

Διαταραχές νατρίου

Υπονατριαιμία

Μπέη Ελευθερία, Νεφρολόγος

Νεφρολογικό τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπονατριαιμία

Ως υπονατριαιμία ορίζεται η συγκέντρωση του **Na⁺** ορού **< 135 mEq/L**

Υπονατριαιμία

Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή που διαπιστώνεται σε νοσοκομειακούς ασθενείς

Συχνότερη αιτία είναι τα **φάρμακα** (θειαζίδες, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αντινεοπλασματικά)

Συγκέντρωση νατρίου ορού

Η υπονατριαιμία
αντανακλά
υποωσμωτικότητα

- Δραστική $P_{osm} \approx 2 \times [Na^+]$

- Δραστική $P_{osm} = \frac{\text{Εξωκυττάρια} + \text{Ενδοκυττάρια ωσμώλια}}{\text{ολικό νερό σώματος}}$

- Δραστική $P_{osm} \approx \frac{2xNa + 2xK_e}{\text{ολικό νερό σώματος}}$

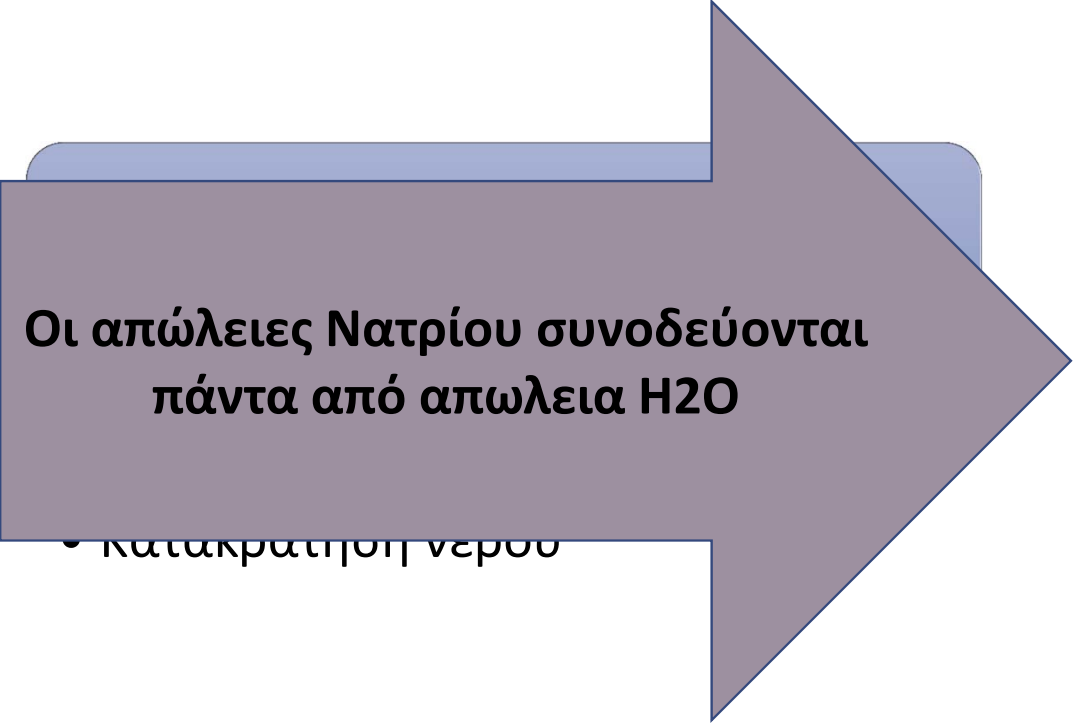
- $[Na^+] \approx \frac{Na_e + K_e}{\text{ολικό νερό σώματος}}$

Μηχανισμός ανάπτυξης υπονατριαιμίας

Πώς ο ασθενής αναπτύσσει υπονατριαιμία;

Γιατί ο ασθενής παραμένει υπονατριαιμικός;

Πώς ο ασθενής αναπτύσσει υπονατριαιμία;



**Οι απώλειες Νατρίου συνοδεύονται
πάντα από απώλεια H₂O**

- κατακράτηση νερού

Υπονατριαιμία μπορεί να προέλθει
από:

- Αμιγή κατακράτηση νερού
- Κατακράτηση νερού >> νατρίου με τη μορφή υποτόνου διαλύματος

Πώς ο ασθενής αναπτύσσει υπονατριαιμία?

Δεν μπορεί να αναπτυχθεί υπονατριαιμία χωρίς πρόσληψη ύδατος.



Διαταραχή ισοζυγίου νερού



Διατήρηση υπονατριαιμίας

Φυσιολογικά, μετά την πρόσληψη ύδατος:

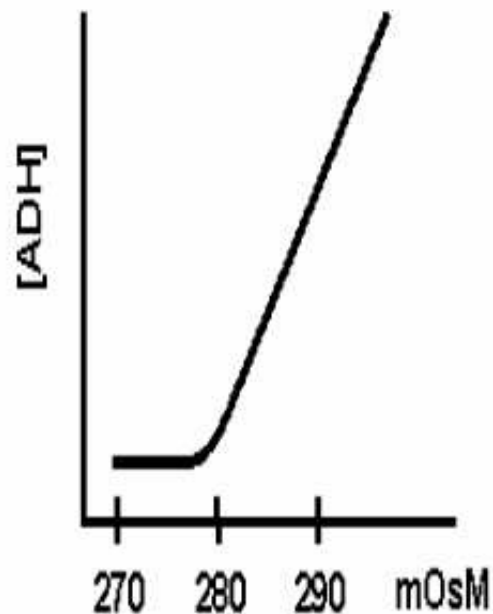


↓Posm

καταστέλλεται η έκκριση και η σύνθεση της
ADH

Η περίσσεια ύδατος αποβάλλεται μέσω
υπότονων ούρων από τους νεφρούς (>80% σε
4 h)

Διατήρηση υπονατριαιμίας



Η έκκριση της ADH **καταστέλλεται** πλήρως σε **Posm 275 mOsm/kg** (αντιστοιχεί περίπου σε συγκέντρωση Na 135 meq/l)

Απουσία ADH , **αραίωση ούρων** σε επίπεδα **Uosm 40 - 100 mosmol/l**

(ειδικό βάρος 1001-1003)

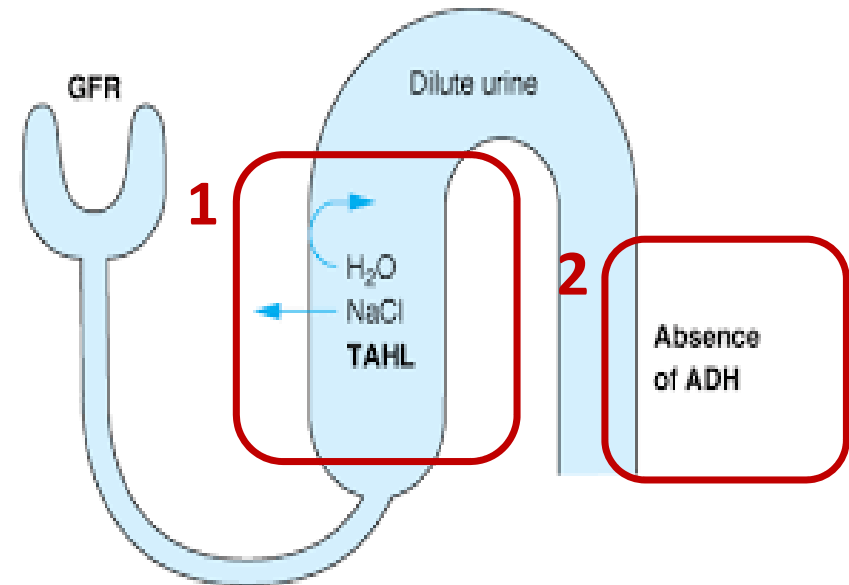
Μέγιστη ικανότητα απέκκρισης ύδατος εως **10lt/d** , σε άτομα με κανονική δίαιτα

Πώς απεκκρίνεται η περίσσεια ύδατος ;

Αραίωση ούρων

1. **Παραγωγή** ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών, λόγω επαναρρόφησης NaCl στο **ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle** και λιγότερο στον άπω νεφρώνα

2. Απέκκριση αυτής της ποσότητας ύδατος, εφόσον τα **αθροιστικά σωληνάκια** παραμένουν **αδιαπέραστα στο H₂O**, όταν απουσιάζει η ADH



Source: Stern SDC, Cifu AS, Altman D: *Symptom to Diagnosis: An Evidence-Based Guide*, 2nd Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Διατήρηση υπονατριαιμίας

Απαιτεί

Πρόσληψη ύδατος

+

Διαταραχή στην ικανότητα
των νεφρών να
απεκκρίνουν “ελεύθερο
νερό”

Εξαιρετικά σπάνια σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία

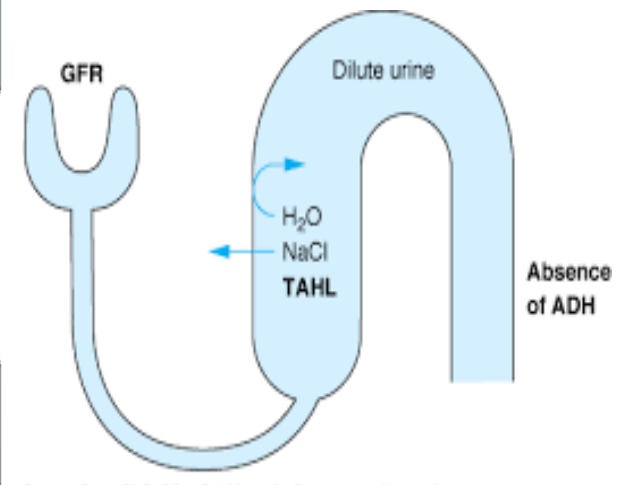
Μηχανισμοί μείωσης απέκκρισης 'ελεύθερου ύδατος'

Μειωμένη παραγωγή ελεύθερου ύδατος στην αγκύλη Henle και στον άπω νεφρώνα

- **A. Ελαττωμένη ροή διηθήματος** στα τμήματα αυτά του νεφρώνα
 - Ελάττωση δραστικού όγκου κυκλοφορίας
 - Νεφρική ανεπάρκεια
- **B. Αναστολή επαναρρόφησης NaCl από διουρητικά**

Αυξημένη διαπερατότητα των αθροιστικών σωληναρίων στο νερό παρουσία ADH

- **A. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH**
- **B. Ελάττωση δραστικού όγκου κυκλοφορίας**
- **Γ. Φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια**
- **Δ. Υποθυρεοειδισμός**



Αιτιολογία υπονατριαιμίας

Διαταραχές με φυσιολογική ικανότητα απέκκρισης ύδατος

- Πρωτοπαθής πολυδιψία
- Ανατροφοδότηση (reset) ωσμωστάτη : εγκυμοσύνη, ψύχωση, τετραπληγία, υποθρεψία

Διαταραχές με επηρεασμένη απέκκριση ύδατος

- Ελάττωση δραστικού όγκου κυκλοφορίας
- Διουρητικά
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Μη υποβολαιμικές καταστάσεις υπερέκκρισης ADH
 - *SIADH*
 - *Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια*
 - *Υποθυρεοειδισμός*
- Ελαττωμένη πρόσληψη ωσμωλών
- Cerebral salt wasting

Ελάττωση ΔΟΚ

Νεφρικές
Εξωνεφρικές απώλειες
Οιδηματικές καταστάσεις

↑ADH

↓ GFR

↑ εγγύς επαναρρόφηση

↓ άπω ροής

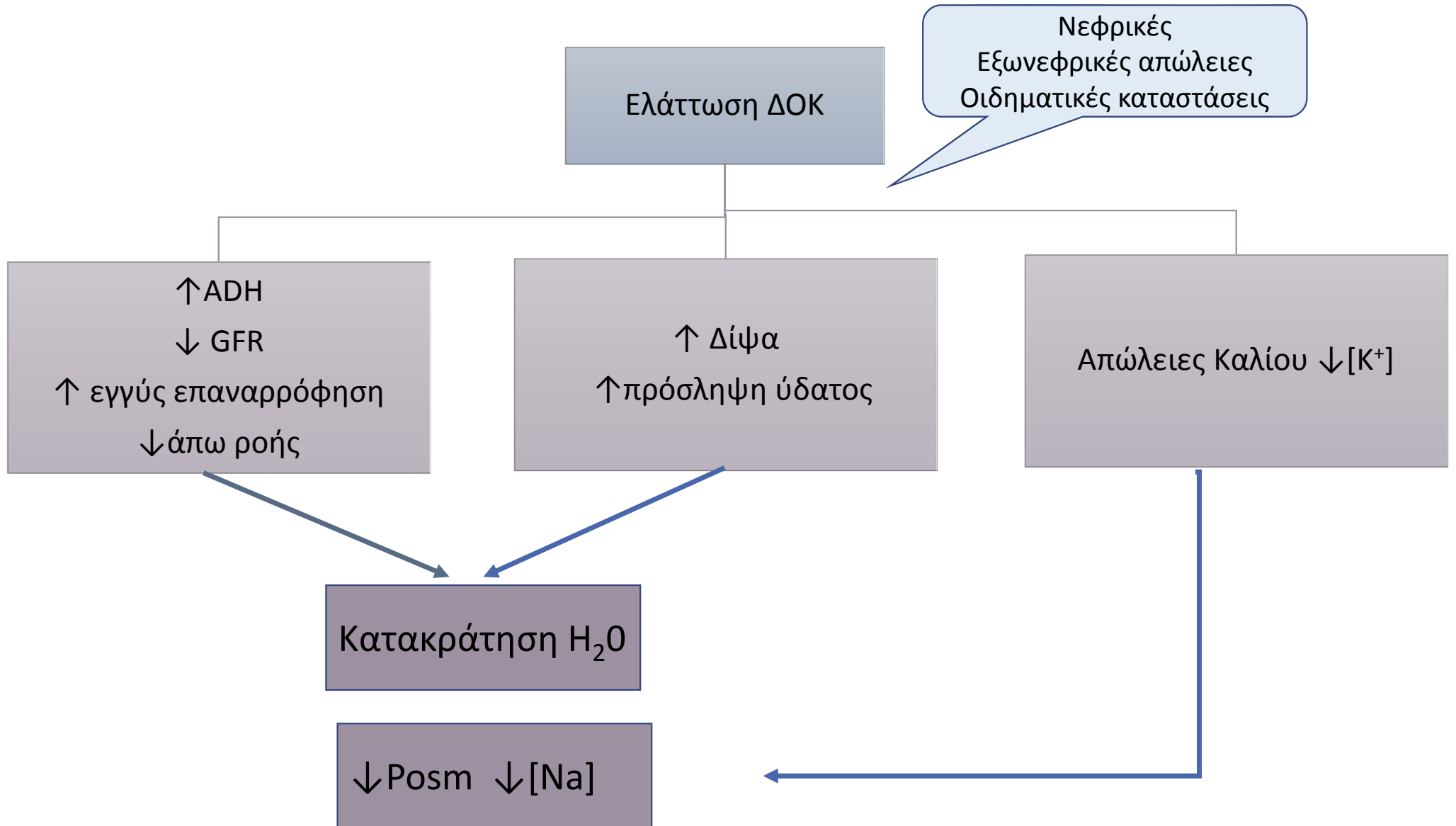
↑ Δίψα

↑ πρόσληψη ύδατος

Απώλειες Καλίου ↓[K⁺]

Κατακράτηση H₂O

↓ Posm ↓[Na]



Διουρητικά

Μηχανισμοί

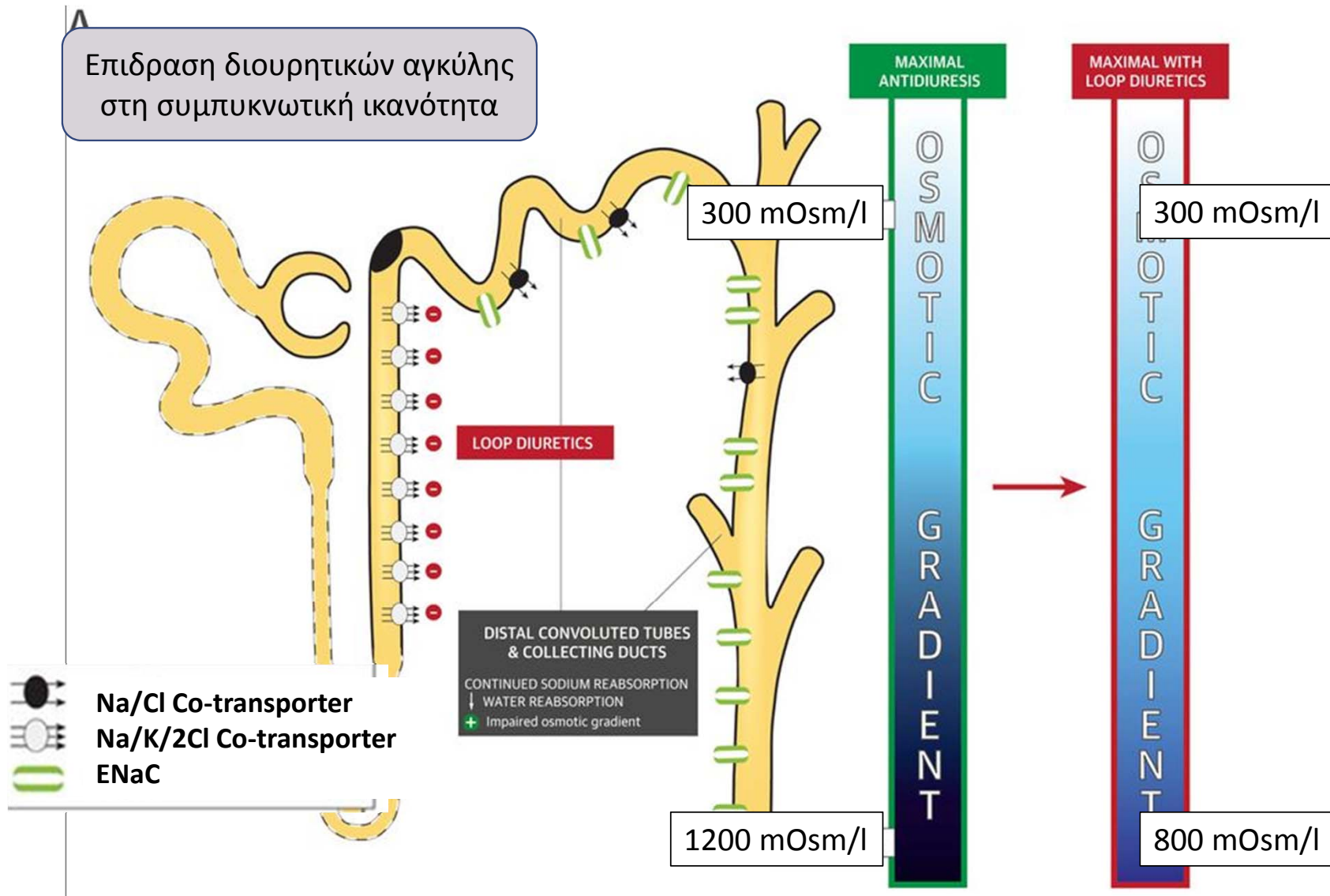
- Υπογκαιμία
- Υποκαλιαιμία
- Άμεση αναστολή επαναρρόφησης NaCl **αγκύλη Henle** και στον **άπω νεφρώνα**

Διουρητικά

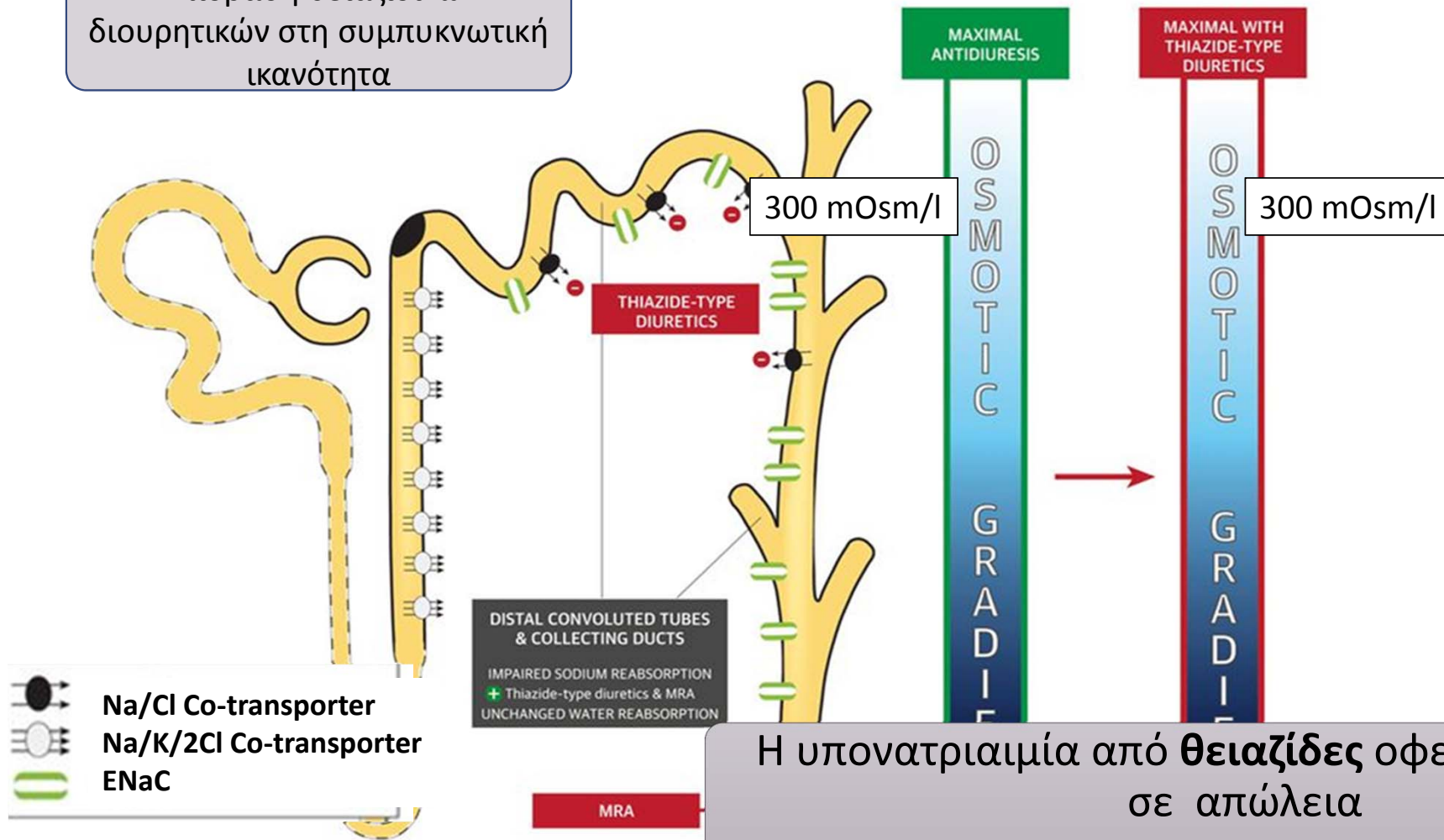
Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις, προκαλούνται από θειαζιδικά διουρητικά και όχι διουρητικά της αγκύλης

Τα διουρητικά της αγκύλης
παρεμβαίνουν στο μηχανισμό της συμπύκνωσης των ούρων και στη δημιουργία
υπερωσμωτικού μυελού

Επίδραση διουρητικών αγκύλης
στη συμπυκνωτική ικανότητα



Επίδραση θειαζιδικών
διουρητικών στη συμπυκνωτική
ικανότητα



Η υπονατρίαμία από **θειαζίδες** οφείλεται εν μέρει
σε απώλεια
δραστικών ωμωλίων (Na και K) >> απώλεια H₂O

Νεφρική ανεπάρκεια

Προοδευτική απώλεια νεφρώνων → μείωση GFR → ελάττωση όγκου διηθήματος και προσφοράς στην αραιωτική μοίρα του νεφρώνα

- Σε πολύ όψιμα στάδια CKD (GFR <10 ml/min), όχι σε ήπια/μέτρια CKD

Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH)

Μη φυσιολογική έκκριση ADH
κατάργηση της ρύθμισης μέσω
ερεθισμάτων ωσμωτικότητας

Διαταραχή στην απέκκριση
«ελεύθερου ύδατος»

Φυσιολογική απέκκριση
νατρίου

Αίτια SIADH

Νεοπλάσματα

- Ca πνευμόνων, παγκρέατος, κύστεως
- Λευχαιμία
- Θύμωμα
- Λέμφωμα
- Σάρκωμα
- Μεσοθηλίωμα

N. πνευμόνων

- Πνευμονία
- TBC
- Πνευμοθώρακας
- Άσθμα

Νευρολογικές νόσοι

- Μηνιγγίτιδα
- Εγκεφαλίτιδα
- Όγκοι εγκεφάλου
- Υπαραχνοειδής αιμορραγία
- Εγκεφαλική και παρεγκεφαλιδική ατροφία
- Σύν. Guillain-Barré
- Οξεία διαλείπουσα πορφυρία
- ΚΕΚ

Αίτια SIADH

Φάρμακα

- Βαζοπρεσσίνη
- Ωκυτοκίνη
- Σισπλατίνη
- Χλωροπροπαμίδη
- Καρβαμαζεπίνη
- Φαινοθειαζίνες
- **NSAID'S**
- **Θειαζίδες**
- Αναστολείς MAO
- **Ανασ. υποδ. σεροτονίνης**
- **Τρικ. αντικαταθλιπτικά**
- **Νικοτίνη**
- Ecstasy

Διάφορα

- Οξεία ψύχωση
- **Ναυτία**
- **Πόνος**
- **Μετεγχειρητική περίοδος**
- AIDS
- Ιδιοπαθή

Παθογένεια υπονατριαιμίας στο SIADH

Εμμένουσα δραστηριότητα ADH + H₂O



Κατακράτηση H₂O



Υπονατριαιμία και έκπτυξη εξωκυττάριου όγκου



Ενεργοποίηση νατριουρητικών μηχανισμών



Δεν αναπτύσσεται
οίδημα

Απώλεια νατρίου και H₂O με **Νάτριο ούρων >40 meq/l**

Πρότυπα έκκρισης ADH

Τύπος A	Πλήρης κατάργηση ωσμωτικής ρύθμισης, <u>έκκριση ανεξάρτητη της P_{osm}</u>
Τύπος B	Ανατροφοδότηση (reset) ωσμοστάτη, <u>μετακίνηση καμπύλης ωσμωτικότητας προς τα αριστερά, σταθερή $[Na]$ ορού, φυσιολογική ικανότητα αραίωσης μετά από φορτίση με H_2O</u>
Τύπος C	Φυσιολογική απέκκριση ADH όταν η P_{osm} είναι φυσιολογική ή υψηλή αλλά <u>εκλεκτική απώλεια</u> της ικανότητας <u>καταστολής σε υποωσμωτικότητα</u>
Τύπος D	Ο πιο συχνός φυσιολογική έκκριση ADH αλλά <u>αυξημένη ευαισθησία στη δράση της</u> (φάρμακα)

Διαγνωστικά κριτήρια SIADH

1. Υπονατριαιμία με $P_{osm} < 270 \text{ mOsm/kg}$

2. $U_{osm} > 100 \text{ mOsm/kg}$

3. Na^+ ούρων $> 40 \text{ mEq/L}$

4. Φυσιολογικός εξωκυττάριος όγκος

5. Φυσιολογική νεφρική, επινεφριδιακή, θυρεοειδική λειτουργία

Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια /Υποθυρεοειδισμός

Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια

- Ελάττωση δραστικού όγκου κυκλοφορίας
- Σύγχρονη έκκριση ADH και CRH (corticotropin releasing hormone) σε ανεπάρκεια κορτιζόλης
- *Η υπονατριαιμία διορθώνεται με χορήγηση στεροειδών*

Υποθυρεοειδισμός

- Ελάττωση καρδιακής παροχής
 - Ελάττωση GFR → ελάττωση προσφράς διηθήματος στην αραιωτική μοίρα
 - Ελάττωση δραστικού όγκου κυκλοφορίας
- *Η υπονατριαιμία διορθώνεται με θεραπεία υποκατάστασης*

Cerebral Salt Wasting

Σε ασθενείς με εγκεφαλικές παθήσεις (συνηθέστερα υπαραχνοειδή αιμορραγία)

Αδιευκρίνιστη παθογένεια

- Διαταραχή συμπαθητικής εκφόρτισης στο νεφρό (επαναρρόφηση στο εγγύς, έκκριση ρενίνης) → μειωμένη επαναρρόφηση ουρικού και νατρίου στο εγγύς σωληνάριο, απουσία αλδοστερόνης – απουσία καλιούρησης
- Νατριουρητικός παράγοντας που εκκρίνεται από τα κατεστραμμένα εγκεφαλικά κύτταρα (BNP)

Απώλεια νατρίου και ουρικού από νεφρούς και συστολή εξωκυττάριου όγκου

Ελαττωμένη πρόσληψη ωσμωλών

Άτομα που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα νερού ενώ προσλαμβάνουν λίγες πρωτεΐνες και Na

- *'Beer potomania syndrome'*
- Μειωμένη ικανότητα νεφρικής απέκκρισης H₂O

Καθημερινά
απομακρύνονται 10
mOsm/KgBΣ (~750
mosm) - μόρια
ουρίας και άλατα
Na⁺, K⁺, NH₄⁺

↓ **250 mOsm**

Ελάχιστη
ωσμωτικότητα
ούρων = 50 mOsm/L

Μέγιστος όγκος
ούρων = 750/50
= 15 L

**Μέγιστος όγκος
ούρων = 250/50
= 5 L**

Υπονατριαιμία με φυσιολογική ικανότητα κάθαρσης 'ελεύθερου ύδατος'

Πρωτοπαθής πολυδιψία

- Ψυχώσεις (7% ασθενών με σχιζοφρένεια)
- Υποθαλαμικές διαταραχές
 - Πρόσληψη υγρών >10-15 lt /d

Οξεία πρόσληψη 3-4 λτ πριν από ακτινολογικές εξετάσεις

Υπονατριαιμία με φυσιολογική ικανότητα κάθαρσης 'ελεύθερου ύδατος'

Ανατροφοδότηση (reset) ωσμωστάτη

- Φυσιολογική λειτουργία ωσμωϋποδοχέων στις αλλαγές της P_{osm}
- Χαμηλότερος ουδός διέγερσης ADH και δίψας (μετακίνηση καμπύλης ωσμωτικότητας προς τα αριστερά)
- Σταθερή $[Na]$ ορού
- Φυσιολογική ικανότητα αραίωσης μετά από φορτίση με H_2O

Τετραπληγία , υπογκαιμικές καταστάσεις, ψύχωση , εγκυμοσύνη, υποθρεψία

Ψευδοϋπονατριαιμία

Χαμηλή [Na] με φυσιολογική P_{osm}

- Υπερλιπιδαιμία
- Παραπρωτεϊναιμία

Χαμηλή [Na] με υψηλή P_{osm}

- Υπεργλυκαιμία
- Χορήγηση μαννιτόλης
- Χορήγηση IVIG σε διάλυμα σουκρόζης/μαλτόζης σε ασθενή με CKD
- *Χορήγηση διαλυμάτων γλυκίνης/σορβιτόλης σε διουρηθρική προστατεκτομή/υστερεκτομή

**μπορεί να αναπτυχθεί αληθής υπονατριαιμία μετά την είσοδο στα κύτταρα*

Ταξινόμηση υπονατριαιμίας (με βάση τα συμπτώματα)

Ελαφρά συμπτωματική

- Ναυτία χωρίς εμέτους, σύγχυση, κεφαλαλγία

Σοβαρή (βαριά) συμπτωματική

- Έμετοι, σπασμοί, υπνηλία, κώμα

Spasovski et al, NTD 2014; 1-39

Ταξινόμηση υπονατριαιμίας (με βάση τον χρόνο έναρξης)

Οξεία

- Εμφάνιση μέσα σε <48 ώρες

Χρόνια

- Εμφάνιση σε >48 ώρες

Όταν δεν μπορεί να προσδιοριστεί ο χρόνος έναρξης θεωρείται χρόνια

Γιατί το όριο των 48 ωρών;

Spasovski et al, NTD 2014; 1-39

Ταξινόμηση υπονατριαιμίας (με βάση την κατάσταση του όγκου)

Υπογκαιμική

- Απώλεια νερού H_2O και νατρίου(+)

Ευογκαιμική

- Κατακράτηση H_2O με μικρή μεταβολή του ολικού Na^+

Υπερογκαιμική

- Κατακράτηση H_2O (++) και νατρίου(+)

Αίτια

- Γαστρεντερικές απώλειες (έμετοι, διάρροιες)
- Χρήση διουρητικών
- Ανεπάρκεια επινεφριδίων
- Νεφροπάθεια με απώλεια άλατος

Αίτια

- SIADH
- Υποθυρεοειδισμός
- Ελαττωμένη πρόσληψη ωσμωλών
- Ανατροφοδότηση ωσμωστάτη

Αίτια

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Κίρρωση
- Νεφρωσικό σύνδρομο

Κλινική εικόνα υπονατριαιμίας

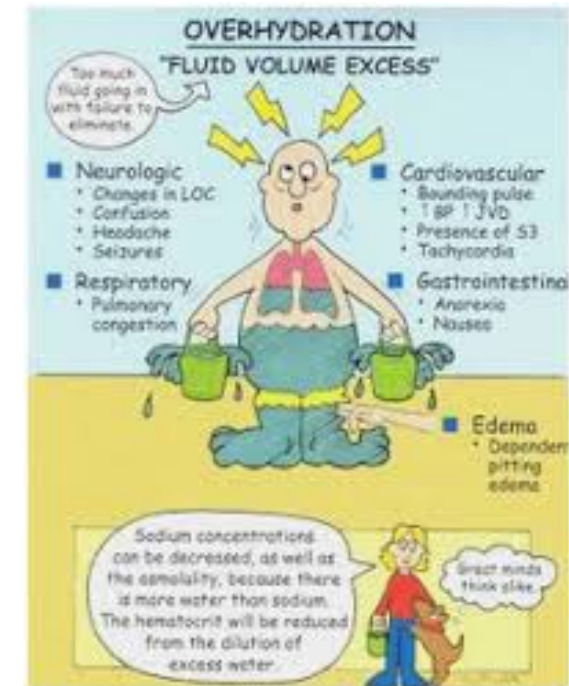
Νευρολογική δυσλειτουργία λόγω υποωσμωτικότητας

Μείωση Posm
εξωκυτταρίου
υγρού

Είσοδος
νερού στα
εγκεφαλικά
κύτταρα

Αύξηση του
όγκου του
εγκεφάλου

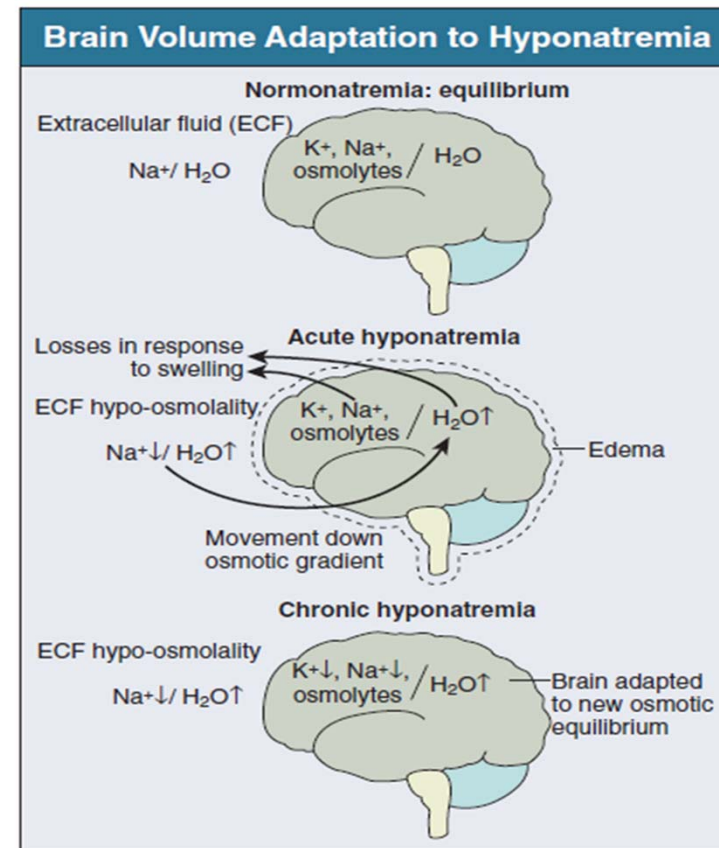
Εγκεφαλικό
οίδημα



Εξαρτώνται από τη βαρύτητα αλλά κυρίως από το ρυθμό μείωσης των επιπέδων Na

Υπονατριαιμία – Ωσμωτική προσαρμογή εγκεφάλου

- Απώλεια Na^+ και Cl^- (μέσα σε min)
- Απώλεια K^+ (μέσα σε ώρες)
- Απώλεια οργανικών ωσμωλίων (μέσα σε 1-2 ημέρες)
- ο εγκέφαλος έχει κατά 50% λιγότερο οίδημα απ' αυτό που θα είχε αν δεν έχανε τα ωσμώλια



Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας

Παράγοντας κινδύνου	Μηχανισμός
Παιδική ηλικία	Υψηλότερος <u>λόγος μάζας εγκεφάλου/όγκου</u> ενδοκρανιακού χώρου
Γυναικείο φύλο (αναπαραγωγική ηλικία)	• <u>Οιστρογόνα</u> → αναστολή <u>Na⁺-K⁺-ATPάσης</u> (αναστέλλεται η έξοδος Na⁺ από τα αστροκύτταρα) • ↑ <u>επίπεδα βαζοπρεσίνης</u>
Υποξαιμία	Μειώνει την <u>προσαρμογή του εγκεφάλου</u> στην υπονατριαιμία Μείωση εγκεφαλικής αιμάτωσης Προκαλεί βλάβη του εγκεφάλου

Ayus et al, Ann Intern Med 1992; 117: 891-897
Vexler et al, J Clin Invest 1994; 93: 256-264

Συμπτωματική υπονατριαιμία

Σοβαρά συμπτώματα είναι πιθανότερο να υπάρχουν σε:

- Οξεία υπονατριαιμία (<24 ωρών)
- Σημαντική μείωση του Na^+ ορού ($\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/L}$)

Η υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια είναι συνήθως αναστρέψιμη

Συμπτωματική υπονατριαιμία (ΚΝΣ)

Όταν οι ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία έχουν συμπτώματα, το Na^+ του πλάσματος είναι γενικά <110 mEq/L και υπάρχει συνήθως οξεία επιδείνωσή της

Προσέγγιση ασθενούς με υπονατριαιμία

Ιστορικό

Φυσική εξέταση → κατάσταση
του εξωκυττάριου όγκου

Εκτίμηση

χρονιότητας /βαρύτητας

Ωσμωτική πίεση πλάσματος

Ωσμωτικότητα ούρων

Na⁺ ούρων

Εργαστηριακός έλεγχος για τη διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας

Ωσμωτικότητα πλάσματος (P_{osm})

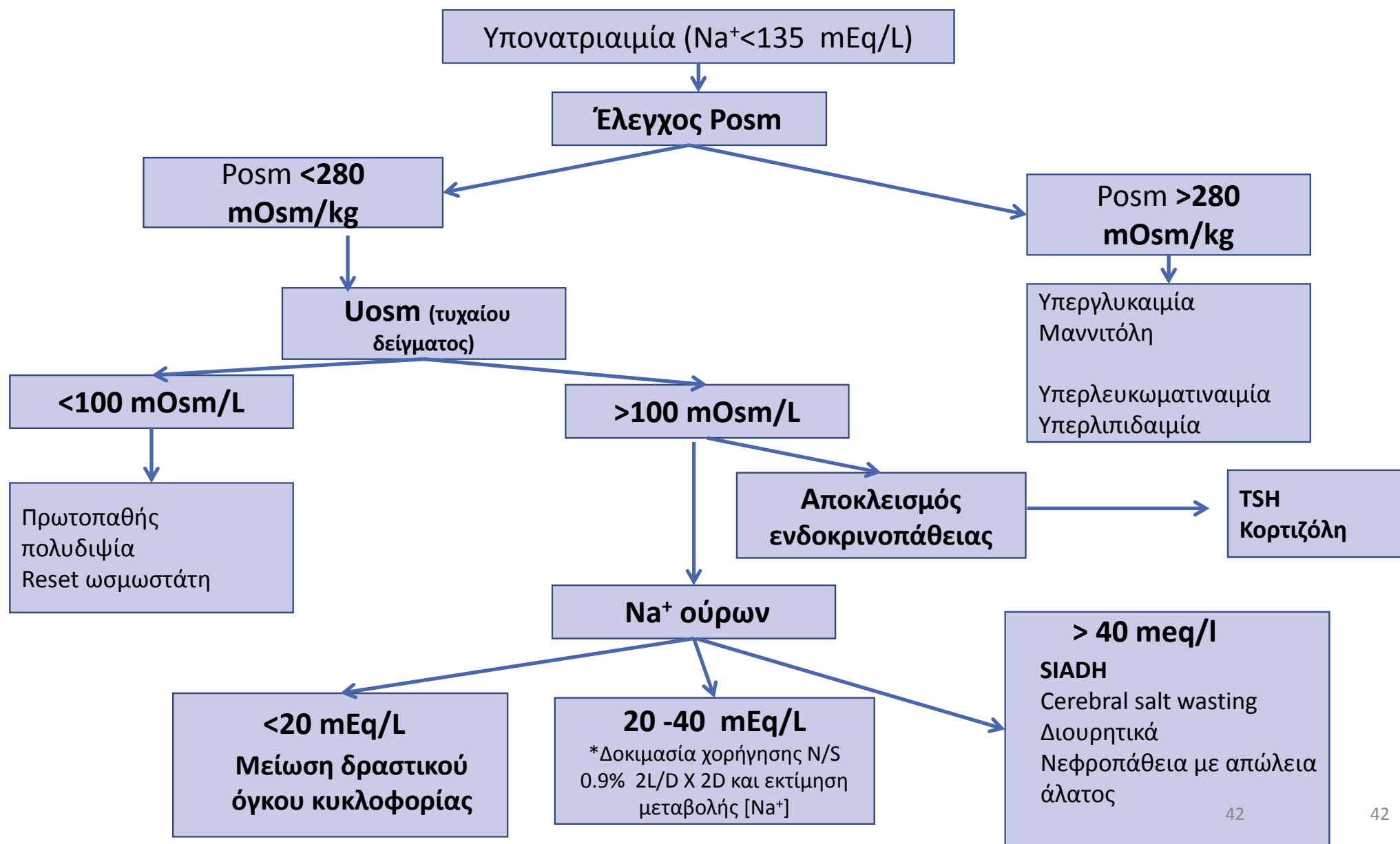
- Αληθής υπονατριαιμία
- Ψευδοϋπονατριαιμία

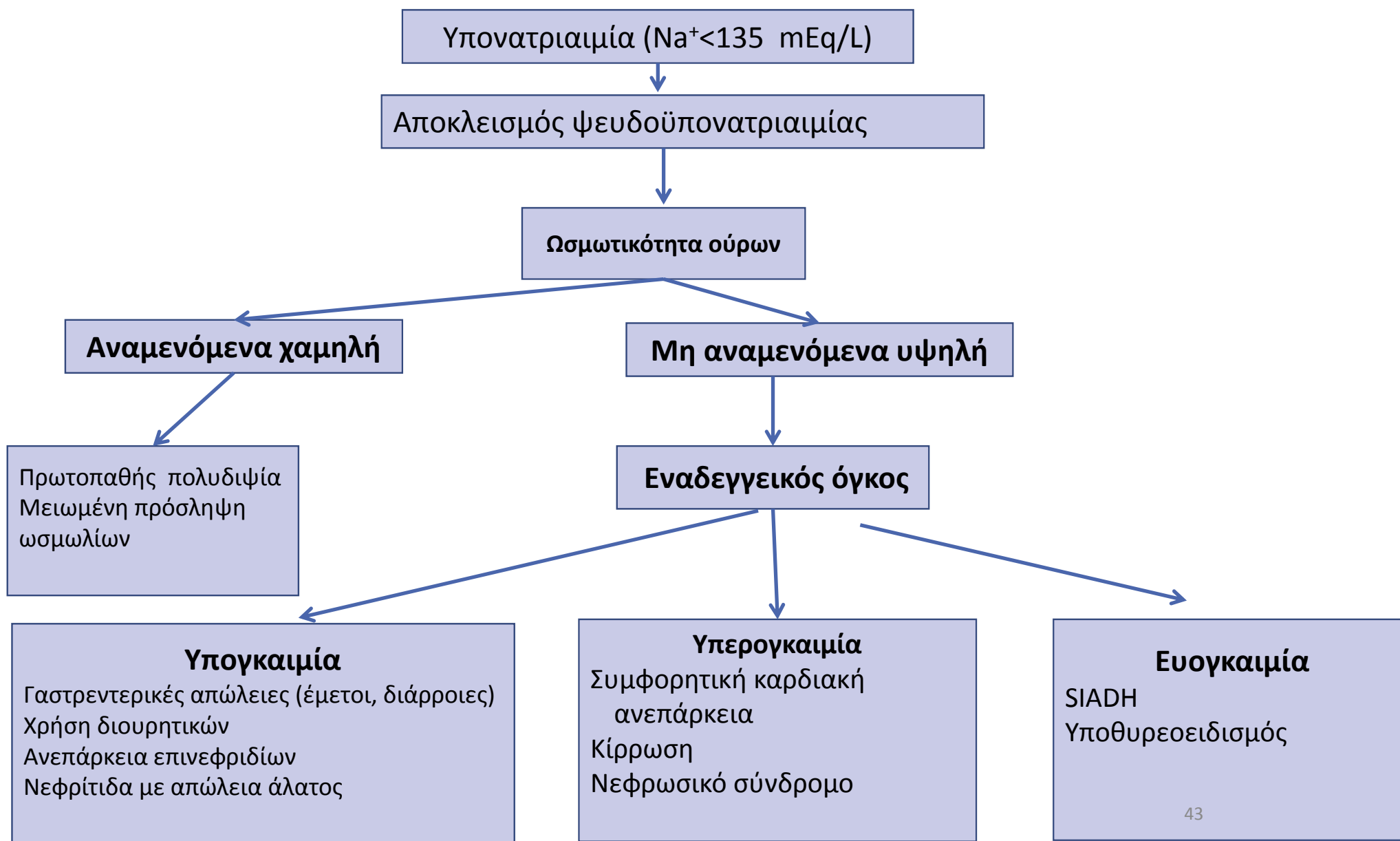
Ωσμωτικότητα ούρων (U_{osm})

- Εκτίμηση ικανότητας αποβολής H_2O από τους νεφρούς

Συγκέντρωση νατρίου ούρων (Na_U)

- Εκτίμηση κατάστασης ενδαγγειακού όγκου





Συγκέντρωση νατρίου ούρων (Na_U)

<25 meq/L

- Υπογκαιμία
 - Οιδηματικές καταστάσεις
 - Εξωνεφρικές απώλειες
- Εξ αιώσεως σε πρωτοπαθή πολυδιψία όταν $\uparrow \uparrow$ Νούρων

> 40 meq/l

- SIADH
- Νεφρικές απώλειες
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια,
- Έμετοι με υποχρεωτική απώλεια NaHCO_3
- ωσμωτική διούρηση

Εργαστηριακός έλεγχος για τη διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας

Ουρία

- Σε ασθενείς με SIADH ↑ FE ουρίας
- Σε μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας ↓ FE ουρίας <55%

Ουρικό οξύ

- <4 mg/dl σε SIADH

Κάλιο ορού

Οξεοβασική ισορροπία

Οξεοβασική διαταραχή και επίπεδα καλίου στην υπονατριαιμία

Μεταβολική οξέωση

- -/↑ [K⁺]
 - Νεφρική ανεπάρκεια
 - Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια
- -/↓ [K⁺]
 - Διάρροιες

Φυσιολογικό pH

- Συνήθως φυσιολογική [K⁺]
 - SIADH
 - Πρωτοπαθής πολυδιψία (μπορεί να υπάρχει υποκαλιαιμία)
 - Οίδηματικές καταστάσεις (απουσία διουρητικών)
 - Υποθυρεοειδισμός

Μεταβολική αλκάλωση

- -/↓ [K⁺]
 - Έμετοι/Ρινογαστρικός καθετήρας
 - Διουρητικά

Επισημάνσεις

Ο οργανισμός προσπαθεί να **διατηρήσει τον εξωκυττάριο όγκο** υγρών θυσιάζοντας το Na^+ του ορού

Η κατακράτηση ύδατος που οδηγεί σε **περίσσεια ύδατος σε σχέση με τις διαλυμένες ουσίες** είναι ο κοινός παρονομαστής σχεδόν σε όλες τις υπονατριαιμίες

Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις υπάρχει **αδυναμία για μέγιστη αραίωση των ούρων** (με εξαίρεση την ψυχογενή πολυδιψία και τη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη ωσμωλίων)

Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία οι περισσότερες περιπτώσεις σχετίζονται με **δράση της ADH**

Για να υπάρξει υπονατριαιμία χρειάζονται: **Αυξημένα επίπεδα ADH + Αυξημένη πρόσληψη H_2O**

Σας ευχαριστώ!

