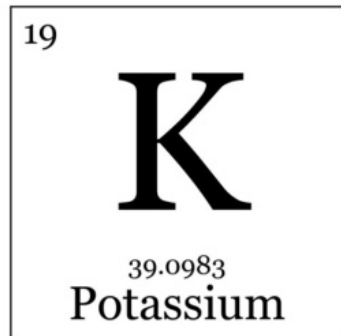


Ομοιόσταση του καλίου και διαταραχές

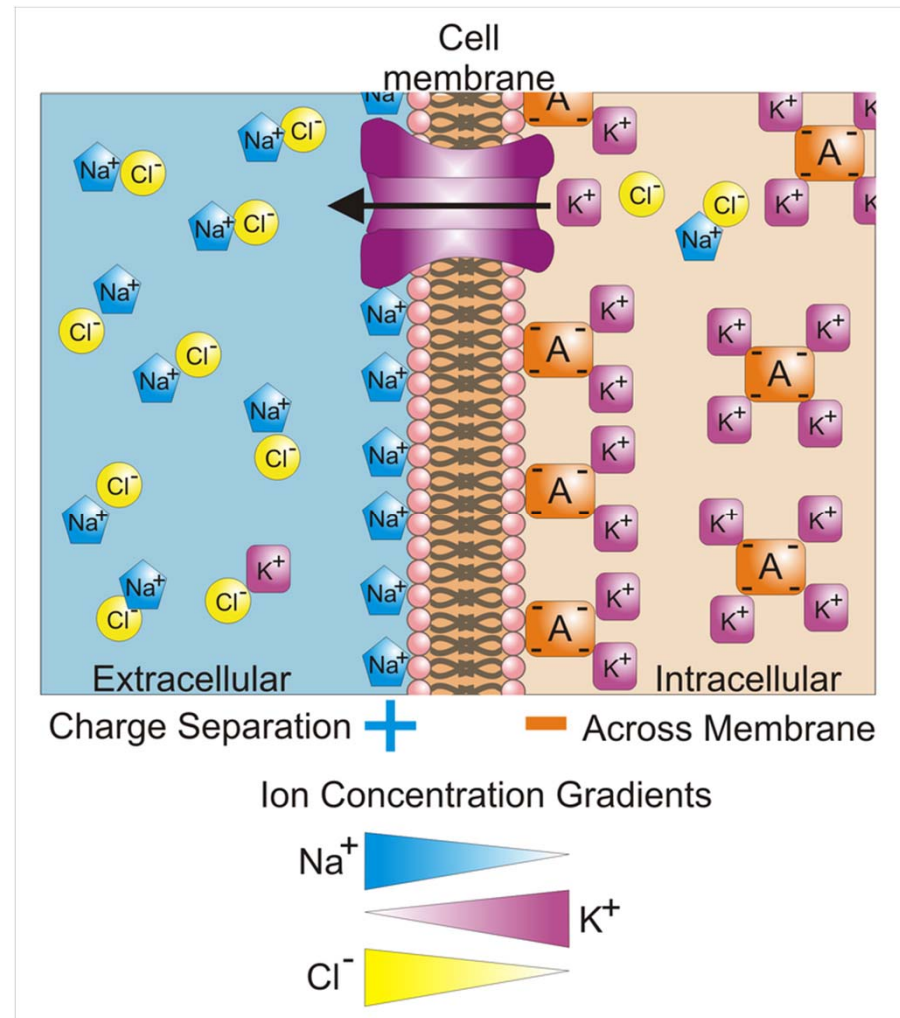


Γλυκερία Τσούκα
Νεφρολογικό Τμήμα
"Αντώνιος Μπίλλης"

Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

Εισαγωγή- φυσιολογικές λειτουργίες του καλίου

- Το κάλιο είναι το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν σε όλους τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς.
- Παίζει ρόλο-κλειδί στη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία, με μια ενδοκυττάρια συγκέντρωση 140-150 mEq/l.



Εισαγωγή- φυσιολογικές λειτουργίες του καλίου

- ❑ Σημαντικός ρόλος στον κυτταρικό μεταβολισμό (σύνθεση πρωτεϊνών, έλεγχος των δυναμικών μεταφορέων ιόντων, σύνθεση γλυκονόου)

Η διατήρηση της ECF $[K^+]$ εντός ορίων είναι ζήτημα διατήρησης της ζωής για τον άνθρωπο.

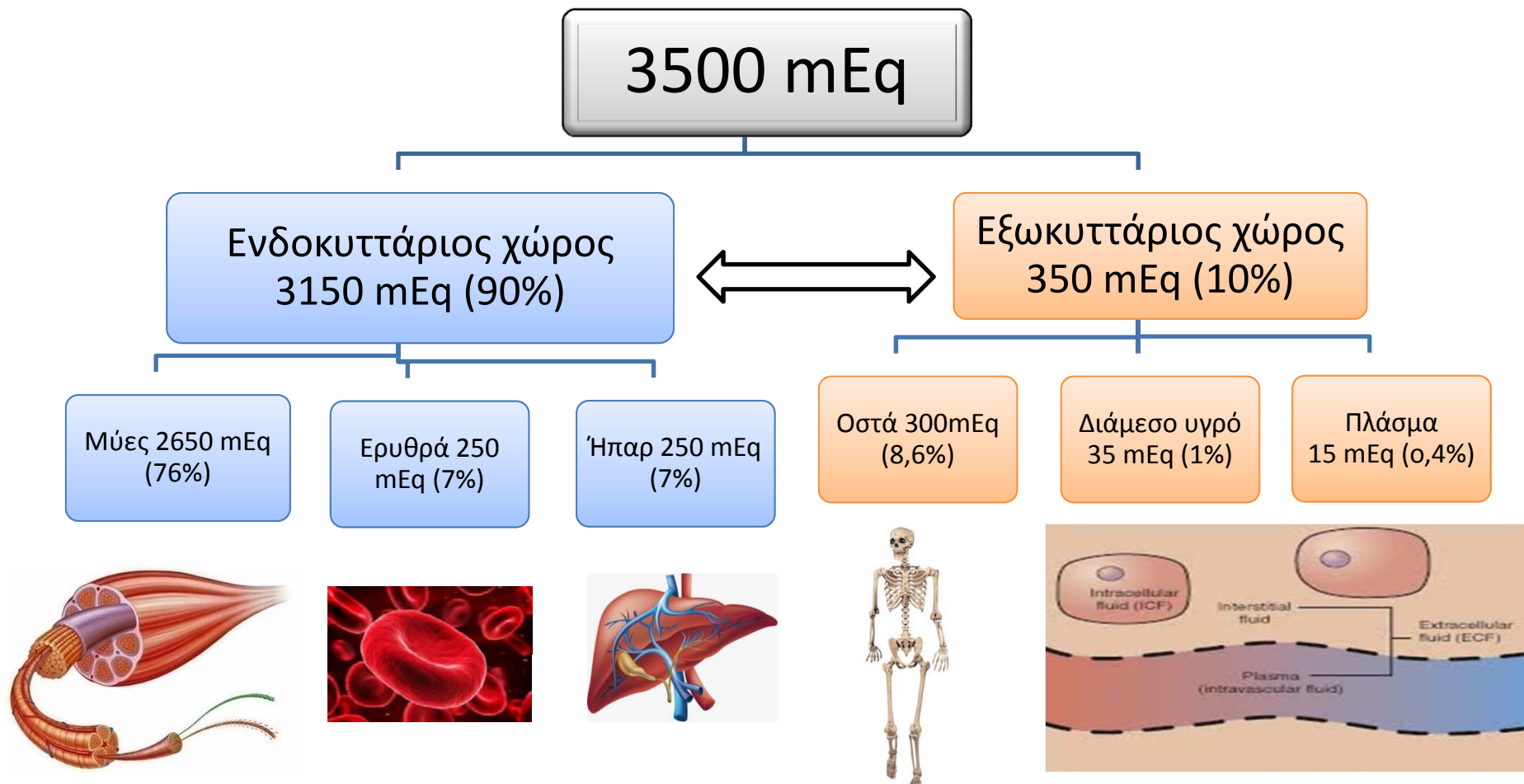
- ❑ Ρυθμιστής του κυτταρικού όγκου

- Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι όταν η ECF $[K^+]$ μειωθεί ή αυξηθεί, η κυτταρική μεμβράνη υπερπολώνεται ή εκπολώνεται αντίστοιχα, πράγμα που διαταράσσει τη φυσιολογική ηλεκτρική διεγερσιμότητα και μπορεί να καταλήξει σε θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες.

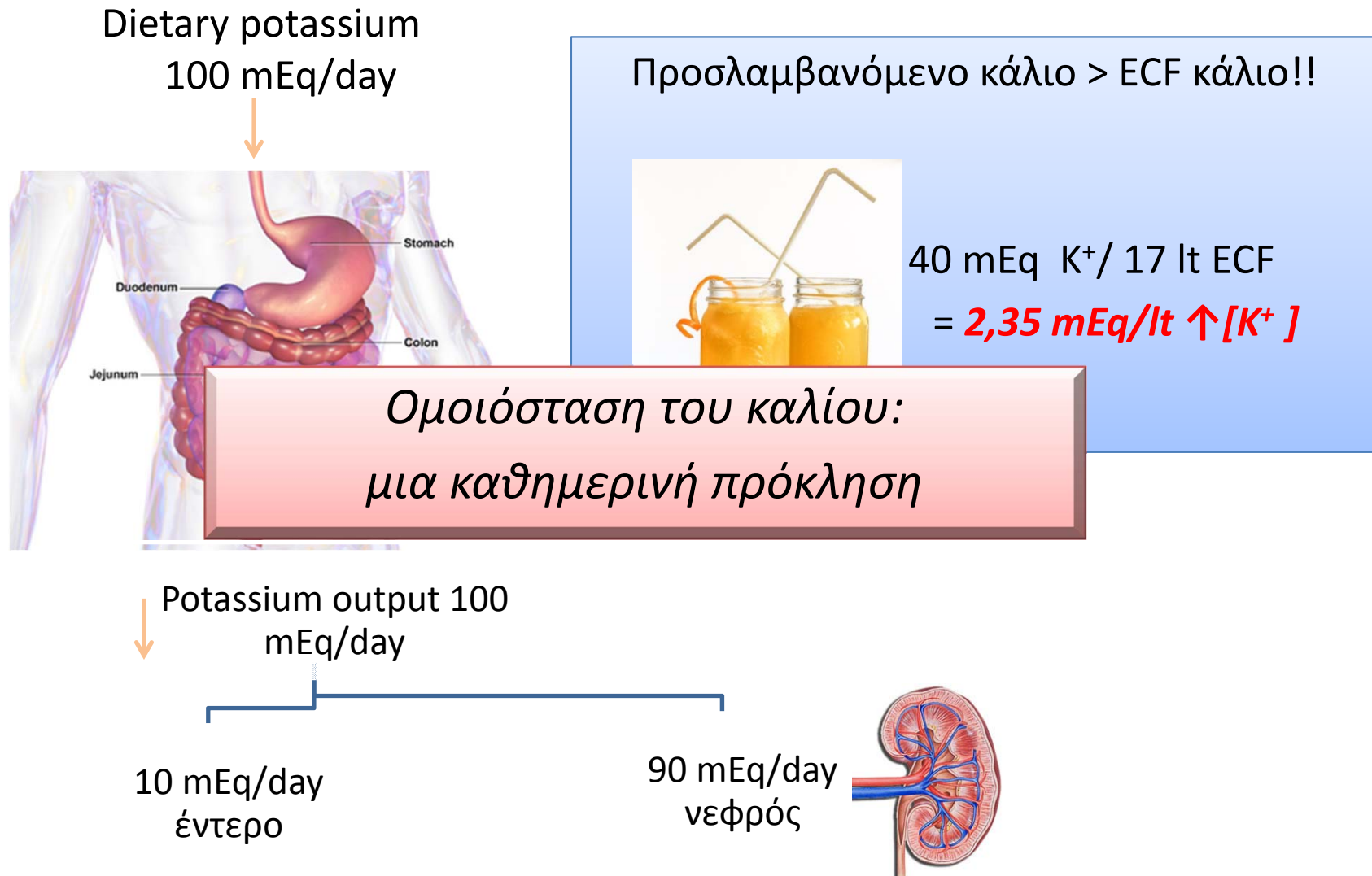
$$E_{mv} = -61 \log \frac{[K^+]_{in} + [Na^+]_{in}}{[K^+]_{out} + [Na^+]_{out}}$$

Περιεκτικότητα των ιστών σε κάλιο

- Η συνολική ποσότητα καλίου στον άνθρωπο είναι περίπου 50-55 mEq/kg ΒΣ (~ 3500 mEq).



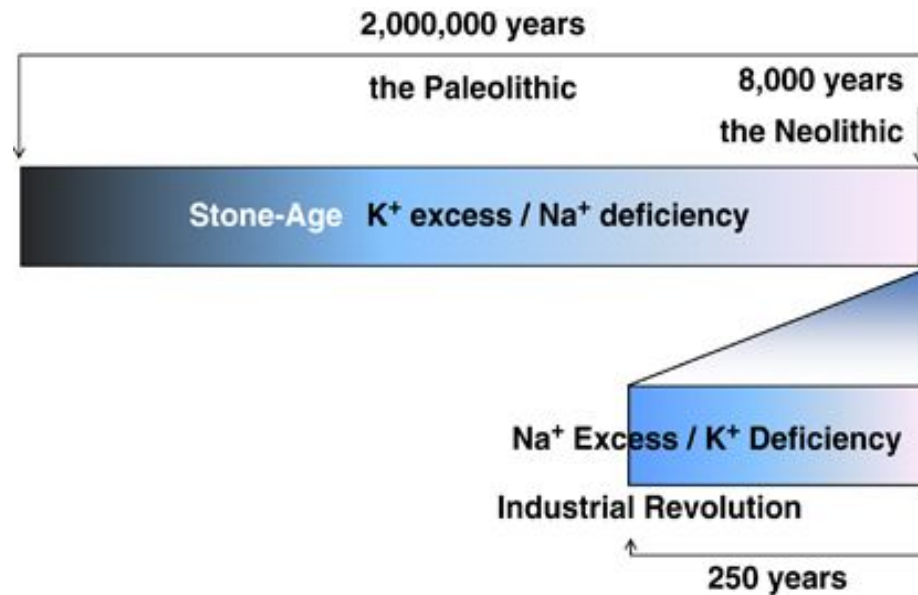
Διαιτητική πρόσληψη και αποβολή του καλίου



Ομοιόσταση του καλίου: η εξελικτική άποψη



$K/Na > 3$



$K/Na < 0,4$

Εσωτερική ισορροπία του καλίου
(κατανομή του μεταξύ ενδοκυττάριου
και εξωκυττάριου υγρού)

Εσωτερική κατανομή του καλίου

- ❑ Οι αλλαγές στο εξωκυττάριο κάλιο αρχικά ανακόπτονται από την κίνηση του καλίου μέσα ή έξω από τα κύτταρα (μηχανισμός buffering), για να δοθεί χρόνος στον νεφρό να δώσει την οριστική λύση για τη διατήρηση της ομοιόστασης του καλίου.
- ❑ Εξαιρετικά ακριβείς οι μηχανισμοί της ενδογενούς κατανομής του K^+ , αφού 1,5-2% μετακίνηση στον εξωκυττάριο χώρο $\rightarrow K^+ 8 \text{ mEq lt!!}$
- ❑ Γενικά, η $[K^+]$ πλάσματος είναι ανάλογη με τις συνολικές αποθήκες στον οργανισμό.

-
- ❑ Παράγοντες που υπεισέρχονται στην εσωτερική κατανομή του K^+ :

Φυσιολογικοί:

- Να-K-ΑΤΡάση: ινσουλίνη, κατεχολαμίνες, αλδοστερόνη
- $[K^+]$ πλάσματος (παθητικοί μηχανισμοί)
- Άσκηση

Παθολογικοί

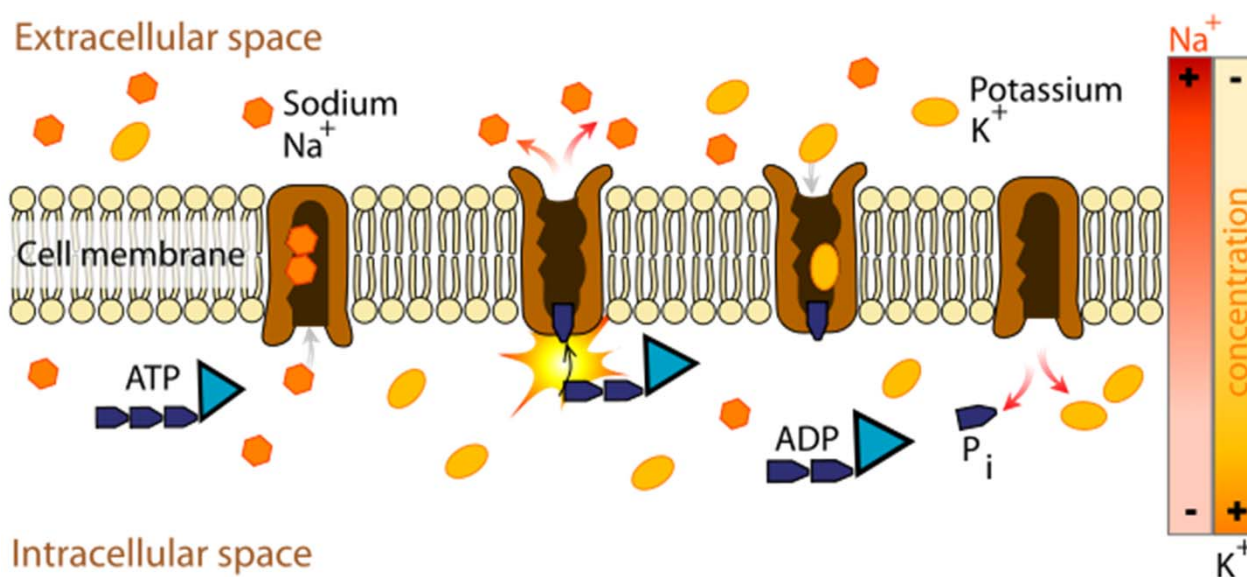
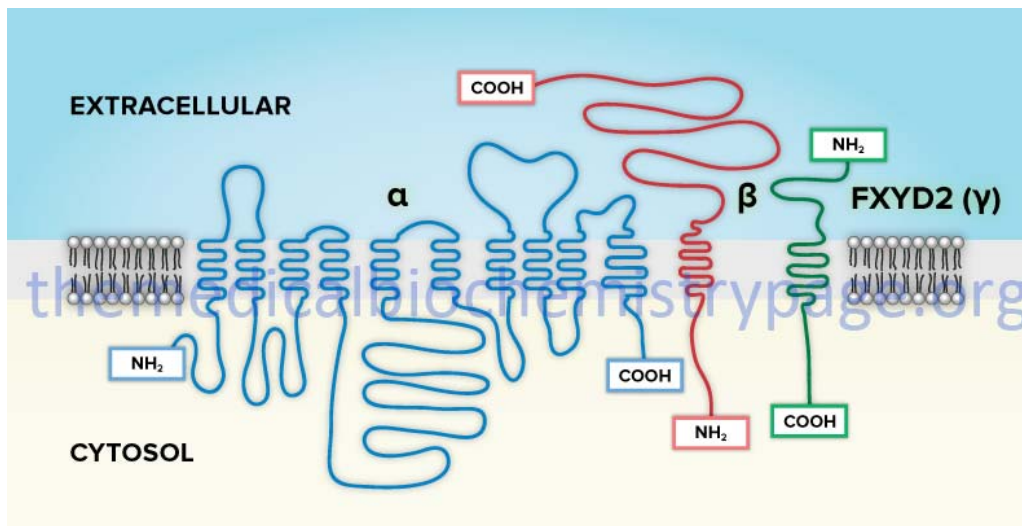
- Χρόνιες νόσοι (καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΝΝ)
- Εξωκυττάριο pH
- Υπεροσμωτικότητα
- Κυτταρική λύση

day-to-day
regulation

Δυσαναλογία
μεταξύ ενδο- και
εξωκυττάριου K^+

Να-K ΑΤΡάση: ο πρωταρχικός ρυθμιστής της κατανομής Na και K
μεταξύ ενδο- και εξωκυττάριου υγρού

Σύνθεση:
 α , β , γ (FXVD2)
αλυσίδες



Παράγοντες που επηρεάζουν τη δραστικότητα της Na-K-ATPάσης

- ☐ Ινσουλίνη
- ☐ Κατεχολαμίνες ($\uparrow$ μέσω β_2 -υποδοχέων και εμμέσως μέσω διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης)
- ☐ Αλδοστερόνη
- ☐ Θυρεοειδικές ορμόνες
- ☐ $[K^+]$ πλάσματος

Οξεία αναστολή της Na-K-ATPάσης (π.χ. σε τοξικό δακτυλιδισμό) $\rightarrow$ βαριά υπερκαλιαιμία.

Χρόνια δυσλειτουργία της Na-K-ATPάσης (καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΝΝ) $\rightarrow [Na^+]_{cell} \uparrow \uparrow$, $[K^+]_{cell} \downarrow \downarrow$, $[K^+]$ πλάσματος φυσιολογική

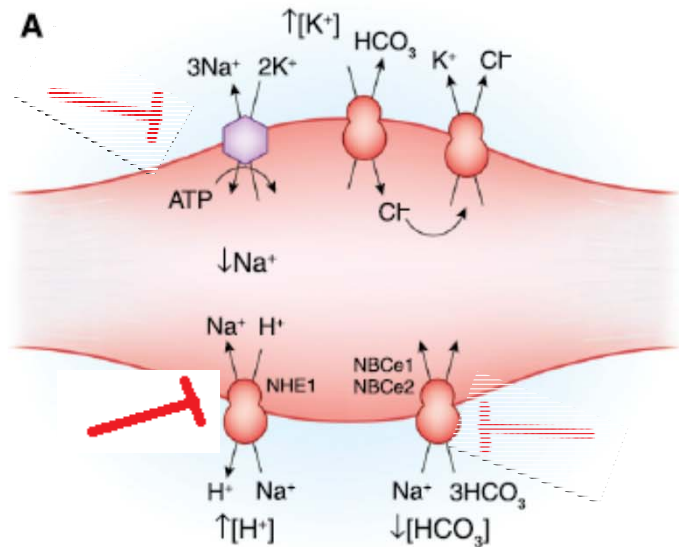
Clinical implications

- ☐ β-blockers (π.χ. προπρανολόλη): τάση για υπερκαλιαιμία μετά από φορτίο καλίου.
- ☐ Στρεσογόνες καταστάσεις π.χ. OEM μπορούν να μειώσουν οξέως το K^+ ορού κατά 0,5-0,6 mEq/l.
- ☐ β2-αγωνιστές (αλβουτερόλη, δοβουταμίνη) έχουν υποκαλιαιμική δράση.
- ☐ Για τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας δεν χορηγούμε IV κάλιο σε διαλύματα γλυκόζης.

☐ Μειωμένη δραστικότητα της Na-K-ATPάσης θα προκαλέσει παροδική υπερκαλιαιμία, αφού το περίσσειμα καλίου θα αποβληθεί τελικά μέσα σε μερικές ώρες από τους νεφρούς.

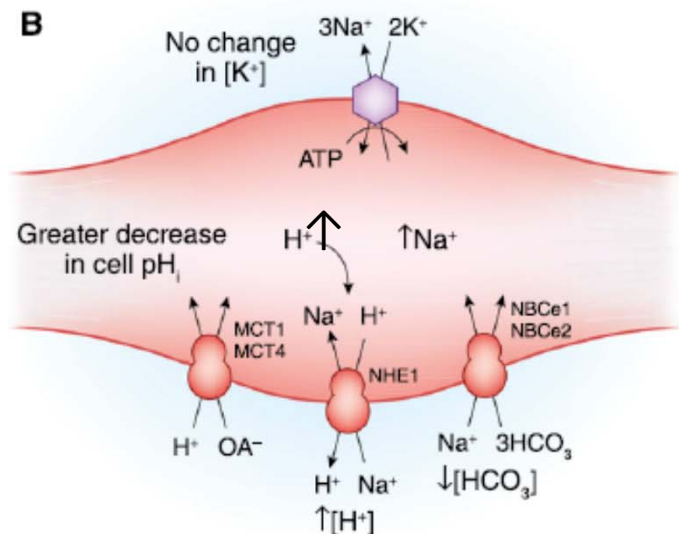


Σχέση εξωκυττάριου pH και $[K^+]$ πλάσματος



Mineral acidosis
(hyperchloremic with normal anion gap)

- ❑ Στις μη οργανικές οξεώσεις $\downarrow$ pH κατά 0,1 προκαλεί $\uparrow$ $[K^+]$ πλάσματος κατά 0,2-1,7 mEq/l.

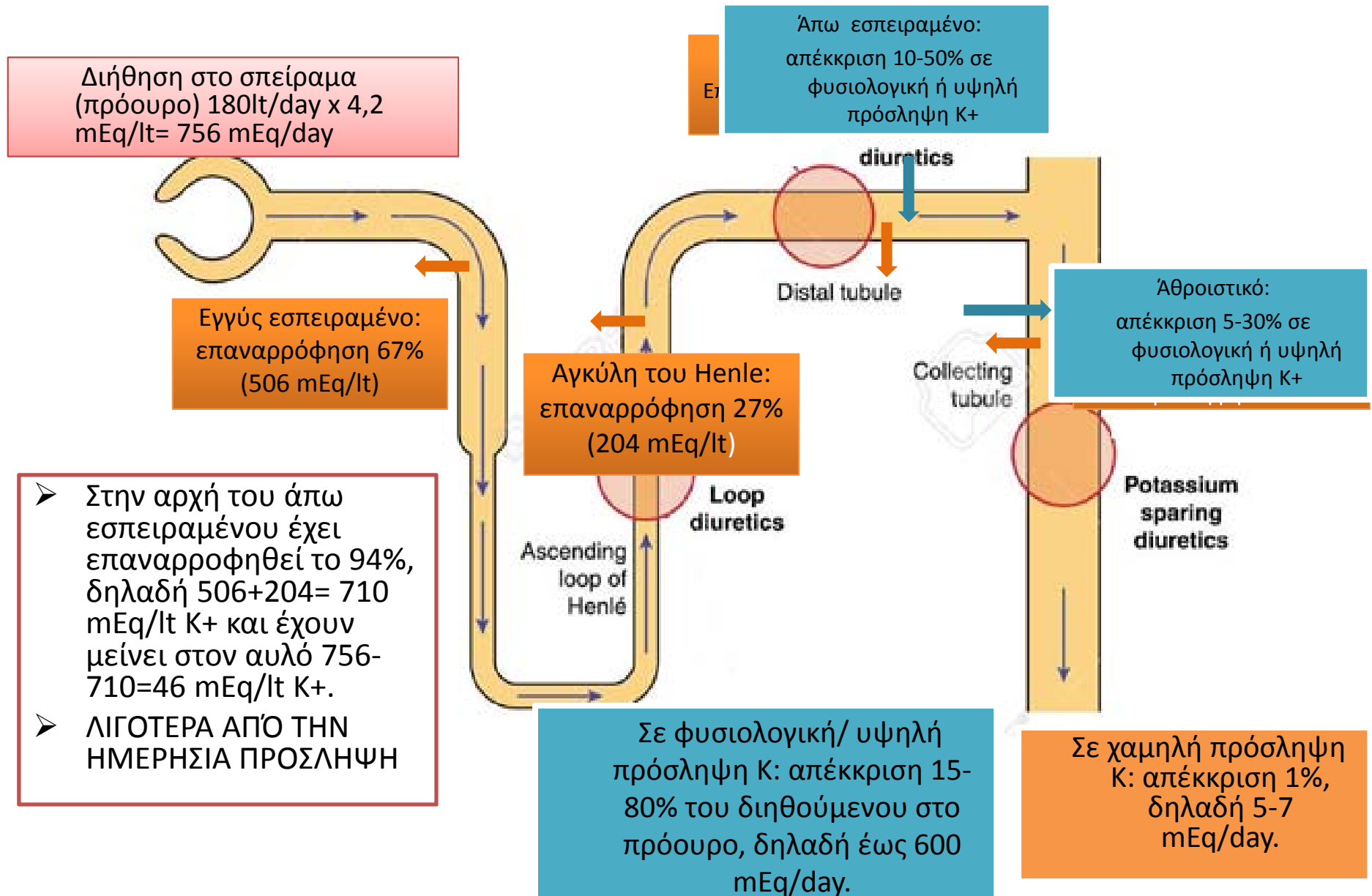


Organic acidosis
(with high anion gap)

- ❑ Στις οργανικές οξεώσεις πολύ μικρής έκτασης η έξοδος του καλίου από τα κύτταρα.

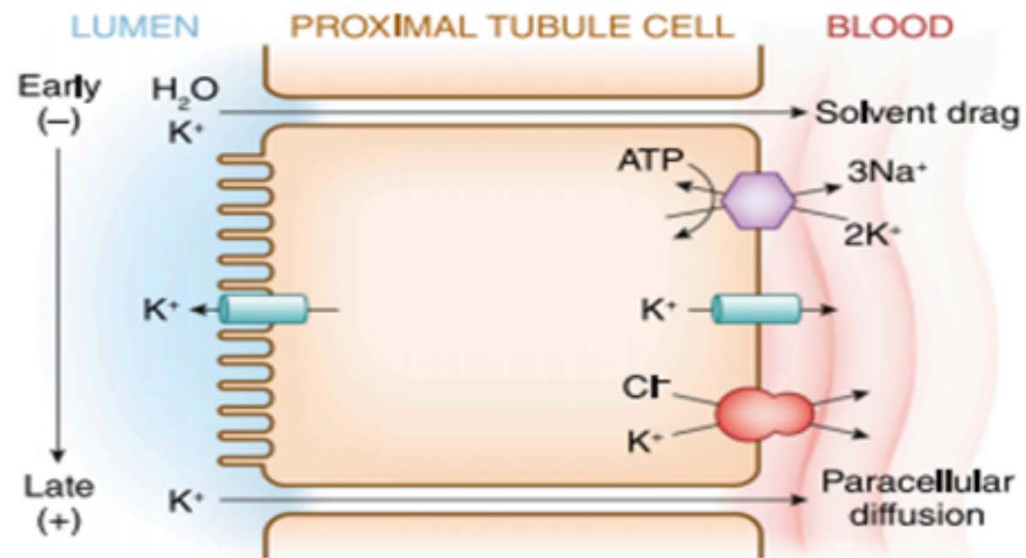
Νεφρός: ο βασικός και τελικός
ρυθμιστής της ομοιόστασης του
καλίου

Διαχείριση του καλίου από τους νεφρούς



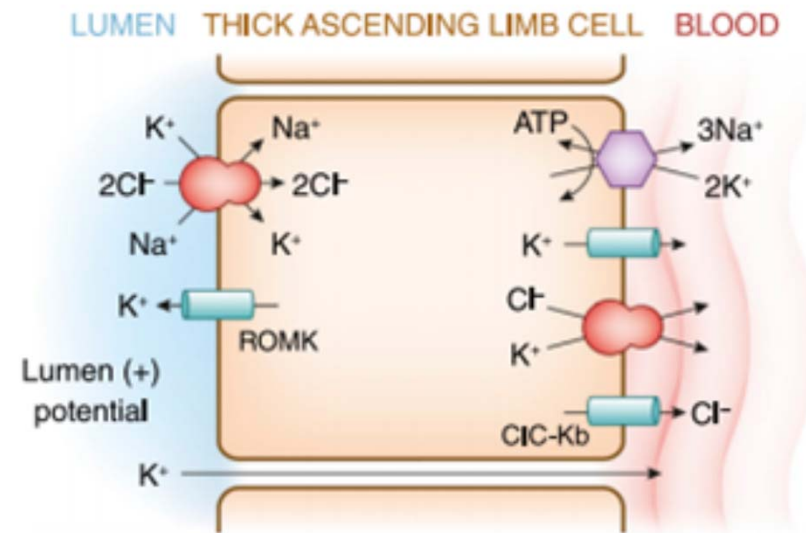
Επαναρρόφηση του K^+ στο εγγύς εσπειραμένο (PCT)

- ✓ Επαναρρόφηση του καλίου με συμμεταφορά με νερό κυρίως παρακυττάρια



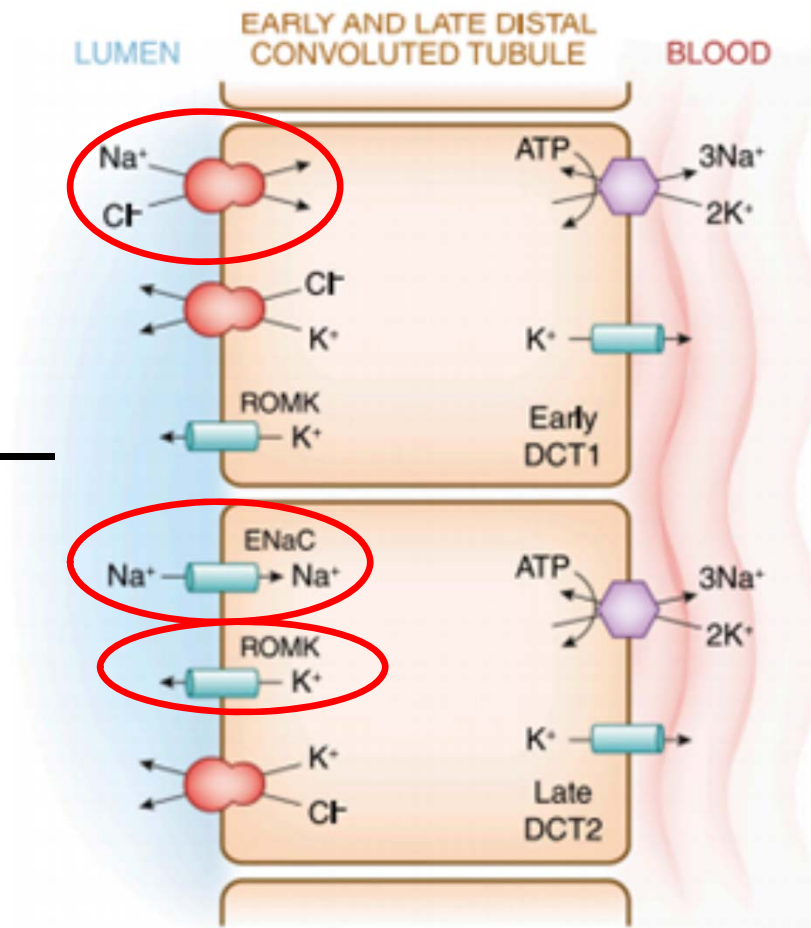
Επαναρρόφηση του K^+ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (TAL)

- ✓ Επαναρρόφηση του καλίου παρακυτταρικά και διακυτταρικά με δευτερογενή ενεργό μεταφορά (Na-K-2Cl συμμεταφορέας)
- ✓ Recycling του καλίου διαμέσου των διαύλων ROMK.



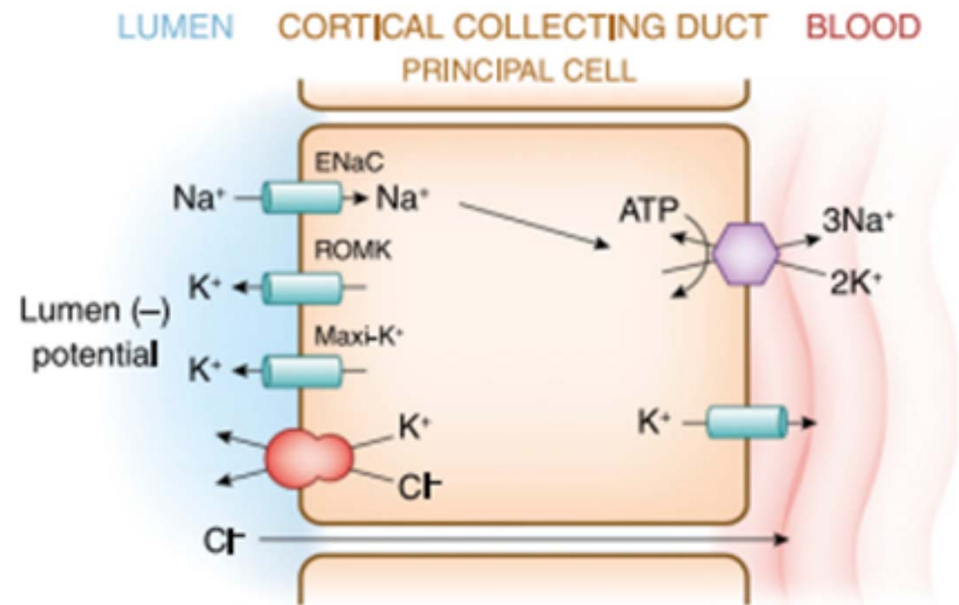
Διαχείριση του K^+ στο εγγύς (DCT1) και άπω (DCT2) τμήμα του άπω εσπειραμένου

- ✓ **DCT1**: ηλεκτρικά ουδέτερη συμμεταφορά Na , Cl
 - ✓ Τόπος δράσης των θειαζιδικών διουρητικών.
-
- ✓ **DCT2**: ηλεκτρογενής μεταφορά Na χωρίς Cl μέσω του επιθηλιακού καναλιού Na (ENaC)
 - ✓ Απέκκριση καλίου μέσω των διαύλων ROMK.



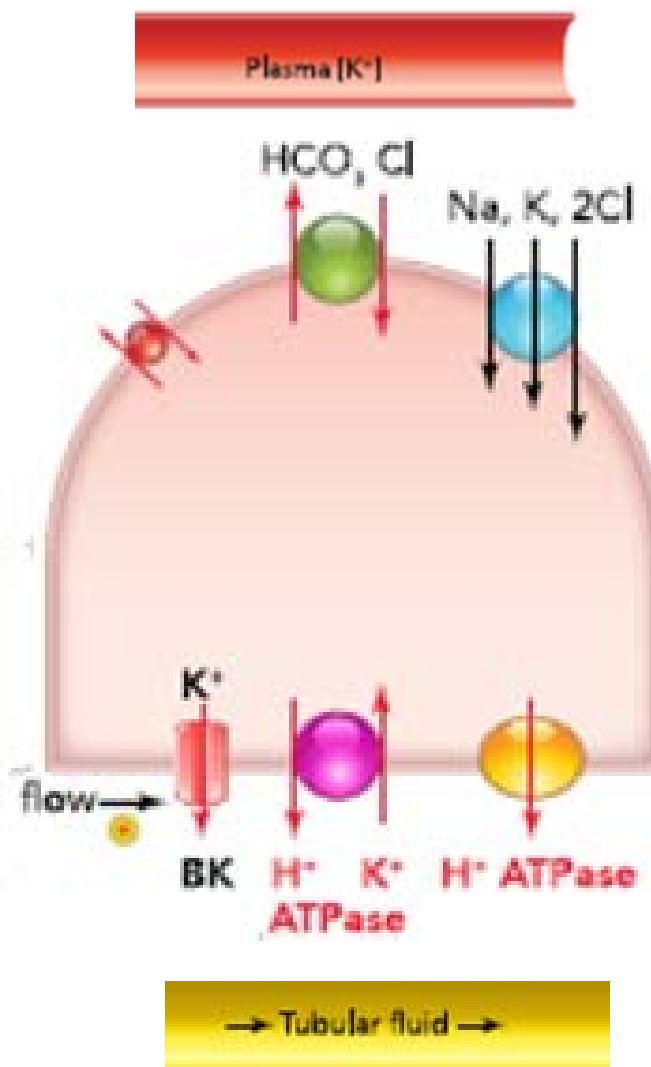
Απέκκριση του K^+ από το βασικό κύτταρο (principal cell) του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου (CCD)

- ✓ **CCD (θεμέλιο κύτταρο):**
ηλεκτρογενής μεταφορά Na χωρίς Cl μέσω του επιθηλιακού καναλιού Na (ENaC)
- ✓ Απέκκριση καλίου μέσω των διαύλων ROMK και των BK (maxi) διαύλων.
- ✓ Τόπος δράσης της αμιλορίδης.



Διαχείριση του K^+ από το εμβόλιμο (α-intercalated) κύτταρο του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου (CCD)

- ✓ Ενεργητική επαναρρόφηση καλίου με αντιμεταφορά με H μέσω H - K -ATPάσης σε υποκαλιαιμία.
- ✓ Απέκκριση καλίου μέσω BK διαύλων.

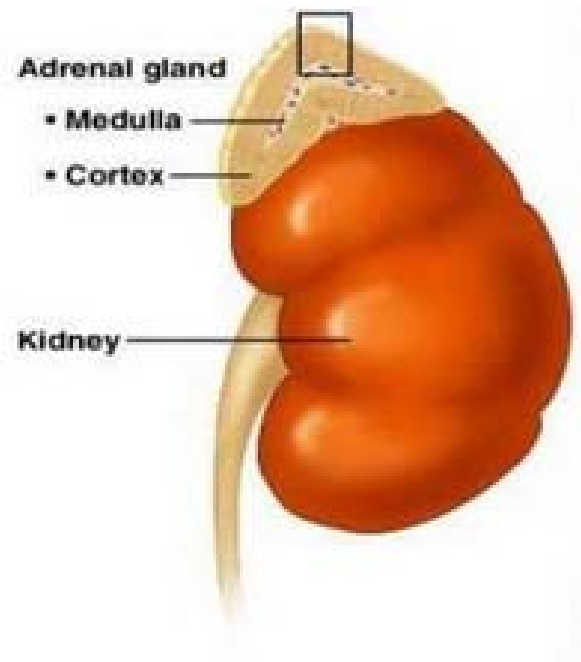


Παράγοντες που καθορίζουν τη νεφρική διαχείριση του καλίου

- ☐ Αλδοστερόνη
- ☐ $[K^+]$ πλάσματος
- ☐ Σωληναριακή ροή
- ☐ $[HCO_3^-]$ στο σωληναριακό υγρό
- ☐ Αντιδιουρητική ορμόνη
- ☐ Προγεστερόνη

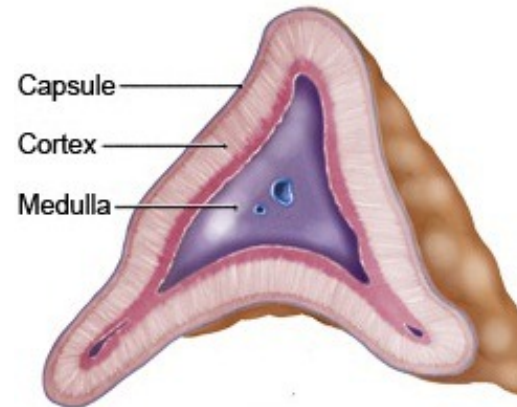
Η επίδραση της αλδοστερόνης στη
νεφρική απέκκριση του καλίου

Αλδοστερόνη

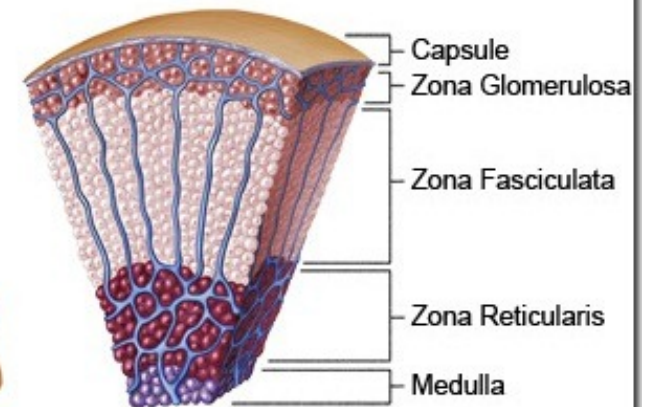


Adrenal Gland Cross Sections

Transverse Section

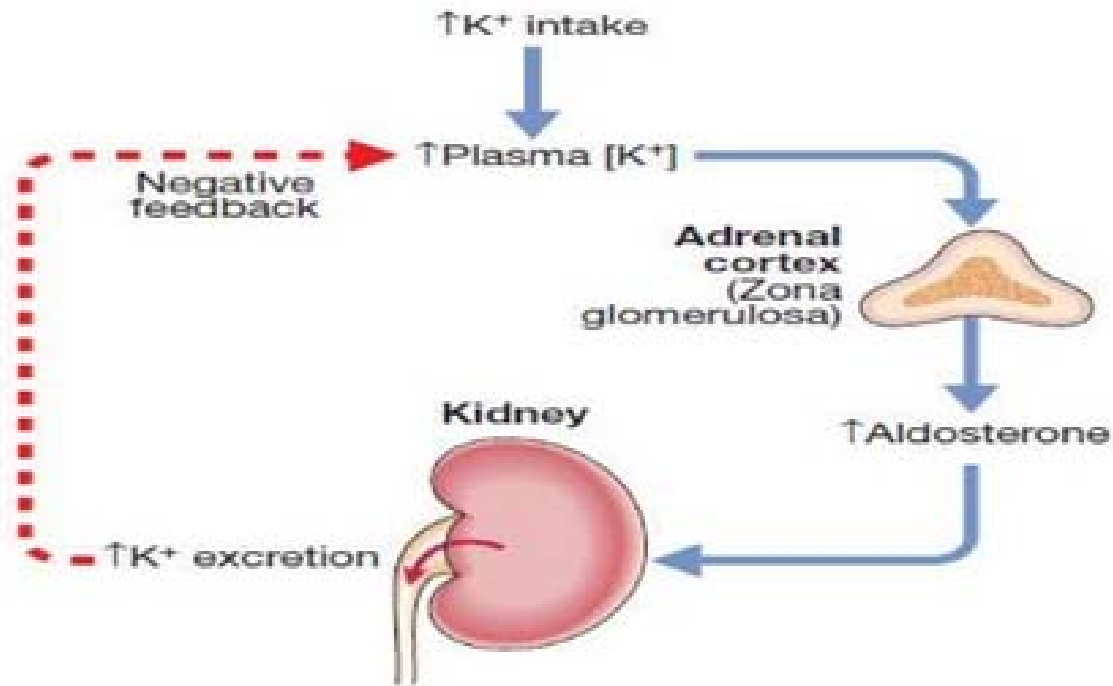


Microscopic Section



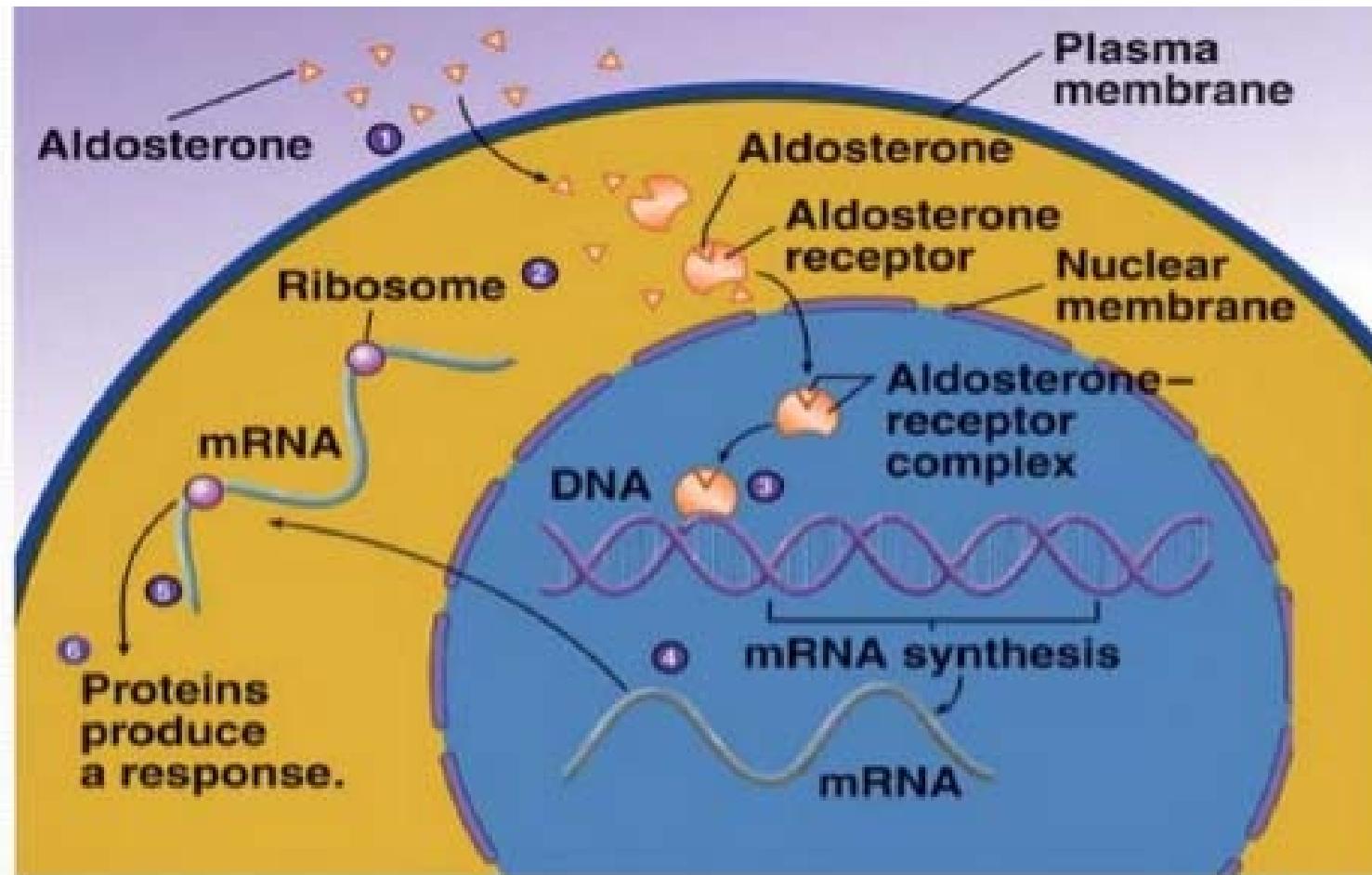
- Αλδοστερόνη: στεροειδής ορμόνη που συνθέτεται στη σπειροειδή μοίρα του φλοιού των επινεφριδίων και είναι υπεύθυνη για την ισορροπία των υγρών και των ηλεκτρολυτών (νατρίου, χλωρίου, καλίου). Γι' αυτό λέγεται αλατοκορτικοειδής.

Aldosterone: a “classic” feedback loop



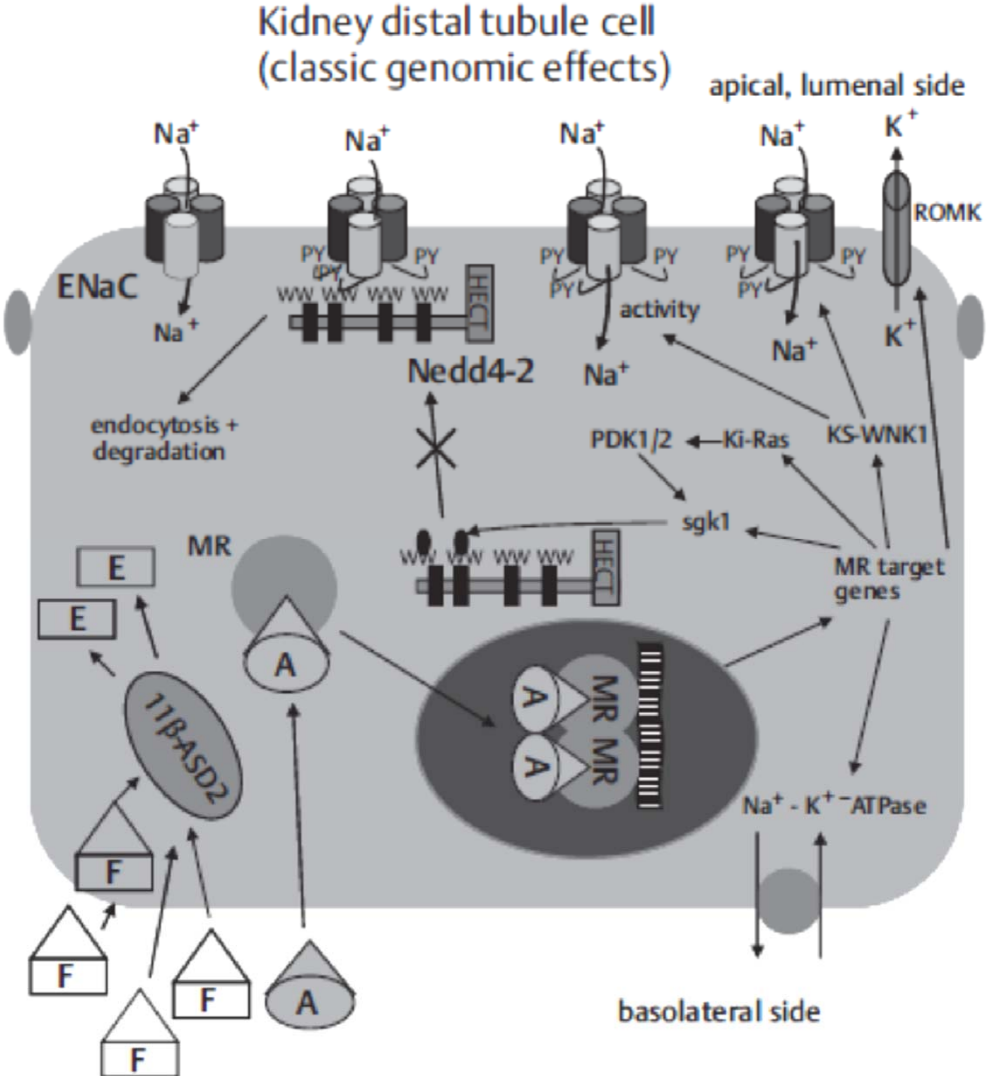
- Απαιτεί ένα “error signal” που είναι η υπερκαλιαιμία.
- Τη σύνθεση αλδοστερόνης προάγει ισχυρά η αγγειοτενσίνη II.

Τρόπος δράσης της αλδοστερόνης



Οι δράσεις της αλδοστερόνης στο νεφρό

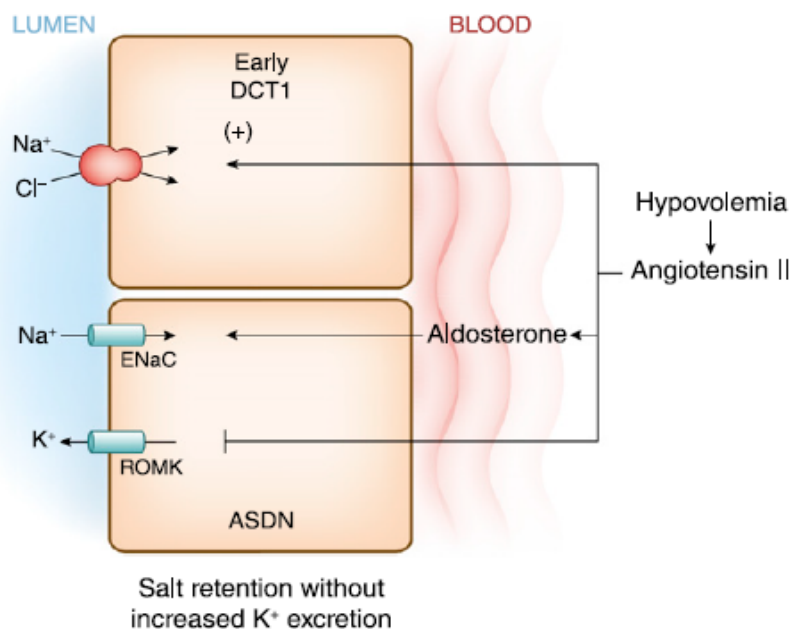
- SGK-1: serum and glucocorticoid regulated kinase-1
- Nedd-4-2: ubiquitin ligase
- 11 β -HSD2: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2
- MR: mineralocorticoid receptor
- KS-WNK1: kidney specific with-no-lysine kinase 1
- F: cortisol
- E: cortisone



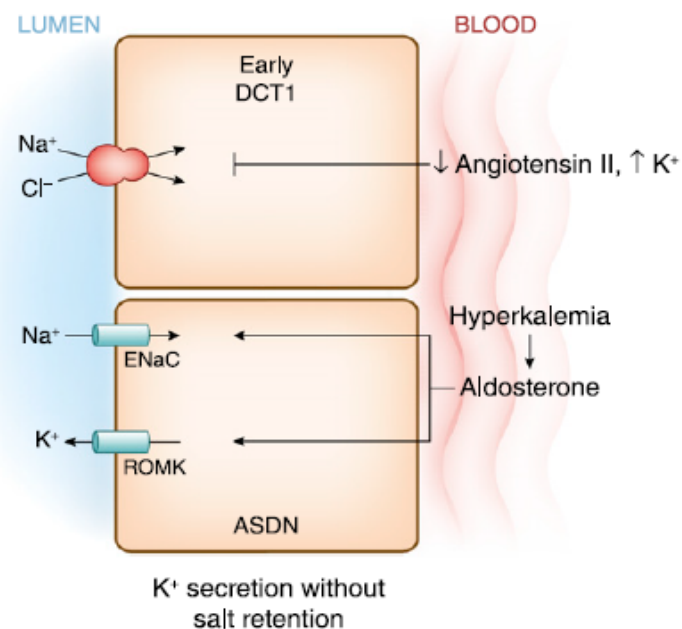
Aldosterone-Sensitive Distal Nephron (ASDN): DCT2, connecting tubule, CD

Το παράδοξο της αλδοστερόνης (ή αλλιώς η ανεξάρτητη ρύθμιση της αποβολής νατρίου και καλίου)

- ✓ Ικανότητα του νεφρού να επανααρροφά NaCl με ελάχιστη απέκκριση καλίου όταν η σύνθεση της αλδοστερόνης προάγεται από την ελάττωση δραστικού όγκου. Έτσι, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν εμφανίζουν υποκαλιαιμία πριν από την έναρξη των διουρητικών.
- ✓ Ικανότητα του νεφρού να μεγιστοποιεί την αποβολή καλίου χωρίς κατακράτηση νατρίου όταν η σύνθεση της αλδοστερόνης προάγεται από την πρόσληψη φορτίου καλίου.



Volume depletion



Hyperkalemia or increased dietary K intake
with normovolemia

$[K^+]$ πλάσματος: παράγοντας που
καθορίζει τη νεφρική διαχείριση
του καλίου

[K⁺] πλάσματος

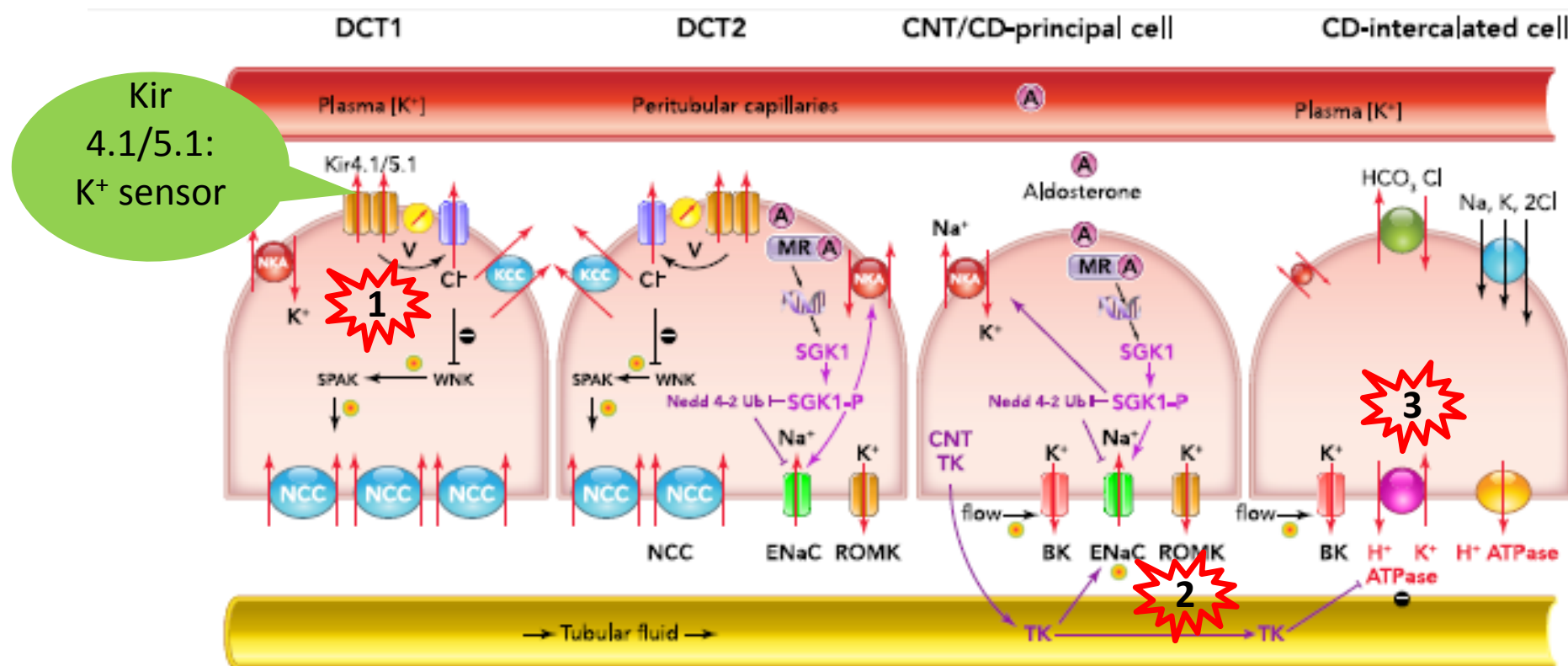
- ❑ Αδρεναλεκτομηθέντα πειραματόζωα και ποντίκια χωρίς συνθάση της αλδοστερόνης προσαρμόζουν τη νεφρική αποβολή καλίου σε αύξηση της πρόσληψης καλίου σε “φυσιολογικά” πλαίσια (2% K⁺ στη δίαιτα).
- ❑ Μόνο όταν φορτίζονται με κάλιο πάνω από τα “φυσιολογικά” όρια εμφανίζουν σοβαρή υπερκαλιαιμία.
- ❑ Η αλδοστερόνη δεν είναι απόλυτο “προαπαιτούμενο” στην καθημερινή ομοιόσταση του καλίου, αλλά είναι απαραίτητη όταν χρειάζεται να επιτευχθεί μέγιστη απέκκριση καλίου.
- ❑ Άλλοι, μη εξαρτώμενοι από την αλδοστερόνη, παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη νεφρική διαχείριση του καλίου, με πρώτον την [K⁺] πλάσματος.

Πώς το $[K^+]$ πλάσματος επηρεάζει τη νεφρική διαχείριση του καλίου:
από τη “μηχανιστική” εξήγηση στο μικρομοριακό επίπεδο

□ Υψηλό $[K^+]$ πλάσματος:

- ↓ επαναρρόφηση HCO_3^- στο εγγύς εσπειραμένο
- ↑ KS-WNK1/L-WNK1
 - ↓ NCC στο άπω εσπειραμένο μέσω αποφωσφορυλίωσης
 - ↑ ROMK
- ↑ τη σύνθεση αλδοστερόνης

Μηχανισμοί που κινητοποιούνται στην υποκαλιαιμία

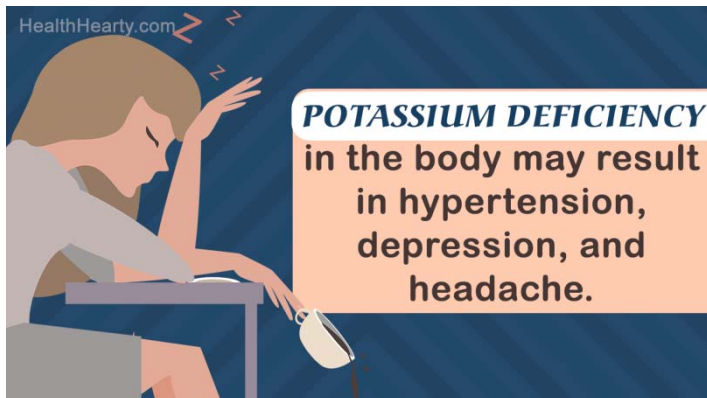


1. Έξοδος K⁺ από το διάυλο Kir 4.1/5.1 στην πλαγιοβασική μεμβράνη → έξοδος Cl⁻ → ↑ SPAK → ↑ NCC → επαναρρόφησης Na και Cl μέσω στο άπω εσπειραμένο (↓ [K⁺] από 4,5 σε 3 mEq/l → ↑ NCC x3 ή x4)
2. Απομάκρυνση των διαύλων ROMK από τη σωληναριακή μεμβράνη
3. ↑ επαναρρόφησης καλίου από την H,K ATPάση των α-εμβόλιμων κυττάρων του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου.

WHY YOUR MOTHER WAS RIGHT: HOW POTASSIUM INTAKE REDUCES BLOOD PRESSURE

DAVID H. ELLISON and (*by invitation*) ANDREW S. TERKER

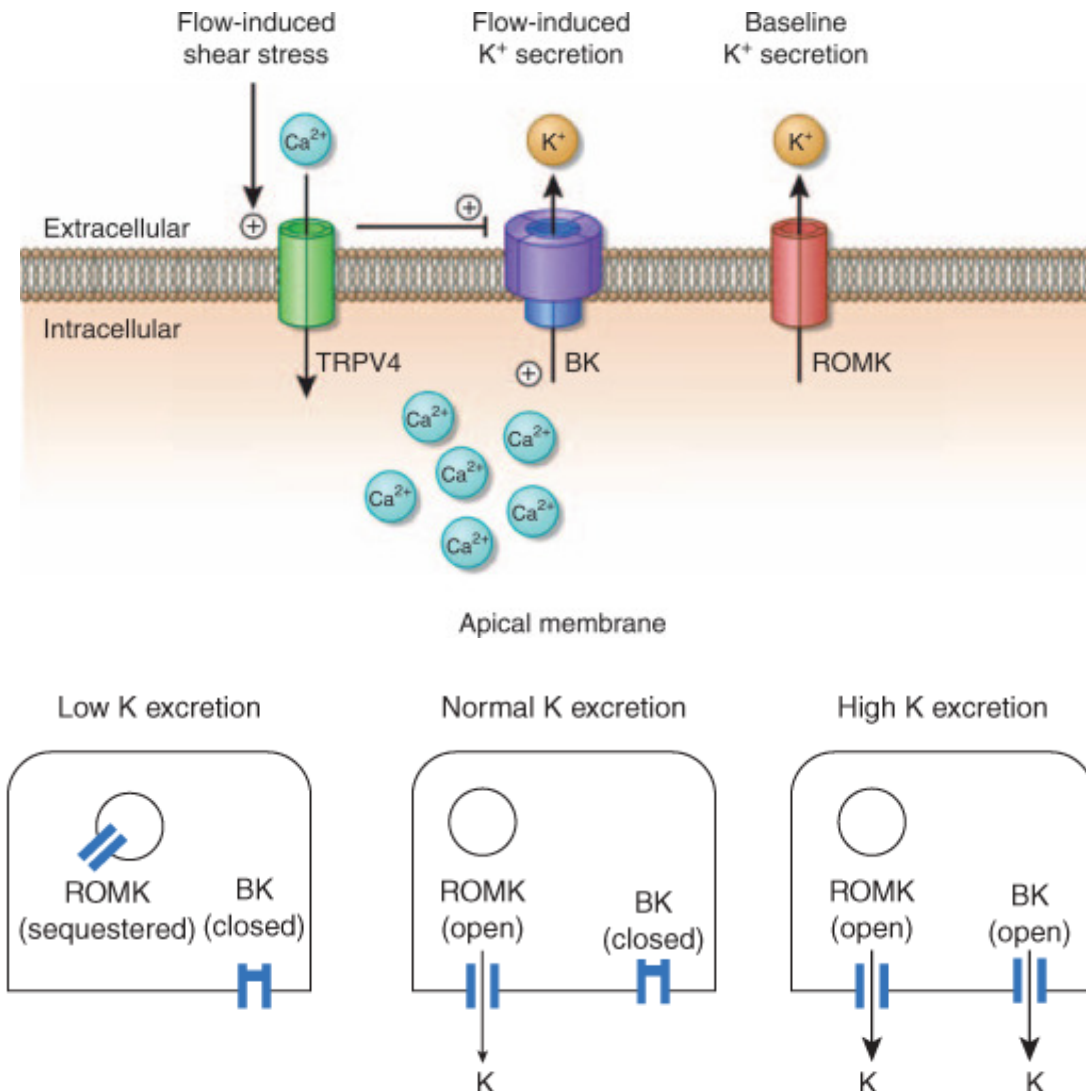
- Δίαιτα πτωχή σε κάλιο προάγει τη νατριοευαισθησία και αυξάνει την αρτηριακή πίεση μέσω αύξησης της δραστηριότητας του ευαίσθητου στις θειαζίδες συμμεταφορέα Na^+/Cl^- στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο.



TRANSACTIONS OF THE AMERICAN CLINICAL AND CLIMATOLOGICAL
ASSOCIATION, VOL. 126, 2015

Η σωληναριακή ροή παίζει ρόλο στη
διαχείριση του καλίου από τους
νεφρούς

Αύξηση της απέκκρισης του καλίου σε αυξημένη σωληναριακή ροή *BK channels (maxi K⁺ - “big conductance” channels)*



Source: Douglas C. Eaton, John P. Pooler: *Vander's Renal Physiology*, 8th Edition

- ✓ **Θέση:** φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο (θεμέλια και εμβόλιμα κύτταρα).
- ✓ **Ενεργοποίηση** από την αύξηση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} από το μηχανικό stress στο τοίχωμα του σωληναρίου σε αυξημένη σωληναριακή ροή.
- ✓ **Ρόλος:** ταχεία απέκκριση καλίου μετά από “υπερφυσιολογικό” φορτίο καλίου ή σε δυσλειτουργία των διαύλων ROMK.

Η HCO_3^- στο σωληναριακό υγρό
διευκολύνει την απέκκριση του καλίου

↑ $[\text{HCO}_3^-]$ /αλκαλικό pH στο σωληναριακό υγρό προάγει την
απέκκριση του καλίου

➤Ιδιαίτερα σημαντική η συμβολή των HCO_3 στην απέκκριση του καλίου από εξελικτικής σκοπιάς.

➤Έτσι ερμηνεύεται ο φαύλος κύκλος μεταξύ υποκαλιαιμίας και μεταβολικής αλκάλωσης- το ένα συντηρεί το άλλο και πρέπει να διορθώνονται και τα δύο.

Η εντερική συμμετοχή στην
ομοιόσταση του καλίου

Διαχείριση του καλίου από το έντερο

- ❑ Φυσιολογικά αποβάλλεται από το έντερο 10% της ημερήσιας πρόσληψης καλίου, δηλαδή $\sim 8 \text{ mEq/lt}$.
- ❑ Φυσιολογικά σε καθημερινή βάση η ποσότητα του καλίου που καταναλώνεται απορροφάται στο λεπτό έντερο και η συμμετοχή του παχέος εντέρου είναι αμελητέα.
- ❑ Η αποβολή καλίου από το παχύ έντερο αποκτά σημασία σε καταστάσεις που συνοδεύονται από υπερκαλιαιμία και κυρίως σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε εξωνεφρική κάθαρση.
- ❑ Η αλδοστερόνη παίζει μικρό αλλά σημαντικό ρόλο στην αποβολή του καλίου σ' αυτούς τους ασθενείς.

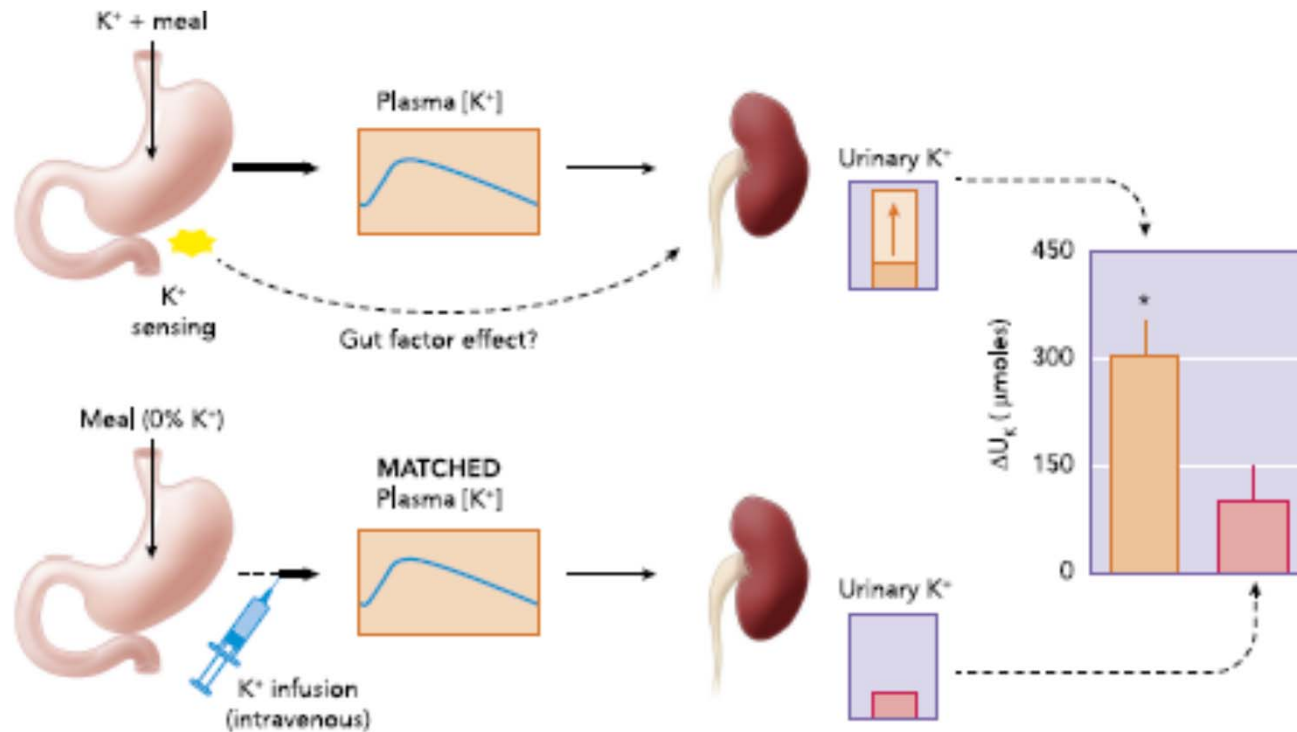
Το έντερο ως “ανιχνευτής καλίου”:
ενδοεπικοινωνία με το νεφρό

*Feed-forward
mechanism*

- ❑ Περίπου 30 χρόνια πριν ο Rabinowitz et al. παρατήρησαν σε πειραματόζωα ότι η πρόσληψη καλίου με την τροφή ή η τοποθέτησή του στο στόμαχο συνοδευόταν από σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στην απέκκριση του καλίου σε σχέση με ενδοφλέβια έγχυση καλίου που προκαλούσε τον ίδιο βαθμό υπερκαλιαιμίας. Υποστήριξαν ότι υπάρχει στον εντερικό σωλήνα αισθητήρας που σηματοδοτεί την έναρξη της απέκκρισης καλίου από τους νεφρούς, πριν την άνοδο της συγκέντρωσης στο πλάσμα, με σκοπό την αποφυγή της υπερκαλιαιμίας.
- ❑ Προσφάτως ο Preston et al έδειξαν ότι ανάλογος μηχανισμός υπάρχει **και στον άνθρωπο.**

*J Hypertens 7: 433–442, 1989.
Kidney Int 88: 1383–1391, 2015.*

Gut-sensored kaliuretic response



Gut-sensored kaliuretic response

- ☐ Αισθητήρας καλίου: πού;;;
Στόμαχος;; Σύστημα πυλαίας κυκλοφορίας;;
- ☐ Διαμεσολαβητής: άγνωστος
Εντερικό πεπτίδιο;; Πεπτίδιο προερχόμενο από την υπόφυση;; Πρωτεΐνη (ή τοξίνη) από το εντερικό μικροβίωμα;;
- ☐ Θέση δράσης στο νεφρό: πιθανολογείται ταχεία και σχεδόν πλήρης αποφωσφορλίωση του αντιμεταφορέα Na/Cl στο DCT1.

Διαταραχές της $[K^+]$ πλάσματος

Υπερκαλιαιμία

Υπερκαλιαιμία

- ❑ Αυξημένη διαιτητική πρόσληψη καλίου από μόνη της δεν αποτελεί αίτιο υπερκαλιαιμίας σε φυσιολογικούς ενήλικες με επαρκή νεφρική λειτουργία (εξαιρούνται ιατρογενή αίτια).
- ❑ Η μετακίνηση καλίου από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο πρέπει να είναι μεγάλη και αιφνίδια για να προκαλέσει συμπτωματική υπερκαλιαιμία και αυτή η υπερκαλιαιμία θα είναι παροδική.
- ❑ Επίμονη υπερκαλιαιμία σημαίνει **πάντα** διαταραχή στην απέκκριση του καλίου από τους νεφρούς. Η μέτρηση του καλίου στα ούρα 24ώρου δεν έχει νόημα σε επίμονη υπερκαλιαιμία.

Αίτια υπερκαλιαιμίας

➤ Μετακίνηση καλίου από τα κύτταρα

- Ψευδής υπερκαλιαιμία
- Μεταβολική οξέωση (ανόργανη)
- Υπεργλυκαιμία, υπεροσμωτικότητα, έλλειψη ινσουλίνης
- Κυτταρική λύση
- β-αποκλειστές
- Άσκηση
- Υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση
- Τοξικός δακτυλιδισμός
- Μετάγγιση αίματος

➤ Διαταραχή στη νεφρική απέκκριση καλίου

- Υπαλδοστερονισμός
- Διαταραχή στην απάντηση στην αλδοστερόνη
- Οξεία και χρόνια νεφρική νόσος
- Καλιοσυντηρητικά διουρητικά
- Voltage-dependent νεφροσωληναρική οξέωση τύπου I
- Σ. Gordon
- Εκλεκτική διαταραχή στην απέκκριση του καλίου

Διαταραχές της $[K^+]$ πλάσματος

Υποκαλιαιμία

Αίτια υποκαλιαιμίας

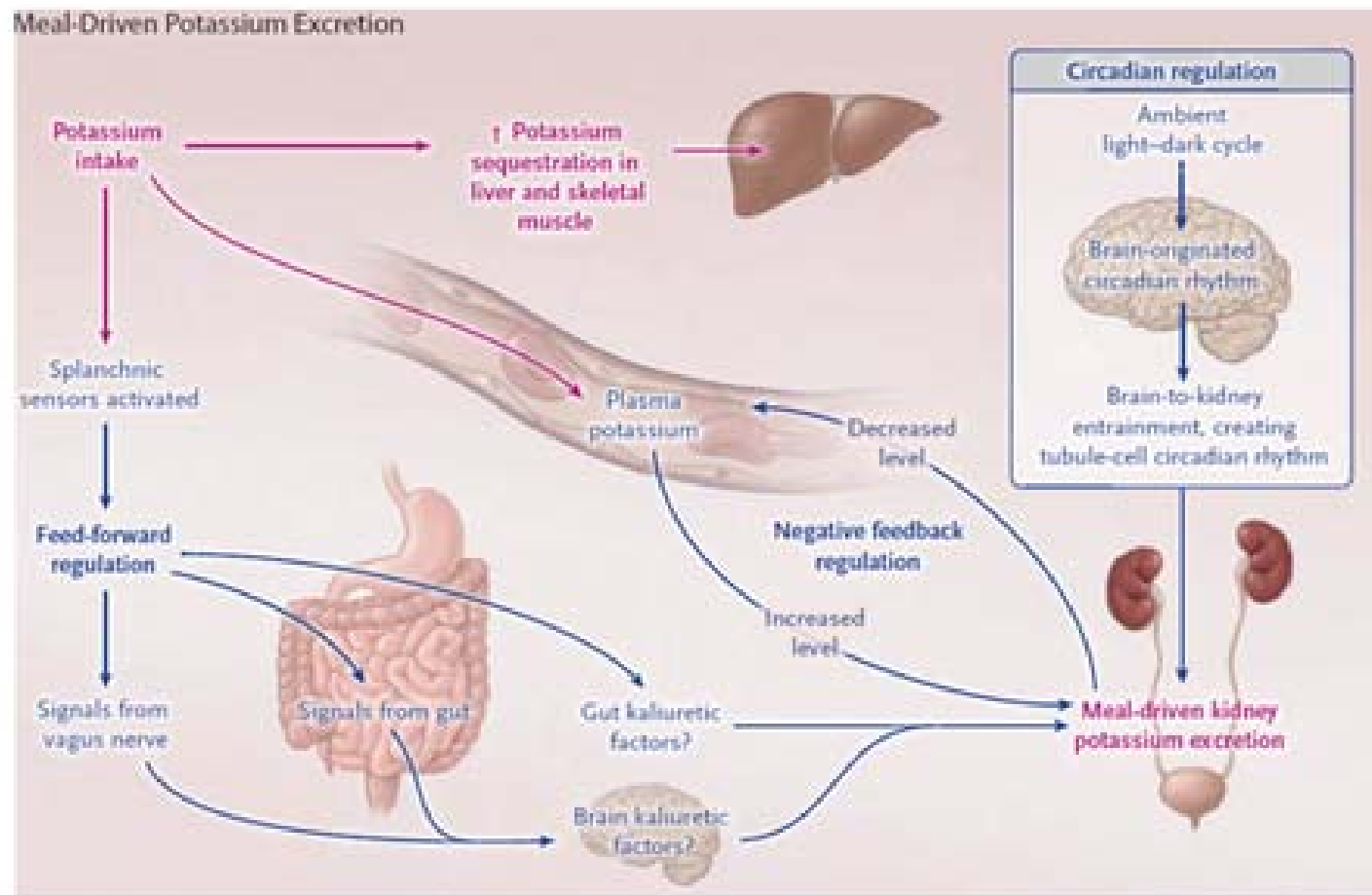
- Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη καλίου
- Είσοδος στα κύτταρα
 - stress, β-αγωνιστές
 - Μεταβολική αλκάλωση
 - Κυτταρικός αναβολισμός
 - Υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση
 - Υποθερμία
- Αυξημένη απώλεια από το γαστρεντερικό
 - Διάρροιες
 - Παροχετεύσεις
 - Υπακτικά
- Αυξημένη απώλεια από τα ούρα
 - Διουρητικά (κυρίως θειαζίδες)
 - Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
 - Έμετοι
 - Νεφροσωληναρική οξέωση τύπου I και II
 - Υπομαγνησισαιμία
 - Μη επαναρροφούμενα ανιόντα
 - Πολυουρία
 - Αμφοτερικίνη Β
 - Salt-wasting νεφροπάθειες
 - Σ. Bartter's ή σ. Gitelman
 - Σ. Liddle's
- Εξωνεφρική κάθαρση
- Πλασμαφαίρεση
- Απώλεια με τον ιδρώτα (κυστική ίνωση)

Υποκαλιαιμία

- ❑ Το αίτιο της υποκαλιαιμίας συνήθως είναι εμφανές από το ιστορικό του ασθενή. Όχι σπάνια συνυπάρχουν δύο αίτια.
- ❑ Εάν δεν είναι εμφανές τότε για να αποκλειστεί απώλεια από τους νεφρούς ιδανικά θα πρέπει να μετρηθεί το κάλιο στα ούρα 24ώρου, πράγμα δύσκολο στην κλινική πράξη. Τιμή καλίου $>30 \text{ mEq/day}$ είναι ενδεικτική νεφρικής απώλειας.
- ❑ K^+ ούρων / κρεατινίνη ούρων σε τυχαίο δείγμα είναι μία πολύ πρακτική εναλλακτική λύση. Τιμές $> 13 \text{ mEq K}^+ / \text{gr}$ κρεατινίνης δείχνουν “απρόσφορη” απώλεια από τους νεφρούς.

Με μια ματιά...

Potassium Homeostasis



From *N Engl J Med*, Gumz ML, et al., An Integrated View of Potassium Homeostasis, 373., 60-72. Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

Σας ευχαριστώ

