής ή γενικά επηρεασμένου επιπέδου συνείδησης, διασωλήνωσης) και γ) η ανεπαρκής ή ακατάλληλη ενδοφλέβια χορήγηση υγρών.

Υπογκαιμική υπερνατριαιμία*:* Είναι αποτέλεσμα της απώλειας υπότονων υγρών νεφρικής ή εξωνεφρικής αιτιολογίας. Το συχνότερο αίτιο ωσμωτικής διούρησης στην κοινότητα είναι ο αρρύθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, αλλά ενδονοσοκομειακά η ωσμωτική διούρηση μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή ουρίας.

Ευογκαιμική υπερνατριαιμία*:* Είναι αποτέλεσμα απώλειας καθαρού ύδατος και αντικατάστασης με ισότονα διαλύματα. Η ανεπάρκεια ADH (άποιος διαβήτης) είναι ποικίλης αιτιολογίας (Εικόνα 4) και οδηγεί σε μεγάλη απώλεια υπότονων ούρων. Άποιος διαβήτης και υπερνατριαιμία δυνα-

τόν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (συνήθως 5-10 ημέρες μετά την κάκωση).



***Εικόνα 4**: Συνήθη αίτια επίκτητου ή δευτεροπαθή άποιου διαβήτη*

***Υπερογκαιμική υπερνατριαιμία**:* Είναι συνήθως ιατρογενής και οφείλεται σε χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων NaCl, διττανθρακικών ($NaHCO_3$), νατριούχων αντιβιοτικών, παρεντερικής ή και εντερικής διατροφής. Υπέρτονα διαλύματα NaCl χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ασθενών με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, εξαιτίας εγκεφαλικού οιδήματος.

Θεραπευτική αντιμετώπιση - Πρόληψη υπερνατριαιμίας στη ΜΕΘ: Η ανάπτυξη υπερνατριαιμίας έχει προταθεί ως δείκτης για την ποιότητα της φροντίδας στους βαριά πάσχοντες στη ΜΕΘ. Το πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση της υπερνατριαιμίας στη ΜΕΘ είναι η πρόληψη. Η εύκολη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με την τακτική παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών, στο περιβάλλον της ΜΕΘ, καθιστούν εφικτή την πρώιμη αναγνώριση της σταδιακά αυξανόμενης συγκέντρωσης του Na^+ στον ορό, πολύ πριν από την ανάπτυξη σοβαρών διαταραχών ή και συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, η τακτική παρακολούθηση και μέτρηση του

ισοζυγίου υγρών στη ΜΕΘ συμβάλλουν στην αναγνώριση του πιθανότερα υπεύθυνου μηχανισμού, που οδηγεί στην ανάπτυξη υπερνατριαιμίας. Η κατάλληλη τροποποίηση των χορηγούμενων υγρών, αφενός θα αποκόψει την περαιτέρω εξέλιξη και επιδείνωση, αφετέρου θα διορθώσει τυχόν ανεπιθύμητες δράσεις, που έχουν ήδη εκδηλωθεί.

Για την πρόληψη της υπερνατριαιμίας απαιτείται τακτική παρακολούθηση των παραγόντων που είναι δυνατό να προάγουν την αποβολή υπότονων ούρων. Σε περιπτώσεις πολυουρίας, η ποσότητα και τονικότητα των ενδοφλέβια χορηγούμενων υγρών θα πρέπει να προσαρμόζεται στην ποσότητα και σύσταση των ούρων, προκειμένου να διατηρηθεί η ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών. Έτσι σε νεφρική απώλεια ύδατος θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση ισότονων υγρών και να χορηγούνται υπότονα διαλύματα, προκειμένου να αποφεύγεται το θετικό ισοζύγιο Na^+. Στην αντιμετώπιση της υπογκαιμίας, μετά την αρχικά επιθετική χορήγηση υγρών για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και τη δημιουργία θετικού ισοζυγίου υγρών, συστήνεται έγκαιρη μείωση του ρυθμού χορήγησης μετά την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας.

Θεραπεία: Κύρια σημεία για την κατάλληλη αντιμετώπιση των ασθενών με υπερνατριαιμία, όπως και για την υπονατριαιμία, είναι η βαρύτητα της υπερνατριαιμίας και η παρουσία ή μη νευρολογικών συμπτωμάτων, ο χρόνος εγκατάστασης της υπερνατριαιμίας (οξεία ή χρόνια) και η κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Η θεραπεία της υπερνατριαιμίας περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (αιτιολογική) και τη διόρθωση της υπερνατριαιμίας με αναπλήρωση του ελλείμματος ύδατος (συμπτωματική).

Ρυθμός διόρθωσης της υπερνατριαιμίας: Κεντρικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις χρόνιας υπερνατριαιμίας, κατέχει ο ρυθμός αποκατάστασης του Na^+ στον ορό, καθώς η ταχεία διόρθωση θα προκαλέσει την ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος. Η επιπλοκή αυτή σχετίζεται με την προσαρμοστική ικανότητα του εγκεφάλου στην υπερνατριαιμία, καθώς δεν παρέχεται ο απαραίτητος χρόνος στα εγκεφαλικά κύτταρα να μεταβολίσουν τα ενδογενή ωσμώλια και να αποβάλουν τους ηλεκτρολύτες, που προηγούμενα τα προστάτευσαν από την υπερνατριαιμία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τον ιδανικό ρυθμό διόρθωσης της υπερνατριαιμίας. Επιστημονικά δεδομένα έδειξαν ότι η αρχική ταχεία χορήγηση ισότονου φυσιολογικού ορού, υπό

τη μορφή ώσης, η χορήγηση υγρών με ταχύτερο ρυθμό, η μεγαλύτερη βαρύτητα της υπερνατριαιμίας κατά την έναρξη της θεραπείας και ο ταχύτερος ρυθμός διόρθωσης (μεγαλύτερος από 0,5 mmol/L/ώρα) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλικού οιδήματος.

Γενικά συστήνεται ο ρυθμός μείωσης της [Na^+] στον ορό να μην ξεπερνά τα 0,5 mmol/L/ώρα, ώστε η μείωση της [Na^+] να μην ξεπερνά τα 10 mmol/L στο πρώτο 24ωρο, ενώ η πλήρης διόρθωση συστήνεται να επιτυγχάνεται σταδιακά στις επόμενες 48-72 ώρες. Για το σκοπό αυτό, αρχικά υπολογίζεται το έλλειμμα του ύδατος και από τον υπολογιζόμενο όγκο υγρών ποσοστό 50% χορηγείται τις πρώτες 24 ώρες, ενώ το υπόλοιπο χορηγείται σε 2-3 24ωρα. Επίσης, θα πρέπει να συνυπολογίζονται οι ημερήσιες ανάγκες και οι τυχόν συνεχιζόμενες απώλειες ύδατος.

Οι εξισώσεις προσδιορισμού του ελλείμματος ύδατος, καθώς και οι εξισώσεις πρόβλεψης του ρυθμού διόρθωσης, που χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα πράξη για την αντιμετώπιση της υπερνατριαιμίας, δεν είναι ούτε ακριβείς, ούτε ασφαλείς. Ο ασφαλέστερος τρόπος για την αποφυγή σφαλμάτων υπο- ή υπερδιόρθωσης της υπερνατριαιμίας είναι η τακτική παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της [Na^+] στον ορό. Σ' όλες τις περιπτώσεις διακόπτεται ή περιορίζεται η χορήγηση Na^+ (λ.χ. διακοπή υπέρτονων διαλυμάτων NaCl ή $NaHCO_3$). Σε σταθερούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς συστήνεται η αναπλήρωση του ελλείμματος του ύδατος με χορήγηση νερού από το στόμα ή γενικά διεντερικά. Οι συμπτωματικοί ασθενείς χρήζουν στενής παρακολούθησης και φροντίδας, ενώ όταν η υπερνατριαιμία είναι απειλητική για τη ζωή (λ.χ. σπασμοί ή κώμα) απαιτείται σε επείγουσα βάση η υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών, καθώς και η χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων, επί σπασμών.

Σε συμπτωματικούς ασθενείς, αλλά και σε ασθενείς που δεν δύνανται να λάβουν νερό διεντερικά, χορηγούνται υπότονα διαλύματα ενδοφλέβια. Συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια, είτε διάλυμα γλυκόζης (D/W) 5%, είτε ημιισότονο διάλυμα NaCl 0,45%. Όταν χορηγείται D/W 5%, ο ρυθμός έγχυσης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τον ρυθμό μεταβολισμού της γλυκόζης (0,5 g/kgΒΣ/ώρα), διότι θα προκληθεί υπεργλυκαιμία με συνοδό ωσμωτική διούρηση και επιδείνωση της αφυδάτωσης. Όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας δυνατό να απαιτείται η εφαρμογή φλεβο-φλεβικής αιμοδιήθησης. Συνήθως η νεφρική ανεπάρκεια, που συνοδεύει την υπερνατριαιμία, οφείλεται στη μείωση της νεφρικής αιμάτωσης, εξαιτίας υπογκαιμίας

και αποκαθίσταται με την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου.

Στην υπογκαιμική υπερνατριαιμία πρωταρχικός στόχος θα πρέπει να είναι η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου με χορήγηση NaCl 0,9%, ιδιαίτερα σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με συμπτωματολογία υπογκαιμίας. Μετά την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, θα πρέπει να επιδιώκεται η αποκατάσταση του ελλείμματος του ύδατος, καθώς και ο περιορισμός της απώλειας υπότονων υγρών. Σε περιπτώσεις υπερτονίας, εξαιτίας υπεργλυκαιμίας, θα πρέπει να χορηγείται ινσουλίνη, ενώ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και υπερτονία από μαννιτόλη δυνατό να απαιτείται εξωνεφρική υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Στην ευογκαιμική υπερνατριαιμία η αντιμετώπιση συνίσταται στην αποκατάσταση του ελλείμματος ύδατος και στον περιορισμό της απώλειας υπότονων υγρών. Σε άποιο διαβήτη κεντρικής αιτιολογίας χορηγείται βαζοπρεσσίνη (συνήθως διατραχειακά ή ενδορρινικά), ενώ σε νεφρογενή άποιο διαβήτη, αντιμετωπίζεται η υποκείμενη διαταραχή ή αν αυτό δεν είναι δυνατό, γίνεται στέρηση Na^+ και χορηγούνται θειαζιδικά διουρητικά.

Στην υπερογκαιμική υπερνατριαιμία στόχος είναι η αποβολή της περίσσειας Na^+ από τον οργανισμό, γεγονός που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης. Ταυτόχρονα, θα πρέπει να περιορίζεται η χορήγηση Na^+ και να γίνεται διακοπή των υπέρτονων διαλυμάτων Na^+ (λ.χ. διακοπή υπέρτονων διαλυμάτων NaCl ή $NaHCO_3$). Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, συχνά απαιτείται η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση) με χρήση υπότονων διαλυμάτων αιμοδιήθησης.

1.4. Βιβλιογραφία

1. Adrogue JH, Madias EN. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342:1581-1589.

2. Adrogue JH, Madias EN. Hypernatremia N Engl J Med 2000; 342:1493-1499.

3. 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.

4. Schrier WR, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness Current Opinion in Critical Care 2008; 14: 627-634.

5. Buckley SM, LeBlanc MJ, Cawley JM. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. Crit Care Med 2010; 38(Suppl): S253-S264.

6. Wook LJ. Fluid and Electrolyte Disturbances in Critically Ill Patients. Electrolyte Blood Press 2010; 8:72-81 • doi: 10.5049/EBP.2010.8.2.72

7. Pokaharela M, Block AC. Dysnatremia in the ICU. Current Opinion in Critical Care 2011; 17: 581-593.

Ερωτήσεις

1. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό:

α) Η υπονατριαιμία συνοδεύεται πάντοτε από υποτονία;

β) Η υπερνατριαιμία συνοδεύεται πάντοτε από υπερτονία;

γ) Η υπονατριαιμία προκαλεί συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων;

δ) Η υπερνατριαιμία προκαλεί εγκεφαλικό οίδημα;

2. Στη θεραπεία της οξείας συμπωματικής υπονατριαιμίας ποιο από τα πιο κάτω είναι λάθος:

α) Χορηγείται ενδοφλέβια υπέρτονο διάλυμα NaCl 3%;

β) Ο στόχος αρχικά είναι αύξηση της [Na^+] στον ορό του αίματος κατά 4-6 mmol/L;

γ) Ο στόχος είναι αύξηση της [Na^+] < 10 mmol/L στο πρώτο 24ωρο;

δ) Χορηγούνται μία φορά μόνο 100 ml διαλύματος NaCl 3%;

ε) Το α και το γ;

3. Στη θεραπεία των διαταραχών του Na^+, ποιο από τα πιο κάτω σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών:

α) Η αιτιολογία της διαταραχής;

β) Η θεραπευτική μέθοδος και το είδος των χορηγούμενων υγρών;

γ) Ο ρυθμός διόρθωσης;

δ) Κανένα από τα πιο πάνω;

ε) Όλα τα παραπάνω;

4. Σε ασθενείς με υπονατριαιμία, η διόρθωση θα πρέπει:

α) Να γίνεται πάντοτε με ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 3%;

β) Να είναι <10 mmol/L στο πρώτο 24ωρο;
γ) Να είναι <18 mmol/L στις πρώτες 48 ώρες;
δ) Να είναι >10 mmol/L στο πρώτο 24ωρο, αλλά <18 mmol/L στις πρώτες 48 ώρες;
ε) Το β και το γ;

5. Σε ασθενείς με χρόνια υπερνατριαιμία, η μείωση της [Na^+] στον ορό του αίματος θα πρέπει:
α) Να επιτυγχάνεται σταδιακά με επάνοδο στα φυσιολογικά επίπεδα εντός ημερών;
β) Ο ρυθμός διόρθωσης δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 0,5 mmol/L/ώρα;
γ) Ο ρυθμός διόρθωσης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 12 mmol/L στο πρώτο 24ωρο;
δ) Το α και το β;
ε) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

1. β
2. δ
3. γ
4. ε
5. ε

2. Διαταραχές του K^+ στη ΜΕΘ

Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές του K^+ αποτελούν συχνό και σημαντικό πρόβλημα στη ΜΕΘ, καθώς δυνητικά είναι απειλητικές για τη ζωή

- Η αιτιολογία τους είναι συνήθως πολυπαραγοντική

- Η υπερκαλιαιμία είναι περισσότερο απειλητική από την υποκαλιαιμία, αν και είναι λιγότερο συχνή

- Η θεραπεία εξαρτάται από την βαρύτητα της διαταραχής, την παρουσία συμπτωμάτων και ΗΚΓ/φικών αλλοιώσεων, αλλά και από τη νεφρική λειτουργία του ασθενή

- Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, η σοβαρή υπερ- και υποκαλιαιμία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως ιατρικά επείγοντα

- Η αντιμετώπιση των διαταραχών του K^+ (ιδιαίτερα της υποκαλιαιμίας) είναι εμπειρική και στηρίζεται στην απάντηση στην αρχική θεραπεία

- Η ενδοφλέβια χορήγηση K^+ αποτελεί συνήθη παρέμβαση στους ασθενείς στη ΜΕΘ, αλλά ενέχει σοβαρούς κινδύνους, γι' αυτό θα πρέπει να γίνεται με βάση κανόνες

- Η επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει πρωταρχικά μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου και μέτρα που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+, προκειμένου να μειωθεί γρήγορα η $[K^+]$ στον ορό σε σχετικά ασφαλή επίπεδα, μέχρι να αποδώσουν οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση του ολικού K^+ του οργανισμού

- Η πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με προδιάθεση ή αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαταραχές του K^+ είναι το κλειδί για την πρόληψη, την έγκαιρη αντιμετώπιση και κατά συνέπεια την αποφυγή απειλητικών για τη ζωή συμβαμάτων

2.1. Εισαγωγή

Το K^+ αποτελεί το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν. Φυσιολογικά μόνο 2% του ολικού K^+ του οργανισμού βρίσκεται εξωκυττάρια και κατά συνέπεια, η συγκέντρωση του K^+ ($[K^+]$) στον ορό δεν αντιπροσωπεύει με ακρίβεια το ολικό K^+ του οργανισμού. Η κατανομή του K^+ μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες (ινσουλίνη, κατεχολαμίνες, οξεοβασική ισορροπία, ωσμωτικότητα του πλάσματος κ.ά) γεγονός με ιδιαίτερη σημασία στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ.

Οι διαταραχές στο ισοζύγιο του K^+ αποτελούν συχνό πρόβλημα στην

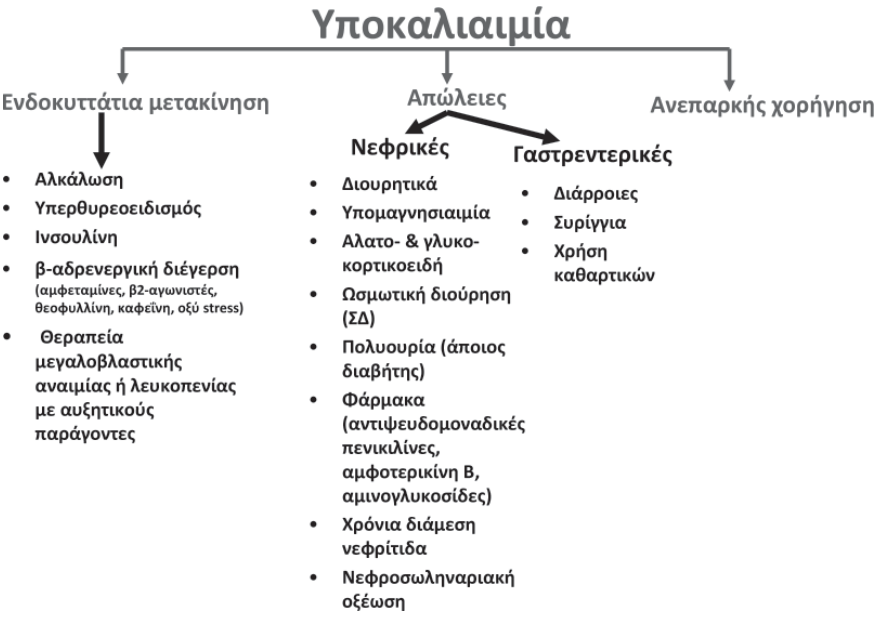
κλινική πράξη και η αιτιολογία τους είναι συνήθως πολυπαραγοντική. Δυνητικά είναι απειλητικές για τη ζωή, ιδιαίτερα στους βαριά πάσχοντες ασθενείς, όπου συνυπάρχουσες διαταραχές δυνατό να επιδεινώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τόσο της υπερκαλιαιμίας, όσο και της υποκαλιαιμίας.

Τα συνηθέστερα αίτια των διαταραχών του K^+ στη ΜΕΘ είναι φαρμακευτικοί παράγοντες, διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, η υπομαγνησιαιμία και η νεφρική ανεπάρκεια. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, η σοβαρή υπερ- και υποκαλιαιμία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως ιατρικά επείγοντα. Στο περιβάλλον της ΜΕΘ, η πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με προδιάθεση ή αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαταραχές του K^+ και η τακτική παρακολούθηση της $[K^+]$ στο αίμα συμβάλλουν σημαντικά στην πρόληψη, την έγκαιρη αντιμετώπιση και την αποφυγή απειλητικών για τη ζωή συμβαμάτων.

2.2. Υποκαλιαιμία στη ΜΕΘ

Η υποκαλιαιμία είναι η διαταραχή κατά την οποία η $[K^+]$ στον ορό είναι μικρότερη από 3,5 mmol/L και ορίζεται ως σοβαρή όταν η $[K^+]$ στον ορό είναι μικρότερη από 2,5 mmol/L. Η υποκαλιαιμία αποτελεί την συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στους νοσηλευόμενους ασθενείς, όπου η συχνότητά της αναφέρεται ότι είναι πάνω από 20%. Ωστόσο, τα δεδομένα για την συχνότητα της υποκαλιαιμίας στους βαριά πάσχοντες στη ΜΕΘ είναι περιορισμένα. Η χαμηλή $[K^+]$ στον ορό προδιαθέτει για την ανάπτυξη απειλητικών αρρυθμιών (κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή) και για καρδιακή ανακοπή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και σε ασθενείς, που λαμβάνουν δακτυλίτιδα.

Αίτια υποκαλιαιμίας στη ΜΕΘ: Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που συνήθως εμπλέκονται στην ανάπτυξη υποκαλιαιμίας, είναι η ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+, η αυξημένη αποβολή του από τη νεφρική ή τη γαστρεντερική οδό και η μειωμένη εξωγενής χορήγηση K^+ (Εικόνα 1).



***Εικόνα 1**: Αίτια υποκαλιαιμίας στη ΜΕΘ*

Η αιτιολογία της υποκαλιαιμίας είναι συνήθως πολυπαραγοντική και τα συνηθέστερα αίτια υποκαλιαιμίας στη ΜΕΘ περιλαμβάνουν την ανεπαρκή χορήγηση K^+ σε σχέση με τις ανάγκες, την αυξημένη αποβολή K^+ με τη διούρηση και τα κόπρανα, την μεταβολική αλκάλωση, τη νεφροσωληναριακή οξέωση, την απορρύθμιση του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία), τον υπεραλδοστερονισμό, την περίσσεια αλατοκορτικοειδών, το έλλειμμα Mg^{2+} και φάρμακα. Συχνά αίτια υποκαλιαιμίας στη ΜΕΘ, εξαιτίας ενδοκυττάριας μετακίνησης K^+, είναι η μεταβολική αλκάλωση, η χορήγηση β-αδρενεργικών αγωνιστών, ινσουλίνης και θεοφυλλίνης.

Το συνηθέστερο αίτιο αυξημένης νεφρικής απώλειας K^+ είναι η χρήση διουρητικών (διουρητικά της αγκύλης και θειαζιδικά). Η ρινογαστρική παροχέτευση του στομάχου και οι διάρροιες στους βαριά πάσχοντες ευθύνονται για την ανάπτυξη υποκαλιαιμίας, εξαιτίας απώλειας από το γαστρεντερικό σύστημα. Άλλα αίτια απώλειας K^+ στη ΜΕΘ είναι η χορήγηση κορτικοειδών (ιδίως αλατοκορτικοειδών, όπως η φλουοροκορτιζόνη), αμινογλυκοσιδών, αμφοτερικίνης Β και ιοντοανταλλακτικής ρητίνης, το έλλειμμα Mg^{2+} και οι θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (συνεχής φλεβο-φλε-

βική αιμοδιήθηση). Στον Πίνακα 1 φαίνονται οι φαρμακευτικοί παράγοντες, που συχνά χρησιμοποιούνται στη ΜΕΘ και οι οποίοι ευθύνονται για την ανάπτυξη υποκαλιαιμίας.

Φάρμακα & Υποκαλιαιμία

Συμπαθητικομιμητικά (επινεφρίνη, αλβουτερόλη)
Ινσουλίνη
Μεθυλοξανθίνες
Δοβουταμίνη
Διουρητικά της αγκύλης & θειαζιδικά
Ωσμωτικά διουρητικά
Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης
Αλατοκορτικοειδη / Γλυκοκορτικοειδή
Πενικιλλίνες
Αμινογλυκοσίδες
Αμφοτερικίνη Β
Ιοντοανταλλακτικές ρητίνες

Πίνακας 1*: Φαρμακευτικοί παράγοντες που προκαλούν υποκαλιαιμία στη ΜΕΘ*

Θεραπευτική αντιμετώπιση υποκαλιαιμίας στη ΜΕΘ: Η θεραπεία της υποκαλιαιμίας εξαρτάται από τη βαρύτητα της διαταραχής, την παρουσία συμπτωμάτων και ΗΚΓ/φικών αλλοιώσεων, αλλά και από τη νεφρική λειτουργία του ασθενή. Συνίσταται αφενός στον περιορισμό της απώλειας K^+ (αιτιολογική αντιμετώπιση) και αφετέρου στην αναπλήρωση του ελλείμματος με τη χορήγηση K^+ διεντερικά ή παρεντερικά (συμπτωματική αντιμετώπιση). Στόχοι της θεραπείας είναι η εξάλειψη ή η αποφυγή των συμπτωμάτων, η αποκατάσταση των επιπέδων του K^+ στο αίμα, η αποφυγή υποτροπής, αλλά και η αποφυγή ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να τίθενται σε ΗΚΓ/φική παρακολούθηση, να γίνεται εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας, των ηλεκτρολυτών, της νεφρικής λειτουργίας, του ενδαγγειακού όγκου υγρών και τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του K^+ στον ορό.

Επείγουσα αντιμετώπιση απαιτείται σε σοβαρή υποκαλιαιμία ($[K^+]<2,5$ mmol/L) σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν άμεσα σε χειρουργική επέμβαση, σ' αυτούς με στεφανιαία νόσο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) ή και σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία, σε ασθενείς που εμφανίζουν νευρομυϊκή παράλυση με συμμετοχή των αναπνευστικών μυών, καθώς και σ'

αυτούς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα. Επίσης, επείγουσα θεραπεία απαιτείται σε ασθενείς με υποκαλιαιμία και συνοδό διαβητική κετοξέωση ή μη κετωσική υπεργλυκαιμία.

Η χορήγηση συμπληρωματικού K^+ στην κλινική πράξη είναι εμπειρική και στηρίζεται στην κλινική κατάσταση του ασθενή, καθώς και στην απάντηση στην αρχική θεραπεία. Γενικά προτιμάται η σταδιακή αποκατάσταση του ελλείμματος του K^+ και η από του στόματος χορήγηση αλάτων K^+. Η ενδοφλέβια χορήγηση K^+ επιβάλλεται σε επείγουσες καταστάσεις και σε αδυναμία λήψης φαρμάκων από το στόμα ή σε συνύπαρξη διαταραχών της κινητικότητας του εντέρου, που είναι πολύ συχνά φαινόμενα στους ασθενείς στη ΜΕΘ. Η ενδοφλέβια χορήγηση K^+ ενέχει σοβαρούς κινδύνους και μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή, αλλά ωστόσο αποτελεί συνήθη παρέμβαση στους ασθενείς στη ΜΕΘ. ΠΟΤΕ δεν θα πρέπει να γίνεται ταχεία ενδοφλέβια έγχυση K^+ (bolus), διότι μπορεί να είναι θανατηφόρα. Όταν η ενδοφλέβια χορήγηση γίνεται από περιφερική φλέβα, η αραίωση του διαλύματος συνήθως είναι 20-40 mmol/L. Όταν η συγκέντρωση του K^+ στο χορηγούμενο διάλυμα είναι >60 mEq/L ή >40-80 mEq/L συστήνεται η έγχυση να γίνεται διαμέσου κεντρικής φλέβας.

Για την ενδοφλέβια χορήγηση, χρησιμοποιούνται φύσιγγες KCl (που περιέχουν 13,5 mmol K^+/10 ml), που συνήθως διαλύονται σε φυσιολογικό NaCl ορό 0,9%, ενώ συστήνεται η αποφυγή των διαλυμάτων γλυκόζης, διότι μπορεί να επιδεινώσουν την υποκαλιαιμία (1 L διαλύματος γλυκόζης 5 % μειώνει τη [K^+] του ορού κατά 0,2-1,4 mmol/L).

Έχει υπολογιστεί ότι για κάθε μείωση της [K^+] στον ορό κατά περίπου 0,27 mmol/L, το έλλειμμα K^+ είναι περίπου 100 mmol, με την προϋπόθεση ότι πρόκειται για πραγματική απώλεια K^+ και όχι για ενδοκυττάρια μετακίνησή του. Ωστόσο, οι μεταβολές της [K^+] στον ορό αποτελούν πτωχό δείκτη των μεταβολών του ολικού K^+ του οργανισμού, ιδιαίτερα στην οξεία φάση ανάπτυξης της διαταραχής.

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, απουσία σοβαρής καρδιακής νόσου ή τοξικού δακτυλιδισμού, που δεν είναι δυνατή η χορήγηση από το στόμα (ή γενικά διεντερικά), συστήνεται σταδιακή αναπλήρωση με ενδοφλέβια χορήγηση KCl και με ρυθμό χορήγησης περίπου 10 mmol/ώρα (που αναμένεται να αυξήσει τη [K^+] περίπου κατά 0,25 mmol/L/ώρα). Συνήθως, σε ήπια έως μέτρια υποκαλιαιμία αρχικά χορηγούνται περίπου 20-40 mmol KCl. Ο μέγιστος συνιστώμενος ρυθμός ενδοφλέβιας χορήγησης K^+ είναι 20

mmol/ώρα. Ωστόσο, συχνά απαιτείται επιθετικότερη ενδοφλέβια χορήγηση (ακόμη και >40 mmol/ώρα) για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής ή και σοβαρής υποκαλιαιμίας. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συνήθως χορηγούνται αρχικά 40-80 mmol KCl. Σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία χορηγείται περίπου 50% της συνιστώμενης αρχικής δόσης K^+. Πολλοί ασθενείς με έλλειμμα K^+, ταυτόχρονα παρουσιάζουν και έλλειμμα Mg^{2+}, καθώς συχνά αυτές οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές οφείλονται σε κοινά αίτια. Ωστόσο, το Mg^{2+} είναι απαραίτητο για την πρόσληψη του K^+ και τη διατήρηση των επιπέδων του ενδοκυττάριου K^+, ιδιαίτερα στο μυοκάρδιο. Επίσης η υπομαγνησιαιμία προκαλεί καλιούρηση. Με δεδομένο ότι υπομαγνησιαιμία αποτελεί πολύ συχνή διαταραχή στους βαριά πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ, με συχνότητα περίπου 65%, το ενδεχόμενο συνυπάρχουσας υπομαγνησιαιμίας θα πρέπει πάντοτε να απασχολεί τον κλινικό γιατρό κατά τη θεραπεία της υποκαλιαιμίας, καθώς η αποκατάσταση του Mg^{2+} είναι απαραίτητη για τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας. Η ενδοφλέβια χορήγηση Mg^{2+} έχει ένδειξη στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υποκαλιαιμίας ή και της σοβαρής υποκαλιαιμίας.

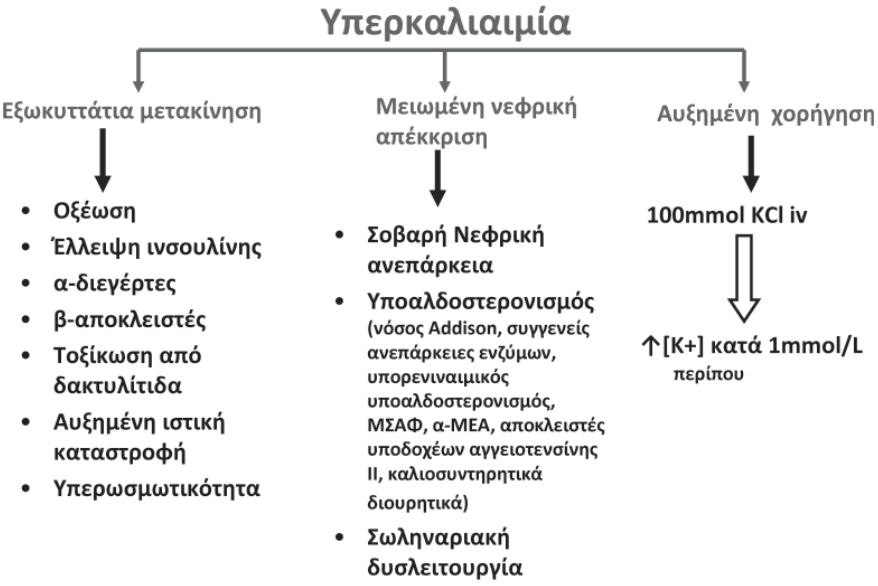
Σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας απειλητικής για τη ζωή, όπως σε ασθενείς με σοβαρή και ασταθή αρρυθμία (λ.χ. κακοήθη κοιλιακή ταχυκαρδία), που επίκειται ανακοπή, απαιτείται ταχύτερη ενδοφλέβια χορήγηση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται χορήγηση 2 mmol/min K^+ για 10 min και ακολούθως ενδοφλέβια χορήγηση 10 mmol K^+ μέσα σε 5-10 min, διαμέσου κεντρικού φλεβοκαθετήρα, καθώς και ενδοφλέβια χορήγηση θειικού Mg^{2+}.

Οι ασθενείς, στους οποίους γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση K^+, θα πρέπει να τίθενται σε συνεχή ΗΚΓ/φική παρακολούθηση (με monitor) και τακτική παρακολούθηση της $[K^+]$ στον ορό του αίματος. Σ' όλες τις περιπτώσεις μετά τη χορήγηση συνολικά 60 mmol K^+ θα πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση της $[K^+]$ στον ορό του αίματος, προκειμένου να αποφασιστεί η ανάγκη περαιτέρω συμπληρωματικής χορήγησης.

2.3. Υπερκαλιαιμία στη ΜΕΘ

Η υπερκαλιαιμία είναι η διαταραχή κατά την οποία η $[K^+]$ στον ορό είναι μεγαλύτερη από 5,5 mmol/L και συχνά ταξινομείται σε ήπια ($[K^+]$ στον ορό 5,5-6 mmol/L), μέτρια ($[K^+]$ 6-6,5 mmol/L) και σοβαρή ($[K^+]$ στον ορό >6,5 mmol/L).

Η υπερκαλιαιμία είναι λιγότερο συχνή διαταραχή από την υποκαλιαιμία. Η συχνότητα της υπερκαλιαιμίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς κυμαίνεται από 1,3% (>6) έως 10% (>5,3) και είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή, που σχετίζεται με επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Η αιτιολογία της υπερκαλιαιμίας στη ΜΕΘ συνήθως είναι πολυπαραγοντική και οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που ευθύνονται για την ανάπτυξή της είναι η αυξημένη πρόσληψη/χορήγηση K^+, η έξοδος του K^+ από τα κύτταρα και η μειωμένη απέκκριση K^+ από τους νεφρούς (Εικόνα 2).



***Εικόνα 2**: Αίτια υπερκαλιαιμίας στη ΜΕΘ*

Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας στους βαριά πάσχοντες δεν είναι γνωστή, ωστόσο αυξημένο κίνδυνο εμφανίζουν οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, με υποαλδοστερονισμό ή και με καταστάσεις, που επηρεάζουν την απόκριση στην αλδοστερόνη (και την απέκκριση K^+). Η συχνότερη αιτία ή ο συχνότερος παράγοντας, που αιτιολογικά συμβάλλει στην ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς, σε ποσοστό 35-75%, είναι τα φάρμακα (Πίνακας 2). Ενδονοσοκομειακά, η συμπληρωματική χορήγηση K^+ ευθύνεται για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας σε ποσοστό 15-40%. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η χορήγηση K^+

από μόνη της σπάνια προκαλεί υπερκαλιαιμία. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπάρχει υποκείμενη οξεία μεταβολή στη νεφρική απέκκριση του K^+, που οδηγεί στην υπερκαλιαιμία.

Φάρμακα & Υπερκαλιαιμία

- **Σκευάσματα εντερικής & παρεντερικής σίτισης**
- **Σπιρονολακτόνη / Αμιλορίδη, Τριμεθοπρίμη**
- **Μετοπρολόλη, Προπρανολόλη, Λαμπεταλόλη, Δακτυλίτιδα**
- **Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου/Αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης**
- **Ηπαρίνη**
- **Σουκινυλοχολίνη**

Πίνακας 2*: Φάρμακα που χορηγούνται σε βαριά πάσχοντες και προκαλούν υπερκαλιαιμία*

Θεραπευτική αντιμετώπιση υπερκαλιαιμίας στη ΜΕΘ: Γενικά, η αρχική αντιμετώπιση της σοβαρής υπερκαλιαιμίας είναι ανεξάρτητη από την αιτία που την προκάλεσε. Στους ασθενείς θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ/φημα, να γίνεται λήψη αερίων αίματος και εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας, γενικός αιματολογικός έλεγχος και εξέταση των ηλεκτρολυτών, καθώς και εκτίμηση της αιμοδυναμικής τους κατάστασης. Επίσης, απαιτείται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του K^+ στον ορό.

Η υπερκαλιαιμία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επειγόντως όταν η $[K^+]$ στο αίμα είναι μεγαλύτερη από 6,5 mmol/L ή όταν υπάρχουν ΗΚΓ/φικές διαταραχές απότοκες της υπερκαλιαιμίας, ανεξάρτητα από τη $[K^+]$ στο αίμα. Η επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει πρωταρχικά μέτρα για την προστασία του μυοκαρδίου από την καρδιοτοξική δράση του K^+ (εφόσον υπάρχουν ΗΚΓ/φικές αλλοιώσεις) και μέτρα που προάγουν την ενδοκυττάρια μετακίνηση του K^+, προκειμένου να μειωθεί γρήγορα η $[K^+]$ στον ορό σε σχετικά ασφαλή επίπεδα, μέχρι να δράσουν οι παρεμβάσεις, που στοχεύουν στη μείωση του ολικού K^+ του οργανισμού. Τα κύρια σημεία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας είναι: α) η προστασία του μυοκαρδίου, 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 για την έγκαιρη αναγνώριση της υποτροπής της υπερκαλιαιμίας και ε) η αποφυγή της υποτροπής της υπερκαλιαιμίας

Προστασία του μυοκαρδίου: επιτυγχάνεται με φαρμακευτικούς παράγοντες, που ανταγωνίζονται την καρδιοτοξική δράση του K^+, μειώνοντας τον κίνδυνο κοιλιακής μαρμαρυγής, αλλά δεν μειώνουν τη $[K^+]$ στο αίμα. Συγκεκριμένα χρησιμοποιούνται άλατα Ca^{2+} (χλωριούχο και γλυκονικό Ca^{2+} 10%). Το διάλυμα χλωριούχου Ca^{2+} 10% περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα Ca^{2+} (6,8 mmol σε 10 ml) συγκριτικά με το γλυκονικό (2,2 mmol σε 10 ml). Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της παρεντερικής χορήγησης αλάτων Ca^{2+} είναι η βραδυκαρδία και οι αρρυθμίες, ενώ ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα (ιδιαίτερα σε υποψία τοξικού δακτυλιδισμού), διότι μπορεί να προκληθεί καρδιακή ανακοπή. Γενικά, συστήνεται ενδοφλέβια χορήγηση 10 ml χλωριούχου Ca^{2+} 10% σε 2-5 min (έναρξη δράσης σε 1-3 min). Συχνά στην κλινική πράξη προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού Ca^{2+}, αλλά σ' αυτές τις περιπτώσεις συνήθως απαιτείται μεγαλύτερη δόση για την άρση της καρδιοτοξικής δράσης της υπερκαλιαιμίας. Σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία και συνυπάρχουσα υπονατριαιμία, η ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% ανταγωνίζεται, όπως το Ca^{2+}, την καρδιοτοξική δράση του K^+ και γι' αυτό συστήνεται από ορισμένους συγγραφείς.

Προώθηση της ενδοκυττάριας μετακίνησης του K^+ επιτυγχάνεται με τη χορήγηση διαλύματος ινσουλίνης-γλυκόζης, β-αδρενεργικών αγωνιστών και διττανθρακικών.

Ινσουλίνη-Γλυκόζη: Η επίδραση της ινσουλίνης στα επίπεδα του K^+ στο αίμα είναι δοσοεξαρτώμενη. Χορηγούνται ενδοφλέβια 10 IU ινσουλίνης βραχείας δράσης και 25 g γλυκόζης σε 15-30 min (έναρξη δράσης σε 15-30 min με μέγιστη δράση σε 30-60 min). Η χορήγηση γλυκόζης (με την ινσουλίνη) δεν συστήνεται σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία, καθώς σ' αυτούς, η υπεργλυκαιμία δυνατόν να είναι η αιτία της υπερκαλιαιμίας. Από την άλλη, δεν συστήνεται η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος γλυκόζης χωρίς 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 περαιτέρω την υπερκαλιαιμία. Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης του συνδυασμού ινσουλίνης/γλυκόζης είναι η ανάπτυξη υπογλυκαιμίας, που μπορεί

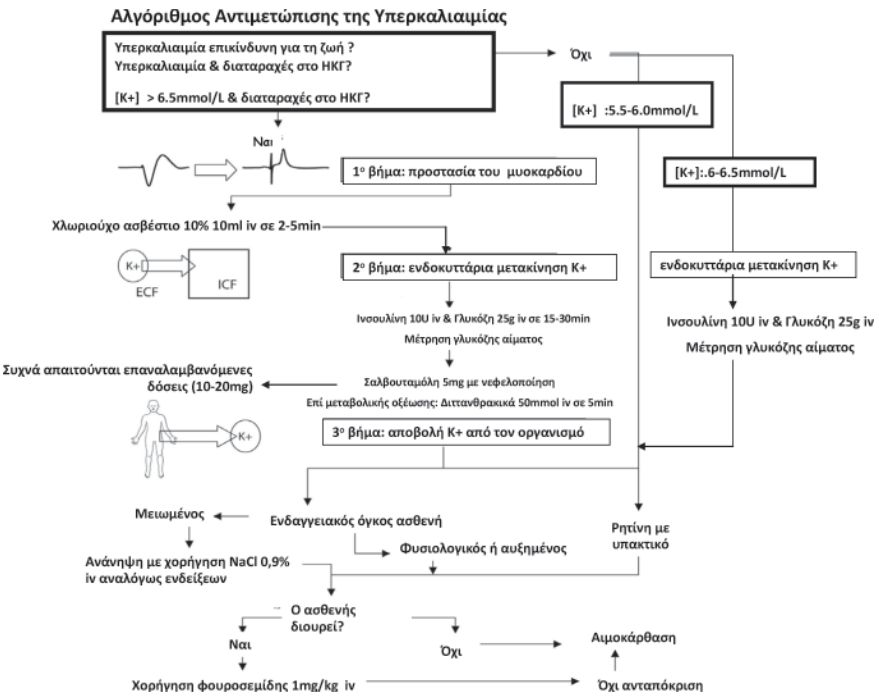
να εκδηλωθεί καθυστερημένα (30-60 min μετά τη χορήγηση).

β-αδρενεργικοί αγωνιστές: Είναι αποτελεσματικοί τόσο μετά ενδοφλέβια χορήγηση, όσο και όταν χορηγούνται δια νεφελοποιήσεως. Η δράση τους είναι δοσοεξαρτώμενη (μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα μετά από χορήγηση 20 mg σαλβουταμόλης δια νεφελοποιήσεως συγκριτικά με 10 mg). Οι ασθενείς, που λαμβάνουν αγωγή με μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές, είναι απίθανο να ωφεληθούν. Επιπρόσθετα, πάνω από 40% των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια (ΝΑ) δεν ανταποκρίνονται στη σαλβουταμόλη με άγνωστο μηχανισμό, γι' αυτό στην επείγουσα αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας θα πρέπει πάντοτε να συγχορηγείται με τους άλλους παράγοντες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΝΑ. Σε ασθενείς με ταχυαρρυθμία απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, καθώς η σαλβουταμόλη δυνατόν να την επιδεινώσει.

Διττανθρακικά: Τα δεδομένα για τη χρήση $NaHCO_3$ στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας είναι περιορισμένα και αμφιλεγόμενα. Τα $NaHCO_3$ δεν μειώνουν την $[K^+]$ στο αίμα επί απουσίας 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, οπότε χορηγούνται 50 mmol $NaHCO_3$ ενδοφλέβια σε 5 min (έναρξη δράσης σε 15-30 min).

Μέτρα που αυξάνουν την απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό: **α) Χορήγηση υγρών**: Συστήνεται η χορήγηση φυσιολογικού ορού ενδοφλέβια, εφόσον υπάρχουν ενδείξεις υπογκαιμίας, με στόχο τη βελτίωση της νεφρικής αιμάτωσης και την προαγωγή της αποβολής K^+ διά των ούρων. **β) Διουρητικά**: Η θεωρητική βάση της χορήγησης διουρητικών για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας είναι ότι προάγουν την αποβολή του K^+ δια αυξήσεως της διούρησης. Τα διουρητικά της αγκύλης (όπως φουροσεμίδη, 1 mg/kgΣΒ σε αργή ενδοφλέβια έγχυση) μόνα ή σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά προάγουν την καλιούρηση, αλλά χρειάζεται προσοχή, διότι προκαλούν συστολή του ενδαγγειακού όγκου. **γ) Ιοντανταλλακτικές ρητίνες**: Παρουσιάζουν καθυστερημένη δράση και ως εκ τούτου δεν είναι άμεσα αποτελεσματικές στην επείγουσα υπερκαλιαιμία. Χορηγούνται το ασβεστούχο πολυστυρένιο (calcium resonium) (15-30 g) ή το νατριούχο πολυστυρένιο (sodium polystyrene: Kayexalate,15-30 g) 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). Η από του στόματος

χορήγηση είναι αποτελεσματικότερη, αλλά βραδύτερη. Επειδή προκαλούν δυσκοιλιότητα, συγχορηγούνται με ωσμωτικά καθαρτικά (όπως λακτουλόζη και σορβιτόλη), που είναι γνωστό ότι προκαλούν υποκαλιαιμία. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες των ρητινών είναι η δυσκοιλιότητα και η νέκρωση του εντέρου (αναφερόμενη συχνότητα 0,27-1,8%). **δ) Η εξωσωματική υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας** αποτελεί τον πιο αξιόπιστο και άμεσο τρόπο αποβολής K^+ και έχει ένδειξη στις περιπτώσεις, όπου η υπερκαλιαιμία είναι ανθεκτική και δεν ανταποκρίνεται στα λοιπά θεραπευτικά μέτρα. Για το σκοπό αυτό στους ασθενείς στη ΜΕΘ συνήθως εφαρμόζεται συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση. Ενδείξεις πρώιμης εφαρμογής της είναι η υπερκαλιαιμία που σχετίζεται με εγκατεστημένη ΝΑ, με ολιγουρική ΝΑ (<400 ml/24ωρο) ή και με εκτεταμένη ιστική καταστροφή. Στην Εικόνα 3 παρουσιάζεται ένας αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας (ΔΙ-ΧΩΣ καρδιοπνευμονική ανακοπή), με βάση τις Ευρωπαϊκές οδηγίες για την ΚΑΡΠΑ 2010 (από το αντίστοιχο κεφάλαιο για τις απειλητικές για τη ζωή ηλεκτρολυτικές διαταραχές).



***Εικόνα 3**: Προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας (από βιβλιογραφική αναφορά 3 κατόπιν τροποποίησης)*

2.4. Βιβλιογραφία

1. 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.

2. Alfonzo VMA, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders-clinical spectrum and emergency management. Resuscitation 2006; 70: 10-25.

3. Sood MM, Sood RA, Richardson R. Emergency management and commonly encountered outpatient scenarios in patients with hyperkalemia. Mayo Clin Proc 2007; 82:1553-1561.

4. Weisberg SL. Management of severe hyperkalemia. Crit Care Med 2008; 36: 3246-3251.

5. Soara J, Perkins DG, Abbas G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation 2010; 81: 1400-1433.

6. Buckley SM, LeBlanc MJ, Cawley JM. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. Crit Care Med 2010; 38(Suppl): S253- S264.

7. Wook LJ. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. Electrolyte Blood Press 2010; 8: 72-81, • doi: 10.5049/EBP.2010.8.2.72

Ερωτήσεις

1. Η ενδοφλέβια χορήγηση K^+:

α) Πρέπει να γίνεται πάντοτε από κεντρική γραμμή;

β) Δεν πρέπει να ξεπερνά τα 30 mmol/ώρα σε καμία περίπτωση;

γ) Μπορεί να είναι ταχεία-bolus;

δ) Είναι καλύτερα να γίνεται με διάλυμα γλυκόζης;

ε) Κανένα από τα παραπάνω δεν είναι σωστό;

2. Η ενδοφλέβια χορήγηση K^+συστήνεται στην υποκαλιαιμία όταν:

α) Ο ασθενής παρουσιάζει αρρυθμία;

β) Η υποκαλιαιμία είναι μέτρια, ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων;

γ) Ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει KCl διεντερικά;
δ) Ο ασθενής νοσηλεύεται στη ΜΕΘ;
ε) Το α και το γ;

3. Στην ήπια ασυμπτωματική υποκαλιαιμία:
α) Ο συνιστώμενος ρυθμός ενδοφλέβιας χορήγησης του K^+ είναι 20 mmol/ώρα;
β) Η χορήγηση Mg^{2+} επιβάλλεται;
γ) Το K^+ θα πρέπει να χορηγείται κατά προτίμηση από το στόμα ή διεντερικά;
δ) Η ΗΚΓ/φική παρακολούθηση δεν έχει νόημα, εκτός και εάν το K^+ χορηγείται από το στόμα;
ε) Κανένα από τα πιο πάνω;

4. Για την προαγωγή της μετακίνησης του K^+ ενδοκυττάρια στη σοβαρή υπερκαλιαιμία χορηγούνται όλα εκτός από:
α) Γλυκόζη/ινσουλίνη;
β) Σαλβουταμόλη;
γ) Διττανθρακικά;
δ) Χλωριούχο Ca^{2+};
ε) Το α και το β;

5. Στη σοβαρή υπερκαλιαιμία με συνοδές ΗΚΓ/φικές διαταραχές πρώτα θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια:
α) Χλωριούχο Ca^{2+};
β) Ινσουλίνη και γλυκόζη;
γ) Σαλβουταμόλη και διττανθρακικά;
δ) Το β και το γ;
ε) Όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

1. ε
2. ε
3. γ
4. δ
5. α

Σχέση ηλεκτρολυτών και οξεοβασικών διαταραχών

Κουτρούμπας Χ. Γιώργος
Επιμελητής Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικό Νοσοκομείο Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

Κύρια σημεία

- Οποιοδήποτε ερέθισμα οδηγεί σε κατακράτηση Na^+, τείνει να οδηγήσει σε μεταβολική αλκάλωση, ενώ η νατριούρηση τείνει να οδηγήσει σε οξέωση

- Υπάρχει αμφίδρομη αιτιολογική σχέση μεταξύ υποκαλιαιμίας και αλκάλωσης και μεταξύ υπερκαλιαιμίας και οξέωσης

- Η οξυαιμία οδηγεί σε αύξηση του ιοντισμένου ασβεστίου, ενώ η αλκαλαιμία οδηγεί σε μείωσή του

- Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται άμεσα με υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση

- Η υπερχλωραιμία ισοδυναμεί με μεταβολική οξέωση και η υποχλωραιμία με μεταβολική αλκάλωση. Ή καλύτερα ο λόγος $Na^+/Cl^-<1,27$ με οξέωση και ο λόγος $Na^+/Cl^->1,4$ με αλκάλωση

- Ο φωσφόρος αποτελεί ένα από τα σημαντικά ρυθμιστικά συστήματα της ΟΒ ισορροπίας και ως εκ τούτου οι διαταραχές του αλληλεπιδρούν πολλαπλώς με ΟΒ διαταραχές

1. Εισαγωγή

Οι ηλεκτρολύτες εξαιτίας της αλληλεπίδρασής τους με τα υπόλοιπα ιόντα επηρεάζουν και επηρεάζονται από τις οξεοβασικές (ΟΒ) διαταραχές. Μήπως όμως είναι και οι ηλεκτρολύτες μέρος του προβλήματος της ΟΒ ισορροπίας; Σύμφωνα με τη θεωρία του Bronsted, οξύ είναι ο δότης πρωτονίων (H^+) και βάση κάθε λήπτης πρωτονίων. Έτσι όλα τα ανιόντα μπορούν να χαρακτηριστούν ως οξέα και όλα τα κατιόντα ως βάσεις.

Επιπλέον, σύμφωνα με τις εργασίες του Stewart[1] (το «Αμερικανικό» μαθηματικό μοντέλο κατανόησης της ΟΒ ισορροπίας), οι ηλεκτρολύτες και τα υπόλοιπα ανιόντα είναι απαραίτητα για την κλινική εκτίμηση των ΟΒ διαταραχών και καλύπτουν τις 2 από τις 3 εξισώσεις που χρησιμοποιεί. Τη διαφορά ισχυρών ιόντων [SID] = $[Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-]$ - [Other

Strong Anions] και τον προσδιορισμό του ολικού ποσού των οξέων που διίστανται σε ανιόντα A_{total} =[HA]+[A^-].

Οι σημαντικές αρχές της χημείας, που βοηθούν στην κατανόηση των ΟΒ διαταραχών, είναι η αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας των υδατικών διαλυμάτων και η αρχή της διατήρησης των μαζών. Σύμφωνα με την πρώτη αρχή (ή αρχή Pearson), το άθροισμα των ηλεκτρικών φορτίων των ιόντων των υδατικών διαλυμάτων είναι μηδέν. Έτσι η αύξηση ή μείωση ενός ανιόντος προκαλεί άμεσα τη μείωση ή αύξηση αντίστοιχα ενός άλλου ανιόντος, που μπορεί να ανήκει στα μέρη που διίσταται ένα ασθενές οξύ όπως για παράδειγμα το HCO_3^-. Σύμφωνα με την αρχή διατήρησης των μαζών που απέκτησε τη σύγχρονη μορφή της από τον Antoine Laurent Lavoisier, δεν αυξάνεται ή μειώνεται η μάζα των ιόντων παρά μόνο αν προστεθούν ή αφαιρεθούν από ένα υδατικό διάλυμα ή αν συμμετάσχουν σε μία χημική αντίδραση. Έτσι η προσθήκη ενός οξεός ή βάσης σ' ένα διάλυμα δεν επηρεάζει τις μάζες των ιόντων αλλά (για να διατηρηθεί η αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας των υδατικών διαλυμάτων) αλλάζει τη διάσταση του ύδατος με παραγωγή H^+ και OH^- που μπορούν να καταναλωθούν σε αντιδράσεις.

Στη συνέχεια θα αναφερθεί χωριστά η σχέση καθενός από τους ηλεκτρολύτες με την ΟΒ ισορροπία.

2. Νάτριο (Na^+)

Το Na^+ είναι ο κύριος ηλεκτρολύτης του εξωκυττάριου και διάμεσου υγρού και εξαιτίας της σχετικής αδιαπερατότητας των μεμβρανών σ' αυτό είναι ο κύριος ρυθμιστής του όγκου και της ωσμωτικότητας των υγρών αυτών. Η ρύθμιση του Na^+ γίνεται στα νεφρικά σωληνάρια όπου εκεί χρησιμοποιεί πρωτεϊνικούς μεταφορείς σε συνδυασμό με H^+ ή HCO_3^- που επηρεάζουν την ΟΒ ισορροπία.

Η «επαναρρόφηση» HCO_3^- στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (περίπου το 85% των διηθούμενων HCO_3^-) γίνεται διαμέσου του αντιμεταφορέα Na^+-H^+ στον αυλό του σωληναρίου και διαμέσου του συμμεταφορέα Na^+-$3HCO_3^-$ στα περισωληναριακά τριχοειδή. Επίσης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο το Na^+ επαναρροφάται με τον συμμεταφορέα Na^+ και οργανικών ανιόντων. Στα αθροιστικά σωληνάρια η επαναρρόφηση Na^+ αλλά και η έκκριση H^+ ρυθμίζεται από την αλδοστερόνη, η οποία αυξάνει τη δραστικότητα της H^+-ΑΤΡάσης που εκκρίνει H^+ στον αυλό αλλά αυξάνει και την

επαναρρόφηση Na^+ από τα βασικά κύτταρα του σωληναρίου[2].

Μάλιστα, επειδή το ενδιαφέρον του οργανισμού για την διατήρηση του ισοζυγίου του Na^+ είναι εντονότερο από το ενδιαφέρον του για τη διατήρηση της ΟΒ ισορροπίας, κάθε παράγοντας που επηρεάζει το ισοζύγιο του Na^+ επηρεάζει και την ΟΒ ισορροπία. Έτσι οποιοδήποτε ερέθισμα που οδηγεί σε κατακράτηση Na^+ οδηγεί σε αύξηση της επαναρρόφησης HCO_3^- και αύξηση της αποβολής H^+ με αποτέλεσμα την μεταβολική αλκάλωση. Επίσης, η μεταβολική οξέωση οδηγεί σε κατακράτηση Na^+ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο διαμέσου της αύξησης της δραστηριότητας των αντιμεταφορέων Na^+-H^+.[3,4]

Όσον αφορά στη σχέση των διαταραχών του Na^+ με τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας[2], η υπερνατριαιμία δεν συνδυάζεται με κάποια συγκεκριμένη ΟΒ διαταραχή και αναλόγως της αιτιολογίας της και των συνοδών νόσων μπορεί να συνυπάρχει με οξέωση ή αλκάλωση. Η υπονατριαιμία συνδυάζεται με μεταβολική οξέωση όταν οφείλεται σε ΧΝΑ ή επινεφριδιακή ανεπάρκεια (K^+ φυσιολογικό ή αυξημένο) και σε διάρροιες, παροχέτευση εντερικών εκκρίσεων (K^+ φυσιολογικό ή μειωμένο). Επίσης συνδυάζεται με μεταβολική αλκάλωση όταν οφείλεται σε εμέτους, ρινογαστρικό καθετήρα ή διουρητικά (K^+ είναι φυσιολογικό ή μειωμένο)[2].

Γενικά, αφού το Na^+ είναι κύριο κατιόν του εξωκυτταρίου χώρου, η συγκέντρωσή του έχει άμεση σχέση με τα κύρια ανιόντα του εξωκυτταρίου χώρου που είναι το Cl^- και τα HCO_3^-. Αυτά είναι τα ιόντα που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του χάσματος ανιόντων. Έτσι εξαιτίας της συσχέτισης αυτής η συγκέντρωση των HCO_3^-, άρα η ύπαρξη μεταβολικής διαταραχής, έχει άμεση σχέση με τον λόγο Na^+/Cl^-. Ο λόγος αυτός είναι 1,33±0,3. Λόγος Na^+/Cl^->1,4 υποδηλώνει μεταβολική αλκάλωση ή αντιρρόπηση αναπνευστικής οξέωσης, ενώ λόγος Na^+/Cl^-<1,27 υποδηλώνει υπερχλωραιμική ΜΟ ή αντιρρόπηση αναπνευστικής αλκάλωσης. Επίσης ο λόγος αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη μικτής οξεοβασικής διαταραχής[5].

3. Κάλιο (K^+)

Το K^+ είναι ο κύριος ηλεκτρολύτης του ενδοκυττάριου υγρού. Ένας από τους κυριότερους παράγοντες που ρυθμίζουν την κατανομή του K^+ στον ενδο-εξωκυττάριο χώρο, είναι η ΟΒ ισορροπία. Ουσιαστικά δεν γίνεται συ-

ζήτηση για διαταραχές του K^+ χωρίς συνυπολογισμό της ΟΒ ισορροπίας. Το χαμηλό pH του εξωκυτταρίου χώρου μειώνει τη δραστηριότητα του αντιμεταφορέα Na^+-H^+. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na^+, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μείωση της δραστηριότητας της Na^+-K^+-ATPάσης. Αυτό έχει ως συνέπεια τη μείωση της ενεργητικής εισόδου K^+ στα κύτταρα και τη διατήρηση της παθητικής εξόδου. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αύξηση του εξωκυττάριου K^+ και μείωση του ενδοκυττάριου. Σε οξυαιμία, που οφείλεται κυρίως σε μεταβολική οξέωση παρατηρείται επιπλέον αναστολή της αποβολής K^+ από τα σωληναριακά κύτταρα. Τα αντίστροφα συμβαίνουν σε αλκαλιαιμία. Η αύξηση των επιπέδων των HCO_3^-, προκαλεί μείωση των επιπέδων του K^+ ορού (κατά 0,13 mEq/L για κάθε 1 mEq/L αύξησή τους), χωρίς να υπολογίζεται η συμμετοχή του αυξημένου pH σε αυτό[6].

	ΔpH	Μεταβολή K^+ (mEq/L)
Μεταβολική Οξέωση		
Ανόργανα οξέα	↓0,1	↑0,6-0,7
Οργανικά οξέα	↓0,1	↑0-0,1
Αναπνευστική οξέωση	↓0,1	↑0,1
Μεταβολική αλκάλωση	↑0,1	↓0,3
Αναπνευστική αλκάλωση	↑0,1	↓0,2

Η διαφορά στη μεταβολή του K^+ ορού μεταξύ της υπερχλωραιμικής οξέωσης και της οξέωσης από οργανικά οξέα έγκειται στο γεγονός ότι τα H^+ εισέρχονται στο κύτταρο χωρίς το Cl^- στην περίπτωση της υπερχλωραιμικής οξέωσης, ενώ μαζί με το οργανικό ανιόν στην άλλη περίπτωση. Έτσι, στην υπερχλωραιμική οξέωση παρατηρείται και σημαντική ηλεκτρική διαβάθμιση μεταξύ ενδοκυτταρίου και εξωκυτταρίου χώρου που ευνοεί την έξοδο K^+ από τα κύτταρα και την εντονότερη υπερκαλιαιμία.

Γενικά, η υπερκαλιαιμία συνδυάζεται με οξέωση και η υποκαλιαιμία με αλκάλωση. Η υποκαλιαιμία με την αλκάλωση πολύ συχνά οφείλονται στο ίδιο αίτιο (επαναρρόφηση $NaHCO_3$, έμετοι), αλλά και η υποκαλιαιμία προκαλεί αλκάλωση και η αλκάλωση υποκαλιαιμία. Η υποκαλιαιμική μεταβολική αλκάλωση είναι συνήθης επιπλοκή της διουρητικής θεραπείας ασθενών με οιδηματικές καταστάσεις (κίρρωση ήπατος, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο) και είναι σπάνια σε μη οιδηματικούς ασθενείς. Αλλά

και η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση συνοδεύεται συχνά από υποκαλιαιμία. Η μείωση του K^+ στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων οδηγεί σε αύξηση της δραστικότητας του αντιμεταφορέα Na^+-H^+ στο εγγύς και της H^+-K^+-ATPάσης στον άπω νεφρώνα που αυξάνουν την «επαναρρόφηση» των HCO_3^- και αυξάνει επίσης και την αμμωνιογένεση στο εγγύς, που οδηγεί σε περαιτέρω έκκριση οξέος[7]. Συμβαίνει επίσης και το αντίθετο. Σε περίσσεια K^+ μειώνεται και η αμμωνιογένεση στο εγγύς, αλλά και ο χειρισμός και η τελική έκκριση του αμμωνίου στον άπω νεφρώνα[8].

Αντίθετα η οξέωση μπορεί να συνδυάζεται με υπερκαλιαιμία, νορμοκαλιαιμία ή υποκαλιαιμία. Ο συνδυασμός μεταβολικής οξέωσης και υποκαλιαιμίας συνοδεύεται από μεγάλη μείωση του ολικού K^+ του οργανισμού με αυξημένο κίνδυνο την εμφάνιση απειλητικής για τη ζωή υποκαλιαιμίας κατά τη θεραπευτική διόρθωση της οξέωσης. Τυπικά οι οξεώσεις που συνδέονται με υποκαλιαιμία οφείλονται σε απώλειες υγρών από τον κατώτερο γαστρεντερικό σωλήνα (χολώδεις έμετοι, διάρροιες, καθαρτικά), σε νεφροσωληναριακές οξεώσεις τύπου I και II, σε ουρητηροσιγμοειδοστομία ή σε νεφροπάθειες με απώλεια άλατος (salt-wasting nephropathies).

Δεδομένου ότι η υποκαλιαιμία σχετίζεται συχνά με μεταβολική αλκάλωση και σε αρκετές περιπτώσεις με μεταβολική οξέωση, η ύπαρξη υποκαλιαιμίας σε ασθενείς με φυσιολογικά pH, PCO_2 και HCO_3^- θα πρέπει να θέτει την υπόνοια μικτής ΟΒ διαταραχής, μεταβολικής αλκάλωσης και μεταβολικής οξέωσης.

4. Ασβέστιο (Ca^{2+})

Το 99% του Ca^{2+} του οργανισμού είναι στα οστά, το 0,5% στα δόντια και το άλλο 0,5% στον εξωκυττάριο χώρο και λιγότερο στον ενδοκυττάριο. Στον ορό είναι συνδεμένο κατά 45% με λευκώματα και κυρίως με λευκωματίνη (75-90%), 10% είναι συνδεμένο με ανιόντα και το υπόλοιπο 45% είναι ιονισμένο. Η μεταβολή του pH μεταβάλλει τη σύνδεση του Ca^{2+} με τα λευκώματα, αλλά και με τα ανιόντα. Έτσι η αλκάλωση αυξάνει τη σύνδεση του ελεύθερου-ιονισμένου Ca^{2+}, ενώ η οξέωση έχει τα αντίθετα αποτελέσματα (μεταβολή του Ca^{2+} κατά 0,16 mg/dl για κάθε 0,1 μεταβολή του pH). Αυτό αποκτά ιδιαίτερη κλινική σημασία κατά τη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης (λ.χ. της ΧΝΑ) σε ασθενείς με υπασβεστιαιμία. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίσουν τετανία ή και σπασμούς από την έντονη μείωση του

ιοντισμένου Ca^{2+}. Η οξέωση μειώνει τη δραστικότητα της 1α-υδροξυλάσης, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής της 1,25-διϋδροξυ-βιταμίνης D_3. Η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση οδηγεί σε αντίσταση στη δράση της PTH στο νεφρικό σωληνάριο, σε υπερφωσφαταιμία και υπασβεστιαιμία[8]. Το φωσφορικό ασβέστιο των οστών αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ρυθμιστικά διαλύματα σε χρόνια οξέωση και η απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων Ca^{2+} οδηγεί σε υπερασβεστιουρία, αρνητικό ισοζύγιο Ca, ραχίτιδα και οστεομαλακία (ΝΣΟ τύπου I και II)[10].

Σε ασθενείς με υπερασβεστιαιμία, εξαιτίας πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, διαπιστώνεται υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, εξαιτίας απώλειας HCO_3^- από τα ούρα, που προκαλεί η PTH[11]. Αντίθετα η υπερασβεστιαιμία των κακοήθων νόσων συνοδεύεται από αγνώστου παθογένειας, μεταβολική αλκάλωση και υποχλωραιμία[12], όπως και του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεος. Γενικώς η υπερασβεστιαιμία επιτείνει την οξινοποίηση των ούρων[10]. Υπασβεστιαιμία εμφανίζουν κάποιοι ασθενείς με ΝΣΟ τύπου I.

5. Μαγνήσιο (Mg^{2+})

Το Mg^{2+} αποτελεί το 4ο σε σειρά κατιόν του οργανισμού και το 2ο στον ενδοκυττάριο χώρο. Το 99% του Mg^{2+} βρίσκεται ενδοκυττάρια. Γενικά ακολουθεί τις κινήσεις του K^+, αλλά στον ενδοκυττάριο χώρο είναι συνδεμένο με διάφορα λευκώματα και ανιόντα που δυσχεραίνει τη μετακίνησή του, σε αντίθεση με το K^+. Η μεταβολική οξέωση αυξάνει τη νεφρική αποβολή του Mg^{2+}, ενώ η μεταβολική αλκάλωση τη μειώνει.

Η υπομαγνησιαιμία συνδέεται γενικά με υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Για τη διόρθωση της υποκαλιαιμικής μεταβολικής αλκάλωσης, επιβάλλεται πρωτίστως η αντιμετώπιση της υπομαγνησιαιμίας[13]. Αυτό συμβαίνει επειδή η χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση Mg^{2+} στα βασικά κύτταρα του άπω νεφρώνα[14] αλλά και η υπομαγνησιαιμία[15] οδηγούν σε αύξηση της δραστηριότητας των καναλιών K^+ ROMK στον άπω νεφρώνα και σε αύξηση της εξόδου K^+ από τα κύτταρα αυτά. Στα σύνδρομα Barrter, Gitleman και γάλακτος-αλκάλεος εμφανίζεται υπομαγνησιαιμία, υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση, ενώ υπομαγνησιαιμία με μεταβολική οξέωση εμφανίζεται στις ΝΣΟ I και II εξαιτίας της υπερασβεστιουρίας. Η υπερμαγνησιαιμία συνοδεύει συχνά την μεταβολική οξέωση των ασθενών με ΧΝΑ.

6. Χλώριο (Cl^-)

Το Cl^- είναι το κυριότερο ανιόν του εξωκυτταρίου χώρου. Οι μεταβολές στη συγκέντρωσή του έχουν άμεση συσχέτιση με τις μεταβολές στη συγκέντρωση των HCO_3^- (εξαιτίας της ηλεκτρικής ουδετερότητας των υδατικών διαλυμάτων) και επομένως έχουν άμεση σχέση με την ΟΒ ισορροπία. Έτσι, εκτός από την περίπτωση που προστίθεται ένα οργανικό οξύ-ανιόν, η υπερχλωραιμία είναι ισοδύναμη της οξέωσης και η υποχλωραιμία είναι ισοδύναμη της αλκάλωσης[16]. Επειδή η συγκέντρωση του Cl^- έχει σχέση και με τον εξωκυττάριο όγκο για την καλύτερη προσέγγιση της ΟΒ ισορροπίας, χρησιμοποιείται ο λόγος Na^+/Cl^-. Έτσι, $Na^+/Cl^->1,4$ υποδηλώνει μεταβολική αλκάλωση και $Na^+/Cl^-<1,27$ υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, είτε πρόκειται για πρωτοπαθή ή για αντιρροπιστική μεταβολική διαταραχή της ΟΒ ισορροπίας.

Η μέτρηση του Cl^- του ορού είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της ΟΒ ισορροπίας (προσδιορισμός του χάσματος ανιόντων). Η μέτρηση του Cl^- των ούρων χρησιμεύει για τον προσδιορισμό του χάσματος ανιόντων των ούρων σε περιπτώσεις διαφορικής διάγνωσης υπερχλωραιμικών μεταβολικών οξεώσεων και για τη διαφορική διάγνωση της νεφρικής ή όχι αιτιολογίας της μεταβολικής αλκάλωσης[2].

7. Φώσφορος (PO_4^{3-})

Ο PO_4^{3-} αποτελεί το 1% περίπου του σωματικού βάρους. Ως ασθενές ανιόν (κυρίως ενδοκυττάριο) αποτελεί ένα από τα σημαντικά ρυθμιστικά συστήματα της ΟΒ ισορροπίας. Αποτελεί επίσης μηχανισμό νεφρικής αποβολής H^+ με τη μορφή τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Είναι φανερό ότι η εμπλοκή του στην ΟΒ ισορροπία και οι αλληλεπιδράσεις είναι σημαντικές. Γενικά η οξέωση συνδέεται με υπερφωσφαταιμία και η αλκάλωση με υποφωσφαταιμία. Ο συνηθέστερος συνδυασμός μεταβολικής οξέωσης με υπερφωσφαταιμία είναι η ΧΝΑ.

Η οξεία αναπνευστική οξέωση συνδέεται με υπερφωσφαταιμία και φωσφατουρία, ενώ η χρόνια μόνο με φωσφατουρία[17]. Η μεταβολική οξέωση προκαλεί σημαντική φωσφατουρία όπως επίσης και η οξεία μεταβολική αλκάλωση, ενώ η χρόνια μεταβολική αλκάλωση ελαττώνει την αποβολή PO_4^{3-}[(18)]. Στη μεταβολική οξέωση, παρότι ο PO_4^{3-} στον ορό μπορεί να είναι

φυσιολογικός, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής διόρθωσης της οξέωσης, μπορεί να παρουσιαστεί σημαντική υποφωσφαταιμία, εξαιτίας μετακίνησής του ενδοκυττάρια[19].

Η αναπνευστική αλκάλωση συνοδεύεται από σοβαρή υποφωσφαταιμία (PO_4^{3-} μέχρι και 0,3 mg/dl), ενώ αντίθετα η μεταβολική αλκάλωση δεν προκαλεί σημαντική υποφωσφαταιμία (PO_4^{3-}=3-3,5 mg/dl). Αυτή οφείλεται στην επιτάχυνση της γλυκόλυσης από το μειωμένο CO_2 και της επακόλουθης εισόδου του PO_4^{3-} στα κύτταρα για να χρησιμοποιηθεί για τον μεταβολισμό της γλυκόζης[20]. Η γαλακτική οξέωση και πολύ λιγότερο η διαβητική κετοξέωση οδηγούν σε υπερφωσφαταιμία, η οποία είναι αποτέλεσμα ανακατανομής[20,22].

Η χρόνια υποφωσφαταιμία μειώνει την επαναρρόφηση HCO_3^-, την παραγωγή NH_4^+ και την αποβολή H^+ διαμέσου τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Έτσι τείνει να οδηγήσει σε χρόνια μεταβολική οξέωση, η οποία εμφανίζεται μόνο όταν εξαντληθεί η αλκαλική παρακαταθήκη του σκελετού[23].

8. Χάσμα ανιόντων (ΧΑ)

Ο υπολογισμός του ΧΑ είναι απαραίτητος για την εκτίμηση της ΟΒ ισορροπίας. Το ΧΑ υπολογίζεται από τον τύπο ΧΑ = $Na^+ - Cl^- - HCO_3^-$. Εξάγεται από την απλοποίηση της αρχής ότι όλα τα κατιόντα του πλάσματος ισούνται με τα ανιόντα. Δηλαδή από τον τύπο:

$Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}$ + Λευκώματα$^+$ = $Cl^- + HCO_3^-$ + Λευκώματα$^-$ + $PO_4^{3-} + SO_4^{2-}$ + Οργανικά οξέα$^-$

Είναι κατανοητό ότι η αλλαγή της συγκέντρωσης των άλλων ηλεκτρολυτών (εκτός Na^+ και Cl^- που χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό του ΧΑ) επηρεάζει το ΧΑ.

Στη συνέχεια θα παρατεθούν οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το ΧΑ[24].

Μείωση του ΧΑ

- Λάθος εργαστηρίου (είναι η συνηθέστερη αιτία και συνήθως πρόκειται για υποεκτίμηση του Na^+ εξαιτίας υπερνατριαιμίας ή υπερτριγλυκεριδαιμίας[25] και υπερεκτίμηση του Cl^- λόγω υπερτριγλυκεριδαιμίας[26])

- Υπολευκωματιναιμία (η 2η συνηθέστερη αιτία, για την οποία έχει υπολογιστεί ότι για κάθε 1 g/dl μεταβολή της λευκωματίνης το ΧΑ μεταβάλλεται ανάλογα κατά 2,3 mEq/L[27])

- Μονοκλωνική IgG γαμμαπάθεια (έχει υπολογιστεί ότι για κάθε 1 gr/dl μεταβολή της γ-σφαιρίνης το ΧΑ μεταβάλλεται ανάλογα κατά 0,7 mEq/L[28])

- Πολυκλωνική γαμμαπάθεια (;εχει παρατηρηθεί μείωση περίπου στο μισό του ΧΑ[29])

- Δηλητηρίαση από βρωμιούχο άλας (υπάρχει σε φάρμακα και σε φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και προκαλεί μείωση του ΧΑ διαμέσου αύξησης της μέτρησης του Cl^- κατά 3 mEq/L για κάθε αύξησή του κατά 1 mEq/L[30])

- Τοξικότητα από λίθιο (συνήθως όταν τα επίπεδα του λιθίου είναι > 4 mEq/L[31])

- Υπερασβεστιαιμία (συνήθως όταν οφείλεται σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και όχι σε κακοήθειες[32])

- Υπερμαγνησιαιμία (δεν έχει αποδειχθεί)

- Δηλητηρίαση από ιωδιούχο άλας (πολύ σπάνια)

Αύξηση του ΧΑ

- Οξέωση από αύξηση οργανικών οξέων

- Λάθος εργαστηρίου

- Σοβαρή υπογκαιμία (υπερλευκωματιναιμία)

- Μεταβολική αλκάλωση (αύξηση μέχρι 4-6 mEq/L[33] και οφείλεται κυρίως στη μεταβολή του φορτίου των λευκωμάτων εξαιτίας της μεγάλης αύξησης του pH. Αύξηση κατά 0,15 mEq/L για κάθε 0,1 μεταβολή του pH)

- Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση (αγνώστου αιτιολογίας αύξηση 3 mEq/L για κάθε 20 mmHg πτώση της $PaCO_2$[34])

- Σημαντική υπερφωσφαταιμία (οφείλεται εν μέρει στην αύξηση των φωσφορικών του ορού αλλά και στην μεταβολή του ιοντισμού της λευκωματίνης[35])

- Μονοκλωνική IgA γαμμαπάθεια (είναι ανιόν και δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά το ΧΑ[36]).

9. Βιβλιογραφία

1. Stewart PA: Modern quantitative acid–base chemistry. Can J Physiol Pharmacol 1983, 61: 1444-1461.

2. Μαυροματίδης Κ. Οξεοβασική ισορροπία. Στο: «Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας» του Μαυροματίδη Κ. Θεσ/νίκη: University studio press; 2006: 425-469.

3. Preisig PA, Rector FC Jr. Role of Na^+-H^+ antiport in rat proximal tubule NaCl absorption. Am J Physiol 1988; 255: F461-F465.

4. Bobulescu IA, Moe OW. Na^+/H^+ exchangers in renal regulation of acid-base balance. Semin Nephrol 2006; 26(5): 334-344.

5. Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. Diabetes Res Clin Pract 1996; 34(1): 23-27.

6. Krapf R. Acid-base and potassium homeostasis. Nephrol Dial Transplant 1995; 10(9): 1537-1539.

7. Laski ME, Sabatini S. Metabolic alkalosis, bedside and bench. Semin Nephrol 2006; 26(6): 404-421.

8. Karet EF. Mechanisms in Hyperkalemic Renal Tubular Acidosis. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 251-254.

9. Krapf R, Jaeger P, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. Kidney Int 1992; 42(3): 727-734.

10. Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. Am J Physiol Renal Physiol 2003; 285(5): F811-F832.

11. Stim JA, Bernardo AA, Arruda JA. The role of parathyroid hormone and vitamin D in acid excretion and extrarenal buffer mobilization. Miner Electrolyte Metab 1994; 20(1-2): 60-71.

12. Ikeda K, Ogata E. Humoral hypercalcemia of malignancy: some enigmas on the clinical features. J Cell Biochem 1995; 57(3): 384-391.

13. Rodan AR, Cheng CJ, Huang CL. Recent advances in distal tubular potassium handling. Am J Physiol Renal Physiol 2011; 300(4): F821-F827.

14. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2649-2652.

15. Yang L, Frindt G, Palmer LG. Magnesium modulates ROMK channelmediated potassium secretion. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 2109-2116.

16. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. Crit Care 2010; 14(4): 226.

17. Oster JR, Alpert HC, Vaamonde CA. Effect of acid-base status on plasma phosphorus response to lactate. Can J Physiol Pharmacol 1984; 62(8): 939-942.

18. Steele TH, Challoner-Hue L, Gottstein JH, Stromberg BA, Underwood JL. Acid-base maneuvers and phosphate transport in the isolated rat kidney. Pflugers Arch 1981; 392(2): 178-182. Abstract.

19. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. Am J Med 1985; 79(5): 571.

20. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. QJM 2010; 103(7): 449-459.

21. O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE. Hyperphosphatemia in lactic acidosis. N Engl J Med 1977; 297(13): 707.

22. Sternbach GL, Varon J. Severe hyperphosphatemia associated with hemorrhagic shock. Am J Emerg Med 1992; 10(4): 331.

23. Emmett M, Seldin DW. Disturbances in acid-base balance during hypophosphatemia and phosphate depletion. Adv Exp Med Biol 1978; 103: 313-325.

24. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2(1): 162-174.

25. Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. Kidney Int 1985; 27(2): 472-483.

26. Jurado RL, del Rio C, Nassar G, Navarette J, Pimentel JL Jr. Low anion gap. South Med J 1998; 91(7): 624-629.

27. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V. Anion gap and hypoalbuminemia. Crit Care Med 1998; 26(11): 1807-1810.

28. Nanji AA, Halstead AC. Changes in serum anion gap and sodium level in monoclonal gammopathies. Can Med Assoc J 1982; 127(1): 32-35.

29. Qujeq D, Mohiti J. Decreased anion gap in polyclonal hypergammaglobulinemia. Clin Biochem 2002; 35: 73-75.

30. Elin RJ, Robertson EA, Johnson E. Bromide interferes with determination of chloride by each of 4 methods. Clin Chem 1981; 27: 778-779.

31. Kelleher SP, Raciti A, Arbeit LA. Reduced or absent serum anion gap as a marker of severe lithium carbonate intoxication. Arch Intern Med 1986; 146: 1839-1840.

32. Oster JR, Gutierrez R, Schlessinger FB, Taylor A, Federman DG, Vaamonde CA. Effect of hypercalcemia on the anion gap. Nephron 1990; 55: 164-169. Abstract.

33. Madias NE, Ayus JC, Adrogue HJ. Increased anion gap in metabolic alkalosis: Role of plasma-protein equivalency. N Engl J Med 1979; 300: 1421-1423.

34. Gennari FJ, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. J Clin Invest 1972; 51: 1722-1730.

35. Kirschbaum B. The acidosis of exogenous phosphate intoxication. Arch Intern Med 1998; 158: 405-408.

36. De Troyer A, Stolarczyk A, Zegersdebeyl D, Stryckmans P. Value of anion-gap determination in multiple myeloma. N Engl J Med 1977; 296: 858-860.

Ερωτήσεις

1. Οποιοδήποτε ερέθισμα οδηγεί σε κατακράτηση Na^+, τείνει να οδηγήσει σε:

α) Μεταβολική οξέωση;
β) Μεταβολική αλκάλωση;
γ) Αναπνευστική οξέωση;
δ) Αναπνευστική αλκάλωση;

2. Τι ισχύει από τα παρακάτω:

α) Η οξέωση οδηγεί σε υπερκαλιαιμία;
β) Η υπερκαλιαιμία οδηγεί σε οξέωση;
γ) Η αλκάλωση οδηγεί σε υποκαλιαιμία;
δ) Όλα τα παραπάνω ισχύουν;
δ) Τίποτα από τα παραπάνω δεν ισχύει;

3. Η διόρθωση της οξέωσης οδηγεί σε:

α) Αύξηση του ολικού ασβεστίου;
β) Αύξηση του ιοντισμένου ασβεστίου;
γ) Μείωση του ολικού ασβεστίου;
δ) Μείωση του ιοντισμένου ασβεστίου;

4. Τι ισχύει από τα παρακάτω:

α) Η διόρθωση της μεταβολικής αλκάλωσης είναι το πρώτο μέλημα για τη διόρθωση της υπομαγνησιαιμικής, υποκαλιαιμικής, αλκάλωσης;

β) Η υποχλωραιμία σχετίζεται με μεταβολική αλκάλωση κυρίως στην περίπτωση που υπάρχει και σημαντική υπονατριαιμία;
γ) Τα φωσφορικά συμμετέχουν στην έκκριση οξέος από τους νεφρούς διαμέσου τιτλοποιήσιμης οξύτητας;
δ) Η μεταβολική αλκάλωση δεν αυξάνει ποτέ το χάσμα ανιόντων;

5. Μείωση του χάσματος ανιόντων μπορεί να προκληθεί από:
α) Υπολευκωματιναιμία;
β) Πολλαπλό μυέλωμα;
γ) Τοξικότητα από λίθιο;
δ) Υπερασβεστιαιμία;
ε) Όλα τα παραπάνω;
στ) Κανένα από τα παραπάνω;

Απαντήσεις

1. β
2. δ
3. δ
4. γ
5. ε

Ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές στην κύηση

Μαυροματίδης Κων/ντίνος
Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος Κομοτηνής

Κύρια σημεία

- Η διαβητική κετοξέωση διαπιστώνεται βασικά στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης και είναι σπάνια επιπλοκή των διαβητικών

- Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης είναι μία σοβαρή επιπλοκή και συνήθως συμβαίνει κατά το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης

- Στο οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης η κατάλληλη θεραπεία περιλαμβάνει την άμεση αφαίρεση του κυήματος (καισαρική) και υποστήριξη της εγκύου

- Στην κύηση ο κατά λεπτό αερισμός αυξάνεται εξαιτίας της προγεστερόνης που δρα ως διεγέρτης του αναπνευστικού, με αποτέλεσμα να μειώνεται η $PaCO_2$

- Στην κύηση ο ουδός της δίψας και της έκκρισης ADH μειώνεται κατά 10 mOsmol/L, με αποτέλεσμα την ήπια υπονατριαιμία (Na^+ ορού κατώτερο κατά 5 mEq/L) και πτώση της ωσμωτικής πίεσης (ΩΠ) πλάσματος κατά 5-10 mOsmol/L

- Η υπονατριαιμία της κύησης μπορεί να είναι θανατηφόρος

- Η δηλητηρίαση με H_2O κατά τον τοκετό είναι ασυνήθης, αλλά όχι σπάνια, αποτελεί ιατρογενή υπερφόρτωση με H_2O και οφείλεται στην παρατεταμένη χορήγηση ωκυτοκίνης ή σε ψυχιατρικές διαταραχές

- Κατά τον τοκετό οι μη ωσμωτικοί παράγοντες που αυξάνουν την έκκριση της ADH, είναι ο πόνος, ο φόβος, η άσκηση, το stress και φάρμακα που χορηγούνται όπως η πεθιδίνη ή η μορφίνη, ωστόσο η υπογκαιμία είναι ο ισχυρότερος διεγέρτης έκκρισης ADH

- Οι συνέπειες της υπονατριαιμίας για τη μητέρα και το έμβρυο ίσως είναι πολύ σοβαρές, αφού έχουν ανακοινωθεί και θάνατοι

- Οι ανάγκες σε νερό για τις περισσότερες κυοφορούσες γυναίκες είναι περίπου 50 ml/ώρα (1200 ml/24ωρο)

- Η υποκαλιαιμία σπάνια επιπλέκει την κύηση

- Η συχνότερη αιτία υπασβεστιαιμίας κατά την κύηση είναι ο δευτεροπαθής υποπαραθυρεοειδισμός

- Η υπερασβεστιαιμία στην κύηση είναι γενικά ήπια και ασυμπτωματική και συνήθως διαπιστώνεται τυχαία σε εξετάσεις ρουτίνας

- Η πρωτεΐνη που σχετίζεται με την PTH παράγεται από διάφορους όγκους (δέρματος, πλακούντα, κυοφορούσας μήτρας, γαλακτοφόρου μαζικού αδένα) και σχετίζεται με υπερασβεστιαιμία

- Η εγκυμοσύνη είναι κατάσταση που σχετίζεται με υπομαγνησιαιμία, γεγονός που συμβαίνει συχνότερα σε διαβητικές, σε γυναίκες με ΧΝΝ, υποπαραθυρεοειδισμό και σε αλκοολικές

- Η υπομαγνησιαιμία στην κύηση σχετίζεται με την εμφάνιση προεκλαμψίας, εξαιτίας αυξημένης δραστηριότητας των λείων μυϊκών ινών των αγγείων

1. Μεταβολική οξέωση

1.1. Διαβητική κετοξέωση

Η διαβητική κετοξέωση διαπιστώνεται βασικά στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης και είναι σπάνια επιπλοκή των διαβητικών (η συχνότητά της κυμαίνεται περίπου από 2-8%)[1-4]. Αν και διαπιστώνεται συχνότερα στο διαβήτη τύπου 1 (ινσουλινο-εξαρτώμενος), έχει διαπιστωθεί και στο διαβήτη τύπου 2, αλλά και στο διαβήτη της κύησης, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται κορτικοειδή ή β_2-διεγέρτες[5,6]. Διαπιστώνεται στο 1,73% των εγκύων με ινσουλινο-εξαρτώμενο διαβήτη[2] και είναι ιδιαίτερα σπάνια επιπλοκή σε διαβήτη της κύησης[5,7], ο οποίος είναι συχνή επιπλοκή της κύησης[5]. Η συχνότητα εξάλλου της διαβητικής κετοξέωσης σε εγκύους με διαβήτη τύπου 1 και 2 έχει αναφερθεί σε ποσοστό 9,3% σε μία 20ετή ανασκόπηση από ένα κέντρο[8], ενώ κετοξέωση έχει αναφερθεί και σε γυναίκες που δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό διαγνωσμένου διαβήτη[7,9].

Παθογένεια: Οι παράγοντες που ευθύνονται για την κετοξέωση της κύησης περιλαμβάνουν: α) *Τους ανταγωνιστές της ινσουλίνης*: Η κύηση αποτελεί κατάσταση με ινσουλινική αντίσταση, αφού η ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώνεται κατά 56% την 36η εβδομάδα της κύησης[10]. Η παραγωγή ανταγωνιστών της ινσουλίνης όπως το γαλακτογόνο του πλακούντα, η προλακτίνη και η κορτιζόλη συμβάλλουν σ' αυτό[11]. Για το λόγο αυτό η ινσουλίνη που απαιτείται αυξάνει με την πρόοδο της κύησης (γι' αυτό και η κετοξέωση είναι συχνότερη όσο προχωρά η κύηση). Ακόμη η φυσιολογική αύξηση των επιπέδων της προγεστερόνης στην κύηση συμβάλλει στην αύξηση της απορρόφησης των υδατανθράκων από το έντερο, με αποτέλεσμα να ωθείται η έγκυος σε υπεργλυκαιμία. β) *Μείωση της ρυθμιστικής ικανότητας*: Η κύηση συνοδεύεται από αναπνευστική αλκάλωση, η οποία αντιρροπείται από αυξημένη νεφρική αποβολή HCO_3^- (διττανθρακουρία). Έτσι υπό τις συνθήκες της κύησης τα HCO_3^- είναι κατώτερα περίπου κατά

4 mEq/L. γ) Επίσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διάφορες καταστάσεις όπως *λοιμώξεις* (ιδιαίτερα του νεφρού), *θεραπεία με β-διεγέρτες* και η ίδια η *διαδικασία του τοκετού* μπορεί να αυξήσουν την ενδογενή παραγωγή κατεχολαμινών, που συμβάλλουν όπως είναι γνωστό στην έναρξη της διαβητικής κετοξέωσης[12]. δ) Τέλος η *χρήση κορτικοειδών* σε πρόωρο τοκετό (κύηση<34 εβδομάδων) που δίδονται για επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων του εμβρύου, μπορεί να αυξήσει δραματικά την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Παρομοίως και η χρήση – διεγερτών για αντιμετώπιση της πρόωρης σύσπασης της μήτρας μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπεργλυκαιμία και κετοξέωση.

Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση κετοξέωσης είναι η μη συμμόρφωση με τις οδηγίες (δίαιτα, αγωγή), η βλάβη της αντλίας ινσουλίνης και η μη διαγνωσμένη κύηση (άγνωστη έως τη στιγμή του επεισοδίου). Η τελευταία αυτή αιτία ευθύνεται για το 30% των διαβητικών κετοξεώσεων[13].

Κλινική εικόνα: Η διαβητική κετοξέωση στις εγκύους εμφανίζεται όπως και στις μη εγκύους διαβητικές γυναίκες. Αποτελεί μία επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), αφού τόσο η μητέρα, όσο και το έμβρυο έχουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα[14]. Η λοίμωξη μπορεί να μην είναι έκδηλη. Εργαστηριακά διαπιστώνεται οξυαιμία, υπεργλυκαιμία, αύξηση του χάσματος των ανιόντων, κετονουρία και επίπεδα γλυκόζης ελαφρά αυξημένα (<220 mg/dl)[15,16].

Επιπλοκές – Πρόγνωση: Η ακριβής επίπτωση της κετοξέωσης στο έμβρυο δεν είναι γνωστή, αν και διαταραχές του καρδιακού ρυθμού σ' αυτό έχουν ανακοινωθεί[17]. Ακόμη η διαβητική κετοξέωση της μητέρας μ' έναν αριθμό παραγόντων επηρεάζει το έμβρυο, όπως διαμέσου της υπογκαιμίας που συνοδεύει την κετοξέωση, αλλά και των υψηλών επιπέδων κατεχολαμινών, οι οποίες από κοινού με την υπογκαιμία επηρεάζουν τη ροή αίματος σ' αυτό[18].

Σε μη εγκυμονούσες με διαβήτη τύπου 1 η κετοξέωση έχει κατά μέσο όρο θνητότητα 5-10%[19].

Θεραπεία: Η θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης είναι επείγουσα κατάσταση. Απαιτεί επιθετική αποκατάσταση του ελλείμματος των υγρών, ινσουλίνη και προσεκτικό έλεγχο και διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Το αρχικό έλλειμμα του ύδατος είναι μεγαλύτερο από αυτό των

μη εγκύων με κετοξέωση. Επειδή δε τα επίπεδα της γλυκόζης είναι γενικά χαμηλά, απαιτείται από την έναρξη χορήγησης της ινσουλίνης παράλληλη χορήγηση και διαλύματος γλυκόζης.

1.2. Κετοξέωση της πείνας

Οι έμετοι είναι όπως αναφέρθηκε συχνοί στην αρχή της εγκυμοσύνης, γεγονός που οδηγεί σε κετοξέωση της πείνας (ασιτίας). Εξάλλου και η παρατεταμένη ασιτία, ειδικά στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης ευθύνεται για κετοξέωση, διότι τότε το κύημα και ο πλακούντας χρειάζονται μεγάλες ποσότητες γλυκόζης, την οποία χρησιμοποιούν ως κύρια πηγή ενέργειας, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της γλυκόζης της μητέρας[20,21].

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η κετοξέωση της πείνας εμφανίζεται σε <16 ώρες στην κύηση, ενώ σε μη εγκυμονούσες η πείνα συνοδεύεται από κετοξέωση μετά από 24 ώρες στέρησης τροφής.

1.3. Οξύ λιπώδες ήπαρ (γαλακτική οξέωση)

Το οξύ λιπώδες ήπαρ είναι μία σοβαρή επιπλοκή και συνήθως συμβαίνει κατά το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης (συνήθως στο τρίτο 3μηνο). Είναι σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρος, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο. Η αιτιολογία του είναι άγνωστη, όμως σχετίζεται με διαταραχή του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων στο έμβρυο. Εμφανίζεται συχνότερα σε πρωτοτόκους και υπάρχει συσχέτιση με την παχυσαρκία, τις πολλαπλές εγκυμοσύνες και τα άρρενα έμβρυα (σχέση 3:1). Η συχνότητά του κυμαίνεται από 1/7.000-1/15.000 κυήσεις[22].

Διάγνωση: Η διάγνωση συνήθως καθυστερεί να τεθεί. Τα συνηθέστερα συμπτώματα είναι η ναυτία (75%), ο πόνος στην κοιλιά, ειδικά στο δεξιό άνω τεταρτημόριο (50%), η αδιαθεσία, ο κεφαλόπονος, η εξάντληση και η σύγχυση. Υπάρχει ανορεξία, ίκτερος και πιθανά ασκίτης. Η νεφρική λειτουργία μπορεί να επιδεινωθεί (υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια στο 60% των περιπτώσεων), πολυουρία και χαρακτηριστικά άποιου διαβήτη. Εργαστηριακά διαπιστώνεται μέτρια αύξηση των τρανσαμινασών, της άμεσης χολερυθρίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης, σοβαρή υπογλυκαιμία (στο 53% των περιπτώσεων), διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη), υπερουριχαιμία, υπογλυκαιμία (εξαιτίας διαταραχής

της νεογλυκογένεσης από το πάσχον ήπαρ) και μεταβολική οξέωση (γαλακτική, εξαιτίας μη μεταβολισμού του γαλακτικού από το ηπατοκύτταρο που ανεπαρκεί)[23,24]. Το χάσμα των ανιόντων είναι αυξημένο, τόσο λόγω του γαλακτικού, όσο και εξαιτίας της υπολευκωματιναιμίας.

Παθογένεια: Είναι άγνωστη, όμως φαίνεται να συνδέεται με μία διαταραχή της οξείδωσης των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια του εμβρύου (υπάρχει ένδεια της 3-υδροξυ-ακυλο-συνένζυμο δεϋδρογενάσης, που είναι ένα από τα 4 υπεύθυνα ένζυμα που ευθύνονται για τη διάσπαση των λιπαρών οξέων με μακρές αλύσους)[25,26]. Δηλαδή πρόκειται για μία διαταραχή της β-οξείδωσης. Η ένδεια του ενζύμου αυτού οδηγεί σε συσσώρευση των λιπαρών οξέων των μέσων και μακρών αλύσων που παράγονται από το έμβρυο και τον πλακούντα, στο ήπαρ (στο χώρο μεταξύ των ηπατοκυττάρων) της εγκύου, που οδηγεί σε ηπατική μικροκυψελιδική στεάτωση. Το φυσιολογικό ήπαρ περιέχει 5% περίπου λίπη, ενώ στις περιπτώσεις αυτές η ποσότητα αυτή φθάνει στα 13-19%[27]. Αυτή η συσσώρευση του λίπους οδηγεί σε διαταραχές της πήξης και υπογλυκαιμία, δευτεροπαθώς εξαιτίας της ηπατικής ανεπάρκειας[28,29]. Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό, υπολειπόμενο χαρακτήρα και οι μητέρες συχνά διαπιστώνονται ετεροζυγώτες στο επηρεασμένο γονίδιο[30]. Τα έμβρυα αυτά έχουν χαρακτηριστικά υπογλυκαιμία, μεταβολική οξέωση, ηπατική ανεπάρκεια και καρδιομυοπάθεια. Αυτή η μεταβολική οδός παράγει ενέργεια από τα λιπαρά οξέα για τον εγκέφαλο, την καρδιά, το ήπαρ και τους σκελετικούς μύες σε περιπτώσεις νηστείας (στέρησης τροφής), οπότε και οι αποθήκες γλυκογόνου εξαφανίζονται.

Πρόγνωση: Πριν το 1980 η μητρική και εμβρυική θνητότητα ήταν περίπου 85%[31] και η κύρια αιτία ήταν το εγκεφαλικό οίδημα, η αιμορραγία του γαστρεντερικού, η νεφρική ανεπάρκεια, η θρομβοπάθεια και η σήψη. Η θνητότητα σήμερα μειώθηκε <10%, εξαιτίας της καλύτερης αναγνώρισης της νόσου και της εφαρμογής της κατάλληλης θεραπείας.

Αντιμετώπιση: Η κατάλληλη θεραπεία περιλαμβάνει την άμεση αφαίρεση του κυήματος (καισαρική) και υποστήριξη της μητέρας. Καθυστέρηση του τοκετού μπορεί να έχει μη αναστρέψιμες συνέπειες στην έκβαση της μητέρας. Η επιθετική διόρθωση των διαταραχών της πήξης αποτελεί βασική προτεραιότητα της θεραπείας (οι ασθενείς έχουν χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης III, υπο-ινωδογοναιμία, παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης και παρατεταμένο ACT). Η υπογλυκαιμία πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά

και πριν τον τοκετό. Μπορεί να χρειαστούν μεγάλες ποσότητες γλυκόζης 50% ενδοφλέβια για να διορθωθεί η υπογλυκαιμία. Η χορήγηση διττανθρακικών για διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης αποτελεί αντικείμενο μεγάλης αντιπαράθεσης στη βιβλιογραφία. Ωστόσο η χορήγηση αυτή πρέπει να τονιστεί ότι μπορεί να επιδεινώσει την οξέωση εξαιτίας της μετατροπής των διττανθρακικών σε CO_2.

Περίπτωση ασθενούς: Γυναίκα 28 ετών μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ μετά από καισαρική που υπέστη. Είχε προηγηθεί διάγνωση «λιπώδους ήπατος της κύησης» προεγχειρητικά. Άρχισε συνεχής έγχυση μορφίνης (5 mg/ώρα) και λάμβανε O_2 με μάσκα. Συνέχιζε να λαμβάνει όλο το βράδυ το O_2 και τη μορφίνη και την επόμενη ημέρα ήταν νυσταλαία. Τα αέρια αίματος είχαν ως εξής:

pH	*7,16*
$PaCO_2$	*61,9 mmHg*
PaO_2	*115 mmHg*
HCO_3^-	*21,2 mEq/L*

Τι είχε η ασθενής;

***Απάντηση**: Το ιστορικό της δείχνει να είχε καταστολή τους αναπνευστικού κέντρου εξαιτίας των οπιοειδών. Η νύστα είναι ενδεικτική της τοξικότητας από οπιοειδή. Δεν υπήρχαν ενδείξεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) από το ιστορικό της. Ο υπεραερισμός είναι φυσιολογικός και αναμενόμενος στα προχωρημένα στάδια της κύησης και η $PaCO_2$ θα ανέμενε κανείς να ήταν γύρω στα 32 mmHg.*

Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης σχετίζεται με οξεοβασικές διαταραχές όταν είναι σοβαρό. Τα τυπικά συμπτώματα είναι κόπωση, ναυτία, έμετοι και πόνος στην άνω κοιλία (αρχίζει στο τρίτο 3μηνο).

Από το pH της ασθενούς φαίνεται να είχε οξυαιμία και προφανώς επρόκειτο για οξέωση, η οποία εξηγείται κυρίως από την αυξημένη $PaCO_2$. Ωστόσο ενώ θα έπρεπε να είχε αντιρροπιστικά και αυξημένα HCO_3^-, αυτά ήταν χαμηλά (προφανώς είχε και μεταβολική οξέωση). Δηλαδή επρόκειτο για μικτή οξέωση (αναπνευστική και μεταβολική), η πρώτη εξαιτίας των οπιοειδών και η δεύτερη ίσως από αυξημένα γαλακτικά (που διαπιστώνονται σε λιπώδες ήπαρ της κύησης), ωστόσο δεν υπήρχαν επίπεδα γαλακτικών μετρημένα και η διάγνωση αυτή θα ήταν επισφαλής, αν και δεν φαίνονταν κάποια άλλη αίτια για τη μεταβολική οξέωση.

1.4. Γαλακτική οξέωση από χορήγηση υδατανθράκων

Σε πολλές περιπτώσεις εγκύων τα γαλακτικά είναι ελαφρά αυξημένα κατά τη διαδικασία του τοκετού, προφανώς εξαιτίας της κοπιώδους προσπάθειας που διαπιστώνεται κατά τον τοκετό[32,33]. Γαλακτική οξέωση έχει ανακοινωθεί σε μητέρες και έμβρυα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση φρουκτόζης[34], αλλά και σορβιτόλης[35] κατά τη διάρκεια του τοκετού, εξαιτίας του ότι είχαν κετονουρία και κετοναιμία προφανώς εξαιτίας στέρησης τροφής (πείνας) και εμέτων. Αυτό συμβαίνει κατά την αντιμετώπιση της κετοξέωσης της εγκύου κατά τον τοκετό, οπότε χορηγούνται διαλύματα φρουκτόζης[34], τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα γαλακτικά της μητέρας και έτσι να επηρεάσουν και τα διττανθρακικά του εμβρύου, σε περιπτώσεις γυναικών που είναι σε κατάσταση shock και εμφανίζουν κακή ιστική παροχή αίματος. Ο υψηλός ρυθμός έγχυσης της φρουκτόζης ή της σορβιτόλης επιτείνει την αύξηση των γαλακτικών της μητέρας, αν και η φρουκτόζη και σε μικρότερο ρυθμό χορήγησης (0,5 gr/kgΒΣ/ώρα) προκαλεί υπεργαλακταιμία και μείωση των διττανθρακικών του πλάσματος[36]. Τελικά τα επίπεδα γαλακτικών της μητέρας επανέρχονται στα φυσιολογικά μετά από λίγες ώρες από την έγχυση του υδατάνθρακα (<3 ώρες), ενώ η υπεργαλακταιμία και γαλακτική οξέωση εμποδίζονται αν το διάλυμα χορηγείται διαλειπόντως και σε συνδυασμό με τακτικούς προσδιορισμούς των γαλακτικών του πλάσματος[35].

2. Μεταβολική αλκάλωση

2.1. Ναυτία και έμετοι

Η πλέον συχνή κλινική ενόχληση των εγκύων γυναικών είναι η ναυτία, που διαπιστώνεται στο 50-90% των περιπτώσεων, ενώ οι έμετοι που συνοδεύουν τη ναυτία αφορούν στο 25-55% των περιπτώσεων[37]. Υπερέμεση της εγκυμοσύνης (πάνω από 5 εμέτους την ημέρα), ωστόσο έχει το 0,3-2% των εγκύων γυναικών[38]. Ο συνδυασμός ναυτίας και εμέτων στην εγκυμοσύνη ονομάζεται «πρωινή νόσος ή αδιαθεσία». Οι έμετοι διαπιστώνονται το πρώτο 3μηνο της κύησης και υποχωρούν γύρω στην 20η εβδομάδα (κυρίως υπάρχουν μεταξύ 10ης και 15ης εβδομάδας, αφού το 50% των περιπτώσεων παύει να έχει εμέτους την 14η εβδομάδα της κύησης και το

90% την 22η εβδομάδα)[39]. Στο 20% περίπου των περιπτώσεων η ναυτία και οι έμετοι συνεχίζουν καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης[37]. Τονίζεται ότι η ναυτία και οι έμετοι συχνά αποτελούν πρώιμη εκδήλωση από την οποία γίνεται αντιληπτή η ύπαρξη της εγκυμοσύνης.

Όσον αφορά στην υπερέμεση της εγκυμοσύνης όταν οι έμετοι είναι πολλοί προκαλούν διάφορες διαταραχές, μεταξύ των οποίων σημαντική αφυδάτωση και μεταβολική αλκάλωση[40], η οποία όμως δεν διαπιστώνεται πάντοτε σε παρατεταμένους εμέτους.

Συνήθως αφορά στην πρώτη κύηση γυναίκας (ή γυναίκας με ιστορικό ναυτίας και εμέτων σε προηγούμενη εγκυμοσύνη), στη χρόνια υπέρταση ή ηπατική νόσο, στις νέες γυναίκες (ειδικά κάτω των 20 ετών), στα θήλεα ή δίδυμα έμβρυα, στις εγκύους χαμηλού μορφωτικού επιπέδου, στις παχύσαρκες και μη καπνίστριες έγκυες[41].

Μηχανισμοί: Η αιτιολογία της ναυτίας και των εμέτων της εγκυμοσύνης είναι άγνωστη. Μεταβολές στην κινητικότητα του στομάχου και του γαστρικού τόνου έχουν ενοχοποιηθεί, εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων της προγεστερόνης (είναι ισχυρός αναστολέας της σύσπασης του άντρου του στομάχου)[42]. Προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες κενώνουν το στομάχι τους βραδύτερα απ' ότι άνδρες ή μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, κάτι που υποδηλώνει ότι για τη διαφορά αυτή ευθύνεται κάποια ορμόνη[43].

Άλλες αιτίες για τις ναυτίες και τους εμέτους είναι και η καθυστερημένη μεταφορά διαμέσου του λεπτού εντέρου[44]. Παίζουν ρόλο ψυχολογικοί παράγοντες, αφού απαντάται συχνότερα σε γυναίκες με ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες ή σ' όσες έχουν αρνητικές σχέσεις με τις μητέρες τους[45].

Όσον αφορά στην υπερέμεση της εγκυμοσύνης θεωρήθηκε ότι ευθύνεται και η σεροτονίνη[46], ωστόσο άλλοι δεν διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης[47]. Έχουν επίσης ενοχοποιηθεί το ελικοβακτηρίδιο[48] και η θυροξίνη[49].

Πρόγνωση: Αν και οι απόψεις δεν είναι συγκλίνουσες, οι περισσότερες μελέτες θεωρούν ότι η ναυτία, οι έμετοι, αλλά και η υπερέμεση της εγκυμοσύνης δεν έχουν κακή πρόγνωση[37,50].

Αντιμετώπιση: Τα αντιεμετικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά την εγκυμοσύνη (επειδή υπάρχει πιθανότητα τοξικότητας για το έμβρυο). Η πυριδοξίνη (βιταμίνη B_6) μόνη μπορεί να είναι θεραπευτική και πιθανά ανακουφίζει από τα συμπτώματα[51].

Μπορεί να χρησιμοποιηθούν και εναλλακτικά μέσα θεραπείας όπως

τζίντζερ, βατόμουρα, δυόσμος και μέντα (όλα αυτά υπό μορφή τσαγιού). Επιβάλλεται ενθάρρυνση των γυναικών να μην έχουν άδειο στομάχι και να τρώνε μικρά και συχνά γεύματα με μεγάλη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και μικρή σε λίπη.

Η υπογκαιμία αντιμετωπίζεται με NaCl 0,9% ή με Ringer lactate (ή διάλυμα Hartman). Αν υπάρχει υποκαλιαιμία χορηγείται ενδοφλεβίως κάλιο[52].

3. Αναπνευστική αλκάλωση

Δεν υπάρχουν μεταβολές στην ευενδοτότητα του πνεύμονα κατά την κύηση[53]. Ίσως υπάρχει μία μικρή αύξηση στη διάχυση του CO_2 στα αρχικά στάδια της κύησης, αν και συνήθως αυτό επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα ή και πιο κάτω όσο προχωρά η κύηση[54], με άγνωστο μηχανισμό. Κατά τη διάρκεια του τοκετού βέβαια, ο κατά λεπτό αερισμός και η αναπνευστική αλκάλωση επιδεινώνονται. Η PaO_2 συνήθως είναι >100 mmHg κατά την κύηση, αν και στο τέλος της μειώνεται ελαφρά[55,56].

Στην κύηση ο κατά λεπτό αερισμός αυξάνεται εξαιτίας της προγεστερόνης που δρα ως διεγέρτης του αναπνευστικού, με αποτέλεσμα να μειώνεται η $PaCO_2$ (κατά 20-50%). Η $PaCO_2$ μειώνεται περίπου στα 30 mmHg από την 12η εβδομάδα και παραμένει σταθερή μέχρι και το τέλος της κύησης (αναπνευστική αλκάλωση)[57,58]. Έτσι προκαλείται μία ήπια αναπνευστική αλκάλωση (μείωση της $PaCO_2$ κατά 10 mmHg και των HCO_3^- κατά 4 mEq/L). Δηλαδή μία ασθματική έγκυος με $PaCO_2$=40 mmHg ήδη δείχνει να έχει αξιοσημείωτη κατακράτηση CO_2. Αυτή η μείωση της $PaCO_2$ διευκολύνει την αποβολή του CO_2 από το αίμα του εμβρύου, αλλά και του πλακούντα[59]. Θεωρείται επίσης ότι η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των H^+ που συμβαίνει σε αλκάλωση, διεγείρει την φωσφοροφρουκτο-κινάση, η οποία προκαλεί γλυκόλυση και παραγωγή πυρουβικού και κατ' επέκταση γαλακτικού οξέος, τόσο στους ιστούς, όσο και στα ερυθρά αιμοσφαίρια[59,60]. Ο μηχανισμός αυτός ίσως εξηγεί την ελαφρά αύξηση του γαλακτικού στην εγκυμοσύνη[61].

4. Ηλεκτρολύτες

4.1. Υπονατριαιμία - Υποωσμωτικότητα

Όσον αφορά στην υπερέμεση της εγκυμοσύνης όταν οι έμετοι είναι πολλοί προκαλούν ποικίλες διαταραχές, μεταξύ των οποίων σημαντική αφυδάτωση, με ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία)[40]. Υπάρχει επίσης απρόσφορη έκκριση αντδιουρητικής ορμόνης (ADH) στην κύηση, εξαιτίας πόνου, ναυτίας και φόβου (stress) που συχνά πολλαπλασιάζονται κατά τη διάρκεια της κύησης[62]. Η ναυτία είναι ο κυρίαρχος μη ωσμωτικός διεγέρτης έκκρισης ADH. Μάλιστα είναι πιθανό να οδηγήσει σε αύξηση των φυσιολογικών επιπέδων της ADH στην κυκλοφορία κατά 500 φορές.

Στην κύηση ο ουδός της δίψας και της έκκρισης ADH μειώνεται κατά 10 mOsmol/L, με αποτέλεσμα την ήπια υπονατριαιμία (Na^+ ορού κατώτερο κατά 5 mEq/L) και πτώση της ωσμωτικής πίεσης (ΩΠ) πλάσματος κατά 5-10 mOsmol/L[63], αρχής γενομένης από την 4 εβδομάδα της κύησης με κορύφωση την 12η εβδομάδα και παραμονή στα επίπεδα αυτά μέχρι και 1-2 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη φαίνεται να παίζει ρόλο στη μεταβολή αυτή της ωσμωρρύθμισης[63], αν και ο πλακούντας που παράγει την βαζοπρεσσινάση παίζει αντίθετο ρόλο κατά το τρίτο 3μηνο της κύησης[64]. Έτσι αν σε έγκυο βρεθεί Na^+ ορού 140 mEq/L θεωρείται ότι έχει υπερνατριαιμία. Παρόλα αυτά το συνολικό Na^+ του οργανισμού στη φυσιολογική κύηση αυξάνεται περίπου κατά 900 mEq, ενώ ο συνολικός όγκος H_2O αυξάνεται κατά 8-10 L.

Μηχανισμοί: Η ενεργοποίηση του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) φαίνεται να παίζει ρόλο και να οδηγεί σε κατακράτηση Na^+. Επίσης παίζει ρόλο και η μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη της κύησης εξαιτίας αγγειοδιαστολής, με αποτέλεσμα τη μείωση του δραστικού όγκου και τη σχετική υπογκαιμία. Αυτή η μη ωσμωτική απελευθέρωση ADH (συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της ΩΠ του ορού και στην υπονατριαιμία)[65] μαζί με τη διέγερση του συμπαθητικού και τη διέγερση του συστήματος ΡΑΑ οδηγεί σε αποκατάσταση της αιμάτωσης των οργάνων και ιστών[66].

Ορμόνες με νατριουρητική δράση όπως η προγεστερόνη και το NO υπάρχουν στην εγκυμοσύνη και παίζουν επίσης ρόλο, ενώ αντίθετα τα οι-

στρογόνα και τα κορτικοειδή αυξάνουν την επαναρρόφηση του Na^+ (σημειώνεται ότι στην κύηση η υπόφυση και τα επινεφρίδια υπερτρέφονται εξαιτίας αύξησης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης).

Πολυδιψία μπορεί να υπάρξει σε κύηση εξαιτίας λήψης προμεθαζίνης (χρησιμοποιείται συχνά ως κατασταλτικό), η οποία προκαλεί ξηροστομία, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη λήψη νερού.

Η προεκλαμψία επίσης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση ADH, εξαιτίας της υπογκαιμίας που προκαλεί και της μείωσης του δραστικού όγκου κυκλοφορίας (η εγκυμοσύνη παρά το ότι χαρακτηρίζεται από κατακράτηση Na^+ και ύδατος, το περισσότερο βρίσκεται στο διάμεσο χώρο και υπάρχει στην πραγματικότητα υπογκαιμία).

Υπάρχει επίσης απώλεια Na^+ δια των εμέτων, της έντονης εφίδρωσης, των διαρροιών ή και των αυξημένων νεφρικών απωλειών, που οδηγούν σε ένδεια Na^+. Αν στις περιπτώσεις αυτές το έλλειμμα αποκατασταθεί μόνο με H_2O, θα προκληθεί υπονατριαιμία. Η απόλυτη έλλειψη Na^+ κατά την κύηση μπορεί σπάνια να οδηγήσει σε υπονατριαιμία.

Βέβαια στην κύηση η μεταβολική κάθαρση της ADH αυξάνεται εξαιτίας των υψηλών επιπέδων της βαζοπρεσσινάσης στην κυκλοφορία (οπότε μειώνονται τα επίπεδα της ADH) και το γεγονός αυτό οδηγεί στο σπάνιο σύνδρομο του παροδικού άποιου διαβήτη της κύησης.

Κλινική εικόνα: Οι γυναίκες εμφανίζονται με κεφαλόπονο, ναυτία, ζάλη, γενικευμένη δυσφορία, νύστα, κώμα και αποπληξία.

Διάγνωση: Βοηθά σημαντικά το ιστορικό της ασθενούς. Η λήψη φαρμάκων (διουρητικών), η ύπαρξη εμέτων ή διαρροιών βοηθούν επίσης διαγνωστικά. Διαφοροδιαγνωστικά βοηθά ο προσδιορισμός της ΩΠ του ορού και των ούρων, το ουρικό του ορού (είναι γνωστό ότι υπάρχει στην κύηση υπουριχαιμία), το Na^+ των ούρων (στις περισσότερες περιπτώσεις είναι γύρω στα ανώτερα φυσιολογικά όρια). Φυσικά στη διάγνωση βοηθούν σημαντικά τα κλινικά συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Πρόγνωση: Η υπονατριαιμία της κύησης μπορεί να είναι θανατηφόρος[67]. Βεβαίως πρόβλημα αποτελεί και η ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας, οπότε προκαλείται η γεφυρική μυελυνόλυση[68].

4.2. Δηλητηρίαση με H_2O κατά τον τοκετό

Η υπερβολική πρόσληψη νερού έχει αναφερθεί ως αιτία δηλητηρίασης

με H_2O και ως αιτία εμφάνισης εκδηλώσεων αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης σε γυναίκες[69]. Πολλές από αυτές σήμερα κυκλοφορούν στο δρόμο με φιάλες νερού ή σόδας στο χέρι, για να πίνουν επειδή διψούν (με τον τρόπο αυτό μπορούν να λάβουν ακόμη και 500 ml/ώρα) (αυτό αποτελεί σύσταση στις ΗΠΑ)[70].

Βέβαια κατά τη διάρκεια του τοκετού χρησιμοποιείται για να προκληθεί σύσπαση της μήτρας η συνθετική ωκυτοκίνη, η οποία είναι μόριο ανάλογο της ADH (και οι δύο έχουν από 9 αμινοξέα στο μόριό τους, αλλά διαφέρουν στη θέση 3 και 8, όπου η ADH έχει στην πρώτη φαινυλαλανίνη και η ωκυτοκίνη ισολευκίνη και στη θέση 8 όπου η ADH έχει αργινίνη και η ωκυτοκίνη λευκίνη)[71], με παρόμοια δράση με την ADH ως προς την επαναρρόφηση του ύδατος στους νεφρούς (η δράση αυτή είναι ακόμη πιο έντονη όταν η ωκυτοκίνη χορηγείται μέσα σε διάλυμα γλυκόζης 5% και όχι σε NaCl 0,9% όπως πρέπει)[72-74]. Ο κίνδυνος βέβαια υπονατριαιμίας από τη χορήγηση της ωκυτοκίνης αυξάνει και όταν χορηγείται σε πρωτόκολλα μεγάλων δόσεων[74].

Η δηλητηρίαση με H_2O κατά τον τοκετό είναι ασυνήθης, αλλά όχι σπάνια, αποτελεί ιατρογενή υπερφόρτωση με H_2O και οφείλεται στην παρατεταμένη χορήγηση ωκυτοκίνης ή σε ψυχιατρικές διαταραχές[75]. Η πρώτη αναφορά στο θέμα έγινε το 1962[76], όταν οι χορηγούμενες δόσεις ωκυτοκύνης ήταν υψηλές και δίδονταν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα[77] και σε ανασκόπηση του 1975 βρέθηκαν 23 περιπτώσεις[78]. Το πρόβλημα πολύ πιθανά αρχίζει σε παρατεταμένη προσπάθεια τοκετού, αλλά έχει περιγραφεί και σε έγχυση ωκυτοκίνης για υποβοηθούμενο τοκετό[79,80]. Ωστόσο, αν και οι περισσότερες γυναίκες που εμφάνισαν δηλητηρίαση με ύδωρ κατά τον τοκετό, έλαβαν μεγάλες δόσεις ωκυτοκίνης, δεν πρέπει να παραλείπεται ότι σ' αυτές αυτό που έπαιξε μεγαλύτερο ρόλο ήταν η ποσότητα H_2O που έλαβαν μαζί με την ωκυτοκίνη[77]. Επίσης στις περιπτώσεις αυτές παίζει ρόλο και η τυχόν χορήγηση πεθιδίνης ή μορφίνης που χρησιμοποιούνται γενικά στην αναισθησία και οι οποίες έχουν αντιδιουρητική δράση.

Έχει επίσης δημοσιευθεί ότι και η αμέσως πριν τον τοκετό πρόσληψη νερού, αλλά και κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσουν δηλητηρίαση με H_2O με σοβαρά συμπτώματα και οξεία εγκεφαλική δυσλειτουργία, σε μητέρα και έμβρυο[81]. Υπενθυμίζεται ότι κατά τη διάρκεια του τοκετού η ωκυτοκίνη απελευθερώνεται κατά ώσεις, γεγονός που εξηγεί πως η απλή πρόσληψη νερού στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να οδηγήσει σε δηλητη-

ρίαση με ύδωρ. Βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι αποτελεί πρόβλημα και η παρατεταμένη προσπάθεια τοκετού, χωρίς τη χορήγηση υγρών, διότι τότε προκαλείται αφυδάτωση και υπερνατριαιμία.

Τελικά, η δηλητηρίαση με ύδωρ στην κύηση είναι σπάνια αιτία καταληψίας (εγκεφαλικού επεισοδίου) και συνήθως σχετίζεται με ιατρογενή υπερφόρτωση με υγρά, παρατεταμένη χορήγηση υψηλών δόσεων ωκυτοκίνης σε διαλύματα που δεν είναι τουλάχιστον ισότονα με τον ορό. Η υπονατριαιμία του τοκετού ονομάζεται «οξεία υπονατριαιμία» και είναι διάρκειας <48 ωρών. Οι ασθενείς αυτοί είναι σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση απομυελινωτικής εγκεφαλοπάθειας, κυρίως εξαιτίας της θεραπείας.

Παθογένεια: Η πολύ καλή αρνητική συσχέτιση μεταξύ ρυθμού προσλαμβανόμενης ποσότητας H_2O και συγκέντρωσης Na^+ πλάσματος υποδηλώνει ότι η υπονατριαιμία οφείλεται σε υπερφόρτωση της κυκλοφορίας με H_2O (δηλαδή ενδοφλέβια διαλύματα χωρίς Na^+) ή και σε λήψη από το στόμα. Ένα φυσιολογικό άτομο μπορεί να διατηρήσει το ημερήσιο ισοζύγιο υγρών (αφού μπορεί να αποβάλει περίπου 900 ml νερού/ώρα), ενώ κατά το τέλος της κύησης η ποσότητα αυτή μειώνεται στο 1/3[82]. Σε μία μάλιστα μελέτη το 68% των μητέρων που έλαβαν 100 ml νερού/ώρα γέννησαν βρέφη με χαμηλό Na^+ ορού, ακόμη και όταν οι εξωνεφρικές απώλειες αυξήθηκαν, ως συνέπεια της προσπάθειας του τοκετού[83].

Βέβαια η διάρκεια ενός τοκετού πολλές φορές φθάνει τη διάρκεια ενός μαραθωνίου και τότε απαιτείται προσεκτική χορήγηση υγρών. Πολλοί συστήνουν 150-200 ml/ώρα νερού κατά τη διάρκεια του τοκετού, ποσότητα που τη θεωρούν ασφαλή, ωστόσο με ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση η ποσότητα αυτή καθίσταται μεγάλη[81,83,84].

Κατά τον τοκετό υπάρχουν πολλοί μη ωσμωτικοί παράγοντες που αυξάνουν την έκκριση της ADH, όπως ο πόνος, ο φόβος, η άσκηση, το stress και φάρμακα που χορηγούνται όπως η πεθιδίνη ή η μορφίνη[83]. Ωστόσο η υπογκαιμία είναι ο ισχυρότερος διεγέρτης έκκρισης ADH και αυτή ίσως ευθύνεται σε σημαντικό βαθμό για κατακράτηση υγρών, ακόμη και επί παρουσίας υποωσμωτικότητας[85].

Για να προκληθεί αντιδιούρηση από την ωκυτοκίνη που χορηγείται ως μητροσυσπαστικό κατά τον τοκετό πρέπει η δόση της να ξεπερνά τις 20 mU/min. Βέβαια, όπως αναφέρθηκε, για την πρόκληση της υπονατριαιμίας κατά τον τοκετό παίζει ρόλο και το είδος του διαλύματος με το οποίο χορηγείται η ωκυτοκίνη (ενισχύει πολύ τη διαδικασία αυτή το διάλυμα γλυκόζης

5%)[85-87], αλλά και ο όγκος των διαλυμάτων τους[88].

Συνέπειες δηλητηρίασης με H_2O: Οι συνέπειες για τη μητέρα και το έμβρυο ίσως είναι πολύ σοβαρές, αφού έχουν ανακοινωθεί και θάνατοι[89-91]. Σήμερα αναγνωρίζεται ότι προκαλείται υπονατριαιμία στο έμβρυο διαμέσου του πλακούντα[92,93], η οποία σχετίζεται με σύγχυση, μειωμένη λήψη τροφής και αυξημένο κίνδυνο για ίκτερο στο βρέφος[94]. Αυτό συνέβη συχνότερα στα βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν διαλύματα γλυκόζης (με ή χωρίς ωκυτοκίνη) κατά τη διάρκεια του τοκετού[92,93,95]. Όσο το Na^+ του πλάσματος μειώνεται, δημιουργείται προοδευτικά εγκεφαλικό οίδημα που εκδηλώνεται αρχικά με κεφαλόπονο, ναυτία, εμέτους, σύγχυση και ακολουθεί ψύχωση, λήθαργος και κώμα[96].

Επίσης, αμέσως μετά τη γέννηση η παρουσία μεγάλης ποσότητας υγρού στις κυψελίδες των πνευμόνων του νεογέννητου φυσιολογικά απορροφάται γρήγορα, διαμέσου της φλεβικής και λεμφικής κυκλοφορίας[97,98]. Μία καθυστέρηση στην απομάκρυνση του υγρού αυτού έχει διαπιστωθεί στα παιδιά που γεννιούνται και έχουν ταχύπνοια[99,100]. Πολλοί παράγοντες προσδιορίζουν το ρυθμό με τον οποίο απορροφάται το υγρό των πνευμόνων του νεογέννητου, μεταξύ των οποίων και η ΩΠ. Μία πτώση της ΩΠ του πλάσματος της μητέρας (και φυσικά και του εμβρύου) εξαιτίας της υπονατριαιμίας μπορεί να ευθύνεται για την καθυστερημένη απορρόφηση των υγρών των πνευμόνων που ενοχοποιείται για την ταχύπνοιά τους[95]. Επίσης τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες που εμφάνισαν υπονατριαιμία κατά τον τοκετό έχουν μεγάλη απώλεια βάρους, υπερχολερυθρυναιμία και σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας[81,95].

Η υπονατριαιμία κατά τον τοκετό πιθανά να επηρεάζει αρνητικά τη διαδικασία ολοκλήρωσής του, αφού αυτή σχετίζεται συχνά με παρατεταμένη διάρκεια του δευτέρου σταδίου του τοκετού, ανάγκη για χρήση εργαλείων κατ' αυτόν και εφαρμογή επείγουσας καισαρικής τομής[88].

Πρόληψη: Συστήνεται όλα τα υγρά που δίδονται σε έγκυο κατά τον τοκετό να ελέγχονται από γιατρό και να καταμετρώνται. Οι ανάγκες για τις περισσότερες γυναίκες είναι περίπου 50 ml/ώρα (1200 ml/24ωρο) και αυτό πρέπει να δίδεται σε ορό γλυκόζης 10% με ημιισότονο διάλυμα NaCl. Άλλοι θεωρούν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται[88].

Θεραπεία: Η θεραπεία εξαρτάται από την αιτία της υπονατριαιμίας, τη βαρύτητα και την ταχύτητα εγκατάστασής της. Στόχος είναι η αύξηση του Na^+ του ορού κατά 8-10 mEq/L/24ωρο. Αν χρειαστεί πρέπει να χορηγη-

θούν υπέρτονα διαλύματα NaCl (3%), σε συνδυασμό με διουρητικά[62]. Διακοπή της ωκυτοκίνης (στις περιπτώσεις που συνεχίζει να χορηγείται) και περιορισμός των υγρών. Αναμένεται στο μέλλον να βοηθήσει σημαντικά η χρήση των ανταγωνιστών των V_2 υποδοχέων της ADH, οι οποίοι ήδη δοκιμάστηκαν σε καρδιακή ανεπάρκεια και κίρρωση ήπατος[101].

5. Υποκαλιαιμία

Παρά τη σημαντική αύξηση των επιπέδων της αλδοστερόνης στην κύηση, στις περισσότερες γυναίκες το K^+ του ορού είναι φυσιολογικό ή ελαφρά μειωμένο (κατά 0,3 mEq/L)[102]. Η ικανότητα για συγκράτηση του K^+ στους νεφρούς ίσως οφείλεται στη δράση της προγεστερόνης[103].

Η υποκαλιαιμία σπάνια επιπλέκει την κύηση. Ωστόσο όταν συνυπάρχει υποκαλιαιμία και υπερπαραθυρεοειδισμός, η χορήγηση φωσφόρου από το στόμα πρέπει να αποφεύγεται, επειδή η ενέργεια αυτή μπορεί να επιδεινώσει την υποκαλιαιμία[104].

6. Χλώριο

Το Cl^- του πλάσματος δεν επηρεάζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

7. Ασβέστιο

Ο μεταβολισμός του ασβεστίου αλλάζει δραματικά κατά την κύηση και τη γαλουχία. Το ιονισμένο ασβέστιο και ο φωσφόρος του ορού παραμένουν φυσιολογικά κατά την κύηση. Τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) μειώνονται στο 10-30% των μέσων επιπέδων πριν την εγκυμοσύνη το πρώτο 3μηνο, αλλά στη συνέχεια αυξάνουν και πάλι στα μέσα φυσιολογικά. Με την πτώση της PTH, η ολική $1,25(OH)_2D_3$ αυξάνει στο 2πλάσιο το πρώτο 3μηνο της κύησης και μετά παραμένει σταθερή έως το τέλος της κύησης. Με την αύξηση της $1,25(OH)_2D_3$ υπάρχει αύξηση της εντερικής έκφρασης της πρωτεΐνης που συνδέεται με το ασβέστιο και η οποία εξαρτάται από τη βιταμίνη D στο έντερο (της καλμπινδίνης 9K-D). Αυτό οδηγεί σε 2πλασιασμό της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο από τη 12η εβδομάδα της κύησης και φαίνεται ότι αποτελεί την κύρια προσαρμογή για προσφορά των απαραίτητων ποσοτήτων ασβεστίου στο έμβρυο από τη μητέρα.

7.1. Υπασβεστιαιμία

Η συχνότερη αιτία υπασβεστιαιμίας είναι ο δευτεροπαθής υποπαραθυρεοειδισμός. Ένδεια βιταμίνης D είναι πολύ σπάνια. Οι Kumar και συν. σε 543 εγκυμονούσες γυναίκες διαπίστωσαν υπασβεστιαιμία στο 66,4%, η οποία ωστόσο ήταν ασυμπτωματική[105] και η οποία μάλιστα δεν είχε καμία αρνητική επίπτωση στην κύηση. Κατά την εγκυμοσύνη οι γυναίκες με υποπαραθυρεοειδισμό γενικά έχουν λιγότερα υπασβεστιαιμικά συμπτώματα, πιθανά επειδή τα επίπεδα της $1,25(OH)_2D_3$ εξαρτώνται λιγότερο από την παραγωγή της PTH κατά την εγκυμοσύνη, αλλά ρυθμίζονται από την PTHrP (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την PTH) και πιθανά την προλακτίνη και την σωματοστατίνη. Η υπασβεστιαιμία της μητέρας προκαλεί υπασβεστιαιμία και στο έμβρυο, εξαιτίας ανεπαρκούς μεταφοράς ασβεστίου σ' αυτό. Αυτό προκαλεί στο έμβρυο υπερπαραθυρεοειδισμό με αφαλάτωση των οστών, ινώδη οστεΐτιδα και σπάνια θάνατο.

7.2. Υπερασβεστιαιμία

Η υπερασβεστιαιμία στην κύηση είναι γενικά ήπια και ασυμπτωματική και συνήθως διαπιστώνεται τυχαία σε εξετάσεις ρουτίνας. Τα παιδιά μητέρων με σοβαρή υπερασβεστιαιμία είναι σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση αυτόματης αποβολής (8%), πρόωρου τοκετού (10%), θνησιγενούς τοκετού (2%) και σοβαρής υπασβεστιαιμίας με ή χωρίς τετανία (15-25%). Η PTH δεν διέρχεται τον πλακούντα και η υπασβεστιαιμία του νεογνού είναι δευτεροπαθής εξαιτίας καταστολής των παραθυρεοειδών αδένων του από το ασβέστιο που μεταφέρεται διαμέσου του πλακούντα, κάτι που διακόπτεται με τον τοκετό.

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός σπάνια σχετίζεται με την εγκυμοσύνη. Μέχρι το 1983 είχαν δημοσιευθεί 78 περιπτώσεις στη Διεθνή βιβλιογραφία[106]. Βέβαια τα αυξημένα επίπεδα PTH στην εγκυμοσύνη, δεν θεωρούνται υποχρεωτικά υπερπαραθυρεοειδισμός (είναι γνωστή η υπασβεστιαιμία της κύησης εξαιτίας των αναγκών του κυήματος και η εξ αυτής διέγερση έκκρισης της PTH που είναι αυτονόητη)[107], αλλά ούτε και τα φυσιολογικά τον αποκλείουν. Θεραπεία του διαγνωσμένου υπερπαραθυρεοειδισμού κατά την κύηση είναι η χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος[106,108,109], διότι οι παρενέργειες (αυτόματη αποβολή, γέννηση νεκρού εμβρύου και τετανία)

είναι σχετικά συχνότερες όταν ακολουθείται συντηρητική αγωγή.

Η πρωτεΐνη που σχετίζεται με την PTH παράγεται από διάφορους όγκους (δέρματος, πλακούντα, κυοφορούσας μήτρας, γαλακτοφόρου μαζικού αδένα) και σχετίζεται με υπερασβεστιαιμία[110]. Η πρωτεΐνη αυτή έχει έναν παρακρινή ρόλο στο μαστό που γαλακτοφορεί, ωστόσο ενίοτε μπορεί να φθάσει στην κυκλοφορία σε επαρκείς ποσότητες, ώστε να μπορεί και να ασκεί δράση[111].

Τα λειομυώματα της μήτρας είναι οι συχνότεροι όγκοι της πυέλου και αν και είναι ασυμπτωματικοί συχνά μπορούν να παρουσιαστούν ως σημαντικού βαθμού υπερασβεστιαιμία κατά τη διάρκεια της κύησης. Η εκτομή του λειομυώματος μετά τον τοκετό θεραπεύει την υπερασβεστιαιμία, επειδή αυτή οφείλεται σε πρωτεΐνη που δρα όπως η PTH και η οποία παράγεται από τον όγκο[112].

Υπερασβεστιαιμία έχει διαπιστωθεί σε εγκύους και εξαιτίας συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεος.

Η αρχική θεραπεία της σοβαρής υπερασβεστιαιμίας (>14 mg/dl) περιλαμβάνει έντονη ενυδάτωση με NaCl. Τα διουρητικά (φουροσεμίδη) μπορεί να αυξήσουν την αποβολή του ασβεστίου δια των ούρων. Ωστόσο, η φουροσεμίδη διέρχεται τον πλακούντα και προκαλεί αύξηση της παραγωγής ούρων του εμβρύου και πολυ-υδράμνιο. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν γλυκοκορτικοειδή και καλσιτονίνη.

8. Υπομαγνησιαιμία

Το μαγνήσιο είναι ένα από τα πλέον άφθονα ενδοκυττάρια ιόντα με ουσιαστικό ρόλο στις βιολογικές αντιδράσεις[113], το οποίο και ανταγωνίζεται τις δράσεις του ασβεστίου. Ο σχηματισμός νέων ιστών (μητέρας και εμβρύου) κατά τη διάρκεια της κύησης έχει την ανάγκη από την κυοφορούσα πρόσληψης μεγάλων ποσοτήτων μαγνησίου, σε σχέση με τις φυσιολογικές μη κυοφορούσες γυναίκες. Όταν αυτή η πρόσληψη δεν είναι επαρκής, οι αποθήκες της εγκύου κινητοποιούνται και καλύπτουν το έλλειμμα. Έτσι λοιπόν τα επίπεδα και του μαγνησίου στην έγκυο τείνουν να είναι μειωμένα. Μάλιστα από πολύ νωρίς βρέθηκε το μαγνήσιο να έχει τάση να βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα λίγο πριν τον τοκετό (κυρίως μετά την 33η εβδομάδα της κύησης)[114,115]. Τόσο δε το ασβέστιο, όσο και το μαγνήσιο επειδή μπορούν και διέρχονται τον πλακούντα, ρυθμίζουν με τον τρόπο αυτό και την

έκκριση της PTH του εμβρύου.

Η εγκυμοσύνη λοιπόν είναι κατάσταση που σχετίζεται με υπομαγνησιαιμία[116-119]. Αυτή συμβαίνει συχνότερα σε διαβητικές, σε γυναίκες με ΧΝΝ, υποπαραθυρεοειδισμό και σε αλκοολικές[120]. Τα χαμηλά επίπεδα του μαγνησίου στις διαβητικές γυναίκες οφείλονται στη νεφρική απώλειά του, όταν ο διαβήτης δεν είναι καλά ρυθμισμένος[115,121] κατά το τρίτο 3μηνο της κύησης[122,123]. Τελικά ασθενείς με διαβήτη φαίνεται να έχουν ελαφρά χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου ορού, χωρίς η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με μη διαβητικές γυναίκες. Εξάλλου οι νεφροί είναι οι βασικοί ρυθμιστές των επιπέδων του μαγνησίου του ορού και σε νεφρική ανεπάρκεια διαπιστώνονται μεγάλες απώλειες, με αποτέλεσμα την υπομαγνησιαιμία[124].

Πολλές υποθέσεις έγιναν όσον αφορά στα αίτια της υπομαγνησιαιμίας σε κύηση, μεταξύ των οποίων η αιμοαραίωση[125], η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου που προκαλεί μείωση της απορρόφησης του μαγνησίου[126], οι έμετοι που συχνά υπάρχουν, τα οιστρογόνα, αλλά και η κατανάλωση μαγνησίου από το έμβρυο[117,127]. Θεωρείται επίσης υπεύθυνο για υπομαγνησιαιμία της κύησης και το φυσικό και συναισθηματικό stress που υπάρχει κατά τη διάρκεια της κύησης, αφού οι συνθήκες αυτές αυξάνουν τις απαιτήσεις για μαγνήσιο.

Επιπτώσεις: Το μαγνήσιο δρα στο μυομήτριο προκαλώντας διέγερση των α_2-αδρενεργικών υποδοχέων και του cAMP. Ένας ακόμη πιθανός τρόπος με τον οποίο η υπομαγνησιαιμία ερεθίζει το μυομήτριο είναι η αναστολή της αδενυλκυκλάσης που προκαλεί, με αποτέλεσμα να αυξάνει το κυτταροπλασματικό ασβέστιο. Έτσι σε υπομαγνησιαιμία κατά τη διάρκεια της κύησης τα επίπεδα του μαγνησίου στο μυομήτριο μειώνονται και μπορεί να προκληθεί πρόωρος τοκετός[128-130]. Γυναίκες που γέννησαν πρόωρα βρέφη έχει διαπιστωθεί ότι έχουν σημαντικά κατώτερα επίπεδα μαγνησίου[115]. Αρχικά θεωρήθηκε αίτιο προωρότητας αν και τα επίπεδα του μαγνησίου δεν εξαρτώνται από το αν η αιτιολογία της προωρότητας ήταν πρώιμη ρήξη του εμβρυικού σάκου, αν υπήρχε δίδυμη κύηση, αποκόλληση κ.ά. Τελικά η υπομαγνησιαιμία ίσως είναι μία από τις αιτίες πρόωρου τοκετού[115,131].

Η υπομαγνησιαιμία στην κύηση σχετίζεται επίσης με την εμφάνιση προεκλαμψίας, εξαιτίας αυξημένης δραστηριότητας των λείων μυϊκών ινών των αγγείων[131], υποξικής ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας (και προγεννητική υποξία νεογέννητου) και κραμπών κατά την κύηση[133], των οποίων η συ-

χνότητα φθάνει το 5-30% του συνόλου των εγκύων[133]. Όσον αφορά στις κράμπες, αφού η υψηλή πρόσληψη φωσφόρου αλληλεπιδρά με την απορρόφηση του μαγνησίου, αλλά και του ασβεστίου, είναι πιθανό τα άλατα του φωσφορικού ασβεστίου που χορηγούνται για να μειώσουν τα επίπεδα του μαγνησίου να συμβάλουν στην εμφάνιση των μυϊκών κραμπών.

Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με ποικίλες εκδηλώσεις από τη μητέρα και το έμβρυο. Στο έμβρυο μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της υπομαγνησιαιμίας γενετικές διαταραχές, όπως και τερατογέννεση, αιματολογικές διαταραχές και αυξημένη θνητότητα[134, 135, 136].

9. Βιβλιογραφία

1. Lufkin EG, Nelson RL, Hill HM, et al. Analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic 1950-1979. Diabetes Care1984; 7: 539-547.
2. Kilvert JA, Nicholson Ho, Wright AD. Ketoacidosis in diabetic pregnancy. Diabet Med 1993; 10: 278-281.
3. Chauhan SP, Perry KG Jr, McLaughlin BN, et al. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. J Perinatol 1996; 16: 173-175.
4. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, et al. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. Am J Perinatol 1996; 13: 449-451.
5. Maislos M, Harman-Bohem I, Weitzman S. Diabetic ketoacidosis. A rare complication of gestational diabetes. Diabetes Care 1992; 16: 661-662.
6. Bedalov A, Balasubramanyam A. Glucocorticoid-induced ketoacidosis in gestational diabetes:sequlae of acute treatment of preterm labor. Diabetes Care 1997; 20: 922-994.
7. Clark JDA, McConnell A, Hartog M. Nornoglycemic ketoacidosis in a complication of gestational diabetes. Diabetic Care 1992; 15: 968-970.
8. Cousins L. Pregnancy Complications among diabetic women: Review 1965-1985. Obstet Gynecol Surv 1987; 42: 140-149.
9. Abourizk NN. Diabetic ketoacidosis in pregnancy: another atypical case. Diabetes Care 1988; 21(8): 1364-1365,
10. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1667-1672.

11. Kallkhoff RK, Kissebah AH, Kim HJ. Carbohydrate and lipid metabolism during normal pregnancy: Relationship to gestational hormone action. Semin Perinatol 1978; 2: 291-294.

12. Chauhan SP, Perry KG. Management of diabetic ketoacidosis in the obstetric patient. Obstet Gynecol Clin North Am 1995; 22: 143-155.

13. Montoro MN, Myers VP, Mestman JH, et al. Outcome of pregnancy in diabetic ketoacidosis. Am J Perinatol 1993; 10: 17-20.

14. Tarif N, Al Bard W. Euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. AJKDT 2007; 18(4): 590-593.

15. Franke B, Carr D, Hatem MH. A case of euglycaemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. Diabet Med 2001; 18: 858-859.

16. Kitzmiller JL. Diabetic ketoacidosis and pregnancy. Contemp Obstet Gynecol 1982; 20: 141-147.

17. Rhodes RW, Ogburn PL. Treatment of severe DKA in the early third trimester in a patient with fetal distress. J Reprod Med 1984; 299: 621-624.

18. Hagay ZJ. Diabetic ketoacidosis in pregnancy: etiology, pathophysiology, and management. Clin Obstet Gynecol 1994; 37: 39-49.

19. Snorgaard O, Eskildsen PC, MacCuish AC. Diabetic ketoacidosis in Denmark: epidemiology, incidence rates, precipitating factors and mortality rates. J Intern Med 1989; 226: 223-228.

20. Metzger BE, Freinkel N. Effects of diabetes mellitus on endocrinologic and metabolic adaptations of gestation. Semin Perinatol 1978; 2: 309-315.

21. Metzger BE, Vilesis RA, Ravnikar V, et al. “Accelerated starvation” and the skipped breakfast in late normal pregnancy. Lancet 1982; 1: 588-592.

22. Riley CA. Hepatic disease in pregnancy. Am J Med 1994; 96(1A):18S-22S.

23. Woll PJ, Record CO. Lactate elimination in man: Effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. Eur J Clin Invest 1979; 9: 397-404.

24. Rahman TM, Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. QJM 2002; 95: 343-357.

25. Yang W, Shen Z, PengG, et al. Acute fatty liver of pregnancy, diagnosis and management of 8 cases. Chinese Medical Journal 2000; 113(6): 540-543.

26. Bellig LL. Maternal acute fatty liver of pregnancy and the associated risk for long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase (LCHAD) deficiency in infants. Case Report. Advances in Neonatal Care 2004; 4(1): 26-32.

27. Sheehan HL. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. J Obstet Gynaecol Br Emp 1940; 47: 49-62.

28. Varner M, Rinderknecht NK. Acute fatty metamorphosis of pregnancy. A maternal mortality and literature review. J Reprod Med 1980; 24: 177-180.

29. McNulty J. Acute fatty liver of pregnancy. In: Foley MR, Strong TH, Garite TJ, eds. Obstetric Intensive Care Manual, 2nd edition. New York: The McGraw-Hill Companies Inc, 2004: 207-215.

30. Wanders RJ, Vreken P, den Boer ME, Wijburg FA, van Gennip AH, IJlst L. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA beta-oxidation. J Inherit Metab Dis 1999; 22(4): 442-487.

31. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. N Engl J Med 1985; 313: 367-370.

32. Samueloff S, Koren Z, Brzezinski A. J Metabolic changes in acid-base balance of the blood during pregnancy, at delivery and post-partum. J Obst Gynaecol Brit Commonwealth 1961; 68: 74-81.

33. Rooth G, Nilsson I. Studies on fetal maternal metabolic acidosis. Clin Sci 1964; 26: 121-132.

34. Pearson J F, Shuttleworth R. The metabolic effects of a hypertonic fructose infusion on the mother and fetus during labor. Am J Obst Gynecol 1971; 111: 259-265.

35. Ames AC, Cobbold S, Maddock J. Lactic acidosis complicating of ketosis of labour. BMJ 1975; 611-613.

36. Sahebjami H, Scalettar R. Effects of fructose infusion on lactate and uric acid metabolism. Lancet 1971; 1: 366-369.

37. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. Gastroenterol Clin N Am 1998; 27: 123-151.

38. Binu P. Hyperemesis gravidarum: Literature review. Wisconsin Medical J 2003; 102: 46-51.

39. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy. A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(4): 931-937.

40. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. Gastroenterol Clin

North Am 1992; 21(4): 835-849.

41. Klebanoff MA, Koslowe P, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Ob Gyn 1985; 66: 612-616.

42. Bruce LA, Behsudi FM. Progesterone effects on the regional gastrointestinal tissue. Life Sci 1979; 25: 729-734.

43. Hutson WR, Roehr-Kasse RL, Wald A. Influence of gender and menopause in gastric emptying and motility. Gastroenterology 1989; 96: 11-17.

44. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, et al. Effect of pregnancy on gastrointestinal transit. Dig Dis Sci 1982; 27: 1015-1018.

45. Fitzgerald CM. Nausea and vomiting in pregnancy. Br J Med Psychol 1984; 57: 159-167.

46. Eliakim R, Abulafia O, Sherer D. Hypermesis gravidarum: a current review. Am J Perinatol 2000; 17: 207-218.

47. Borgeat A, Fathi M, Valiton A. Hypermenesis gravidarum: is serotonin implicated? Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 476-477.

48. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA: Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int JGynaecol Obstet 2002; 79: 217-20.

49. Chan NN. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. Lancet 1999; 353: 2243.

50. Tsang I, Katz V, Wells S. Maternal and fatal outcomes in hyperemesis gravidarum. Int J Gynecol Obstet 1996; 55: 231-235.

51. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B_6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 78: 33-36.

52. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. Clin Obstet Gynecol 1998;41(3):597-605.

53. Gee JBL, Packer BS, Millen JE, Robin ED. Pulmonary mechanics during pregnancy. J Clin Invest 1967; 46: 945-952.

54. Milne JA, Mills RJ, Coutts JR, et al. The effect of human pregnancy on the pulmonary transfer factor for carbon monoxide as measured by the single breath method. Clin Sci Mol Med 1977; 53: 271-276.

55. Lucius H, Gahlenbeck H, Kleine HO, et al. Respiratory functions, buffer system, and electrolyte concentrations of blood during human pregnancy. Respir Physiol 1970; 9: 311.

56. Templeton A, Kelman GR. Maternal blood-gases (PAO_2-PaO_2), physiological shunt and VD/VT in normal pregnancy. Br J Anaesth 1976; 48: 1001-1004.

57. Skatrud JB, Bempsey JA, Kaisen DG. Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: Time course and mechanism. J Appl Physiol 1978; 44: 939.

58. Rees GB, Pipkin FB, Symonds EM, Patrick JM. A longitudinal study of respiratory changes in normal human pregnancy with cross-sectional data on subjects with pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 826-830.

59. Prowse CM, Gaensler EA. Respiratory and acid base changes during pregnancy. Anesthesiology 1965; 26: 381.

60. Relman AS. Metabolie consequences of acid base disorders. Kidney Int 1972; 1: 347-359.

61. Fadel HE, Northrop G, Misenhimer RH. Normal pregnancy: A model of sustained alkalosis. J Perinat Med 1979; 7: 1995-1998.

62. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed. New York, McGraw Hill 2001: 696-745.

63. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy. Role of human chorionic gonadotrophin in the osmoregulatory changes of gestation. J Clin Invest 1988; 81: 798-806.

64. Hooper KC. The preparation of soluble vasopressinase from human placenta. Biochem J 1960; 74: 297-300.

65. Schrier RV. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. Am J Med 2006; 119: S47-S53.

66. Schrier RW, Briner VA. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis of sodium and water retention in pregnancy: implication for pathogenesis of preeclampsia-eclampia. Obstet Gynecol 1991; 77: 632-639.

67. Meinders AJ, Meinders AE. Hyponatraenmia during a long-distance run: due to excessive fluid intake. Ned Tijdschr Geneeskd 2007; 151: 581-587.

68. Nelson-Piercy C, de Swiet M. Corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. Br J Ostet Gynecol 1994; 10: 1013-1015.

69. Kott E, Marcus Y. Acute brain edema due to water loading in a young man. Eur Neurol 1985; 24: 221-224.

70. American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Anesthesiology 2007; 106: 843-863.

71. Hays RI. Agents affecting the renal conservation of water. In: Gilrnan AG, Goodman LS, Gilman A, eds. Tire Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Macmillan, 1980: 916-928.

72. Stratton JF, Stronge J, Boylan PC. Hyponatraemia and non-electrolyte solutions in labouring primigravida. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 59(2): 149-151.

73. Higgins J, Gleeson R, Holohan M, Cooney C. Maternal and neonatal hyponatraemia: a comparison of Hartmanns solution with 5 % dextrose for the delivery of oxytocin in labour. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 68(1-2): 47-48.

74. Smith JG, Merrill DC. Ocytocin for induction of labor. Clin Obstet Gynecol 2006; 49: 594-608.

75. Paech MJ. Convulsions in a healthy parturient due to intrapartum water intoxication. Int J Obstet Anesth 1998, 7(1): 59-61.

76. Liggins GC. The treatment of missed abortion by high dosage Syntocinon intravenous infusion. J Obstet Gynaecol British Commonwealth 1962; 69: 277-281.

77. Abdul-Karim RW, Rizk PT. The effect of ocytokin on renal haeomodynamics, water and electrolyte excretion. Obst Gynecol Surv 1970; 25: 805-813.

78. Ahmad AJ, Clark EH, Jacobs HS. Water intoxication associated with oxytocin infusion. Postgrad Med J 1975; 51: 249-252.

79. Shipman KH, Sitprija V, Holmes JH. Syntocinon in the differential diagnosis of acute oliguria. Obstet Gynecol 1964; 23: 242-246.

80. McKenna P, Shaw RW. Hyponatremic fits in oxytocin-augmented labors. Inty Gynaecol Obstet 1979; 17: 250-252.

81. Johansson S, Lindow S, Kapadia H, Norman M. Perinatal water intoxication due to excessive oral intake during labour. Acta Paediatr 2002; 91: 811-814.

82. Hytten FE, Klopper AI. Response to a water load in pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1963; 70: 811-816.

83. Tarnow-Mordi W, Shaw JCL, Liu D, Gardner DA, Flyn FV. Iatrogenic

hyponatremia of the newborn due to maternal fluid overload: a prospective study. BMJ 1981; 283: 639-642.

84. West CR, Harding JE. Maternal water intoxication as a cause of neonatal seizures. J Paediatr Child Health 2004; 40: 709-710.

85. Ayus JC, Arieff AI. Brain damage and postoperative hyponatremia: the role of gender. Neurology 1996; 46: 323-328.

86. Reynolds RM, Padfield PI, Seckl JR. Disorders of sodium balance. BMJ 2006; 332: 702-705.

87. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatraemia: role of sex, age, vasopressin and hypoxia. Am J Physiol Renal Physiol 2008; 295: F619-F624.

88. Moen V, Brudin L, Rundgren M, Irested L. Hyponatremia complicating labour-rare unrecognized? A prospective observational study. BJOG 2009; 116: 552-561.

89. Gupta DR, Cohen NH. Oxytocin, “Salting out,” and water intoxication. JAMA 1972; 220: 681-683.

90. Lauerson NH, Birnbaum SJ. Water intoxication associated with oxytocin administration during saline induced abortion. Am J Obstet Gynecol 1975; 121: 2-6.

91. Morgan DB, Kirwan NA, Hancock KW, Robinson D, Howe JG, Ahmed S. Water intoxication and oxytocin infusion. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 6-12.

92. Singhi S, Singh M. Asymptomatic transplacental hyponatraemia following oxytocin infusion during labour. Indian J Med Res 1979; 70: 55-57.

93. Dahlenburg GW, Burnell RH, Braybrook R. The relationship between cord serum sodium levels in newborn infants and maternal intravenous fluid therapy. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 519-522.

94. Singhi S, Chookang E, Hall J. Hazards of maternal hydration with five percent dextrose water. Lancet 1982; ii: 335-336.

95. Shingi SC, Chookang E. Maternal fluid overload during labour; transplacental hyponatraemia and risk of transient neonatal tachypoea in term infants. Arch Dis Child 1984; 59; 1155-1158.

96. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. Medicine (Baltimore) 1976; 55(2): 121-129.

97. Humphreys PW, Normand ICS, Reynolds EOR, Strang LB. Pulmonary lymph flow and up-take of liquid from the lungs of lamb at the start of breathing. J Physiol 1967; 193: 1-29.

98. Strang LB. Formation and absorption of liquids in the lung; lessons from the foetus. Advanced Medicine 1982; 16: 434-446.

99. Oh W, Stern L. Disease of respiratory system. In: Behrman RE, Driscoll L, eds. Neonatal-perinatal medicine. 2nd ed. St Louis, CV Mosby, 1977: 562-563.

100. Avery ME. Miscellaneous pulmonary disorders. In: Shaffer AJ, Avery ME, eds. Disease of the newborn. Philadelphia: WB Saunders, 1977; 171-172.

101. Han DS, Cho BS. Therapeutic approach to hyponatremia. Nephron 2002; 92(Suppl 1): 9-13.

102. Lindheimer MD, Richardson DA, Ehrlich EN, Katz AI: Potassium homeostasis in pregnancy. J Reprod Med 1987, 32: 517.

103. Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, Gallery EDM: Potassium regulation and progesterone-aldosterone interrelationships in human pregnancy. A prospective study. Am J Obstet Gynecol 1986, 155: 349-353.

104. Kuller JA, Laifer SA, Solano FX, Repke JT. Hypokalemia associated with hyperparathyreoidism in pregnancy. Am J Perinat 1990; 7(3): 214-218.

105. Kumar A, Agarwal K, Devi SG, Gupta RK, Barta S. Hypocalcemia in pregnant women. Biological Trace Element Research 2010; 136: 26-32.

106. Wilson DT, Martin T, Christensen R, Ho Yee A, Reynolds C. Hyperparathyroidism in pregnancy: case report and review of the literature. Can Med Assoc J 1983p 129: 986-989.

107. Fleischman AR. Fetal parathyroid gland and calcium homeostasis. Clin Obstet Gynecol 1980; 23: 791-802.

108. Gaeke RF, Kaplan EL, Lindheimer MD, Coe F, Sehn KL. Maternal primary hyperparathyroidism of pregnancy. JAMA 1977; 238: 508-509.

109. Salem R, Taylor S. Hyperparathyroidism in pregnancy. Br J Surg 1979; 66: 648-650.

110. Martin TJ. Properties of parathyroid hormone-related protein and its role in malignant hypercalcaemia. Q J Med 1990; 76: 771-786.

111. Lepre F, Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia in pregnancy and lactation associated with parathyroid hormone-related protein. NEJM 1993; 328: 666-667.

112. Tarnawa E, Sullivan S, Underwood P, Richardson M, Spruill L. Obstet Gynecol 2011; 117: 473-476.

113. Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An uptake on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000; 294: 1-26.

114. Bogert LJ, Plass ED. Placental transmission: I. The calcium and magnesium content of fetal and maternal blood serum. J Biol Chem 1923; 56: 297-307.

115. Kurzel RB. Serum magnesium levels in pregnancy and preterm labor. Am J Perinatol 1991; 8(2): 119-127.

116. Tsang RC, Strub R, Brown DR, Steichen J, Hartman C, Chen IW. Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers: perinatal studies. J Pediatr 1976; 89: 115-119.

117. Handwerker SM, Altura BT, Royo B, Altura BM. Ionized serum magnesium levels in umbilical cord blood of normal pregnant women at delivery: relationship to calcium, demographics, and birthweight. Am J Perinatol 1993; 10: 392-397.

118. Handwerker SM, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium and other electrolytes in the antenatal period of human pregnancy. J Am Coll Nutr 1996; 15: 36-43.

119. Tosiello L. Hypomagnesemia and Diabetes Mellitus. Arch Intern Med 1996; 156: 1143-1148.

120. Durlach J, Collery P. Magnesium and potassium in diabetes and carbohydrate metabolism. Magnesium 1984; 3: 315-323.

121. Mimouni F, Miodovnik M, Tsang RC, Holroyde J, Dignan PS, Siddiqi TA. Decreased maternal serum magnesium concentration and adverse fetal outcome in insulindependent diabetic women. Obstet Gynecol 1987; 70: 85-88.

122. Bardicef M, Bardicef O, Sorokin Y, et al. Extracellular and intracellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1995; 172(3): 1009-1013.

123. Ertbeg P, Norgaard P, Bang L, Nyholm H, Rudnicki M. Ionized magnesium in gestational diabetes. Magnes Res 2004; 17(1): 35-38.

124. Agus, ZS, Wasserstein A, Goldfarb S. Disorders of calcium and magnesium homeostasis. Am J Med 1982; 72: 473-488.

125. Standley CA, Whitty JE, Mason BA, Cotton DB. Serum ionized magnesium levels in normal and preeclamptic gestation. Obstet Gynecol 1997; 89: 24-27.

126. de Rouffignac C, Morel F, Moss N, Roinel N. Micropuncture study of water and electrolyte movements along the loop of Henle in psammomys with special reference to magnesium, calcium and phosphorus. Pflugers Arch 1973; 344: 309-326.

127. Kesletoot H. Urinary cations and blood pressure. Population studies. Ann Clin Res 1984; 16: 72-80.

128. Elliot JP. Magnesium sulphate as a tocolytic agent, Am J Obs Gynecol 1983; 147: 277.

129. Watras J. Effect of Mg^{2+} on Calcium Accumulation by Two Fraction of Sarcoplasmic Reticulum from Rabit Skeletal Muscle, Biochem Biophys Acta 1985; 812: 333-344.

130. Spisso KR, Harbert GM, Thiagarajah S. The Use of Magnesium Sulphate as Primary Tocolytic Agent to Prevent Premature Delivery. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 840-845.

131. Valenzuela GJ, Munson LA. Magnesium and pregnancy. Magnesium 1987; 1987; 6(3): 128-135.

132. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews Reviews, 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661 DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3

133. Dahle LO, Berg G, Hammar M, Hurtig M, Larsson L. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 175-180

134. Hurley LS. Magnesium deficiency in pregnancy and its effects on the fetus. Magnes Bull 1981; 1a: 202-208.

135. Kubena KS, Durlach J. Historical review of the effects of marginal intake of magnesium in chronic experimental magnesium deficiency. Magnes Res 1990; 3: 219-226.

136. Almonte RA, Heath DL, Whitehall L, et al. Gestational magnesium deficiency is deleterious to fetal outcome. Biol Neonate1999; 76: 26-32.

Ερωτήσεις

1. Που αποδίδεται η παθογένεια της κετοξέωσης στην κύηση;

α) Στους ανταγωνιστές της ινσουλίνης;

β) Στη μείωση της ρυθμιστικής (buffer) ικανότητας;

γ) Σε λοιμώξεις, θεραπεία με β-διεγέρτες και αυτόν καθεαυτό τον τοκετό;

δ) Στα χορηγούμενα κορτικοειδή σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού;

ε) Σε όλα τα παραπάνω;

2. Που αποδίδεται η παθογένεια του οξέος λιπώδους ήπατος της κύησης;

α) Στη συσσώρευση των μέσων και μακρών αλύσων λιπαρών οξέων που παράγονται από το έμβρυο, στο ήπαρ της εγκύου;

β) Στη συσσώρευση των μέσων και μακρών αλύσων λιπαρών οξέων που παράγονται από την έγκυο, στο ήπαρ της;

γ) Στη συσσώρευση των μέσων και μακρών αλύσων λιπαρών οξέων που παράγονται από το έμβρυο, στο ήπαρ του;

3. Ποια είναι σήμερα η εμβρυική και μητρική θνητότητα του οξέος λιπώδους ήπατος;

α) <10%;

β) 20-30%;

γ) >30%;

4. Που αποδίδεται η ταχύπνοια των βρεφών κατά τον τοκετό από μητέρες που είχαν δηλητηρίαση με ύδωρ;

α) Στη μειωμένη ωσμωτική πίεση της εγκύου, οπότε η κλίση από τις κυψελίδες προς τον ορό της εγκύου είναι μικρή;

β) Στην μειωμένη ευενδοτότητα του πνεύμονα;

γ) Και στα δύο;

5. Που αποδίδονται τα χαμηλά επίπεδα του μαγνησίου στις έγκυες διαβητικές γυναίκες;

α) Στον μη καλά ρυθμισμένο διαβήτη (μαγνησιουρία);

β) Στην υπονατριαιμία;

γ) Στα αυξημένα επίπεδα της $1,25(OH)_2D_3$;

δ) Σε όλα τα παραπάνω;

6. Που αποδίδεται (θεωρητικά) η υπομαγνησιαιμία της κύησης;

α) Στην αιμοαραίωση;

β) Στην αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών;

γ) Στους εμέτους;

δ) Στα οιστρογόνα;

ε) Στην κατανάλωση μαγνησίου από το έμβρυο;

στ) Σε όλα τα παραπάνω;

Απαντήσεις

1	ε
2	α
3	α
4	α
5	α
6	στ

Συντμήσεις

ΞΕΝΟΓΛΩΣΕΣ

2,3-DPG	2,3-διφωσφορο-γλυκερινικό οξύ
ACTH	Φλοιοτρόπος ορμόνη
ADH	Αντιδιουρητική ορμόνη
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
ATP	Adenosine-triphosphate
AVP	Αργινίνη-βαζοπρεσίνη
CaR	Υποδοχέας αίσθησης ασβεστίου
DCT	Άπω εσπειραμένο σωληνάριο
DKA	Διαβητική κετοξέωση
ECF	Εξωκυττάριος χώρος
EGF	Epidermal growth factor
eGFR	Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
EnaC	Επιθηλιακοί δίαυλοι νατρίου
EPHESUS	Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
FHH	Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία
FHHNC	Οικογενής υπομαγνησιαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
GM-CSF	Αιμοποιητικός αυξητικός παράγοντας
ICD	International Classification of Diseases
ICF	Ενδοκυττάριος χώρος
IVIG	Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης
LCAT	Lecithin cholesterol acyltransferase
LPL	Λιποπρωτεϊνική λιπάση
MEN	Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία
NCC	Συμμεταφορέας Na^+-Cl^-
NF-κβ	Endothelial nuclear factor-κβ
NKCC2	Συμμεταφορέας Na^+-$2Cl^-$-K^+
NKHHC	Μη κετωσικό υπεργλυκαιμικό, υπερωσμωτικό σύνδρομο
NYHA	New York Heart Association
ODC	Οξυαιμοσφαιρίνη
PPARs	Peroxisome proliferator-activated receptors
PPIs	Protein pump inhibitors
PTH	Παραθορμόνη
ROMK	Renal Outer Medulary Potassium Channel
ROS	Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου
SIAD	Syndrome Inappropriate AntiDiuresis
SIADH	Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνη;
SSRIs	Εκλεκτικός αναστολέας της σεροτονίνης
TALH	Παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle
TBW	Ολικό H_2O του οργανισμού
TRPM6	Transient Receptor Potential cation channel subfamily M, member 6
TRPV5	Transient Receptor Potential cation channel subfamily V
TTKG	Διασωληναριακή κλίση K^+
Uosm	Ωσμωτικότητα των ούρων
V_2R	Vasopressin type 2 receptors

Συντμήσεις

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ

ΑΒΠ	Αργινίνη-βαζοπρεσσίνη
ΑΕΕ	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
α-ΜΕΑ	Ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης
ΑριΚ	Αριστερά κοιλία
ΑΥΑ	Ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ
ΒΣ	Βάρος σώματος
ΓΕΣ	Γαστρεντερικός σωλήνας
ΔΚΟΑ	Δραστικός κυκλοφορούν όγκος αίματος
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
ΔΝ	Διαβητική νεφροπάθεια
ΕΑΕΣ	Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης
ΕΒ	Ειδικό βάρος
ΕΕΚ	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας
ΕΝΚΥ	Ενδοκυττάριο υγρό
ΕΞΚΥ	Εξωκυττάριο υγρό
ΕΣΑ	Εγγύς σωληναριακά κύτταρα
ΕΦ	Ενδοφλέβια
H^+	Πρωτόνια
ΗSΗ	Υπομαγνησιαιμία με δευτεροπαθή υπασβεστιαιμία
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΗΚΓ/μα,	Υπερηχοκαρδιογράφημα
ΚΑ	Καρδιακή ανεπάρκεια
ΚΕ	Κλάσμα εξώθησης
ΚΕΚ	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΜΕΘ	Μονάδα εντατικής θεραπείας
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
ΝΟ	Μονοξείδιο του αζώτου
ΟΒ	Οξεοβασική
ΟΕΜ	Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
ΟΝΑ	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
ΟΝΒ	Οξεία νεφρική βλάβη
ΠΕΜΧΚ	Πάχος του συμπλέγματος έσω και μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων
ΡΑΑ	Ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΡΣΔ	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ΣΚΑ	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
ΣΝΣ	Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
ΣΡΑΑ	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΤΣΧΝΝ	Τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου
ΥΔΠ2	Υδατοπορίνη-2
ΥΝΑ	Υπονατριαιμία της άσκησης
ΧΝΑ	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος
ΩΠ	Ωσμωτική πίεση

Εταιρείες - Χορηγοί Σεμιναρίου

ABBOTT LABORATORIES HELLAS ABEE

BAXTER HELLAS LTD

CANA SA

DEMO ABEE

GENESIS PHARMA SA

LEO PHARMACEUTICALS HELLAS SA

MEDIPRIME SA

ROCHE HELLAS SA

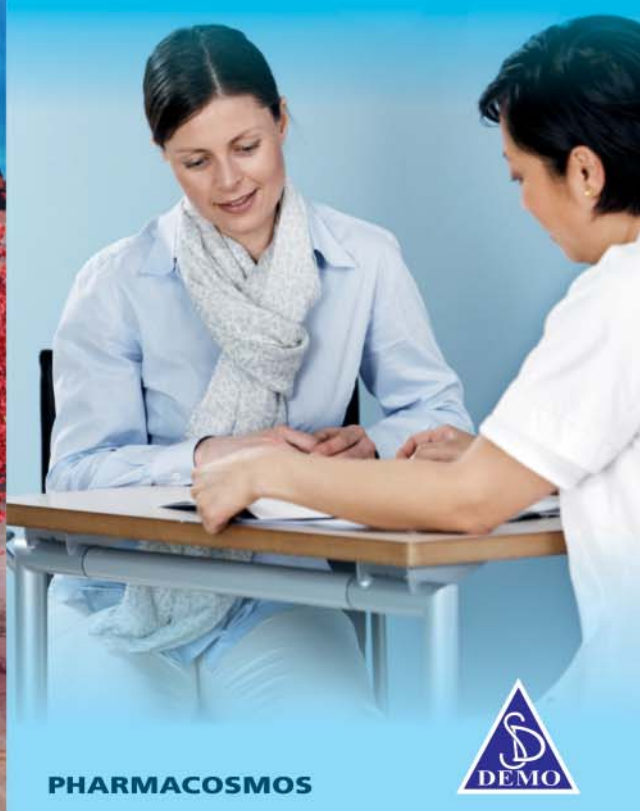
SANOFI

SHIRE HELLAS SA

TEVA PHARMACEUTICALS HELLAS SA

BINOCRIT®
epoetin alfa

MonoFer®
iron isomaltoside 1000



NOVARTIS

DEMO

PHARMACOSMOS

DEMO

DEMO/048/01/ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2012

[1] Block GA et al. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2208-2218.
[2] Renvela Summary of Product Characteristics, Semptember 2010

[illegible]

GR.SVC.12.03.02