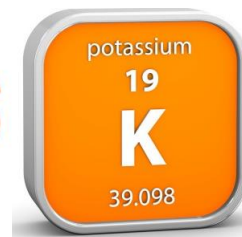


Διαταραχές της ομοιοστασίας του καλίου και του μαγνησίου σε διαβητικούς ασθενείς



Α' Παθολογική Κλινική
Γ.Ν.Ν.Ιωνίας
«Κωνσταντοπούλειο Πατησίων»



ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Δρ Ιωαννίδης Ιωάννης

Παθολόγος με εξειδίκευση στον σακχαρώδη διαβήτη

Διευθυντής Α' Παθολογικής κλινικής και

Υπεύθυνος ιατρείου παχυσαρκίας και διαβήτη

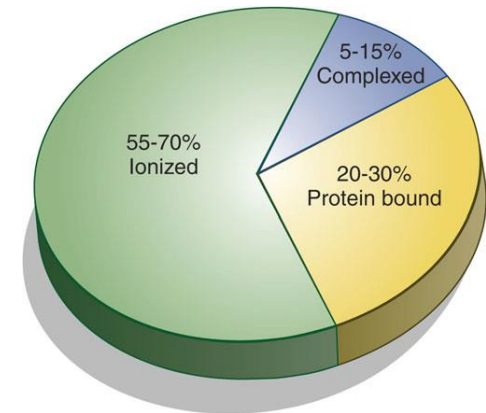
Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο Πατησίων»

- ❑ **Μαγνήσιο και Διαβήτης**
- ❑ Διαταραχές καλίου στον αρρύθμιστο ΣΔ και στην διαβητική κετοξέωση.
- ❑ Υπερκαλιαιμία στον υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό.

Μαγνήσιο

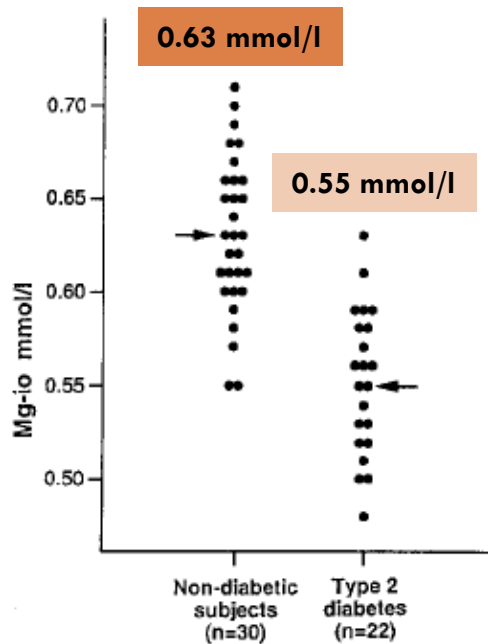
- ❑ **Φυσιολογικές τιμές (tMg) :**
- ❑ 0.7–0.9 mmol/L , 1.4–1.8 mEq/L , 1.7–2.5 mg/dL
- ❑ **iMg**
- ❑ 0.44 to 0.59 mmol/L
- ❑ **iMg/tMg : 0.60 (0.50-0.70)**
- ❑ (1 mEq=12 mg στοιχειακού Mg= 0.5 mmol)

- ❑ Τυπική δίαιτα : 250-350 mg μαγνησίου ημερησίως.
- ❑ (25-60% απορροφάται από το έντερο).



Επίπεδα μαγνησίου σε άτομα με ΣΔ

Επίπεδα ιονισμένου μαγνησίου



L. M. Resnick et al.: Ionized magnesium in diabetes.
Diabetologia (1993) 36:767-770

Σχέση ιονισμένου μαγνησίου με ενδοκυττάριο μαγνήσιο

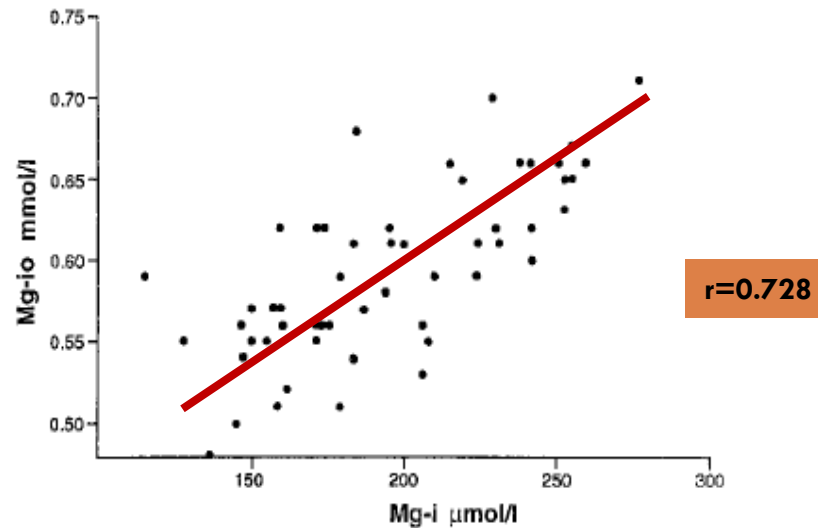


Fig.2. Relation of serum ionized magnesium values (Mg-io) to intracellular levels of free magnesium. Mgi, intracellular free magnesium levels. Mg-io and Mgi were significantly related, $r = 0.728$, ($p < 0.001$)

Εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο μαγνήσιο στα άτομα με ΣΔ

Table 1. Extracellular and intracellular free magnesium levels in normal and Type 2 diabetic subjects

	Mg-t (mmol/l)	Mg-io (mmol/l)	Mgi (mmol/l)
Control subjects (n = 30)	0.86 ± 0.01	0.630 ± 0.008	223.3 ± 8.3
Type 2 diabetes (n = 22)	0.81 ± 0.05	0.552 ^a ± 0.008	184.1 ^a ± 13.7

^a $p < 0.001$ vs control subjects

Mg-t, Serum total magnesium; Mg-io, serum ionized magnesium; Mgi, intracellular free magnesium

L. M. Resnick et al.: Ionized magnesium in diabetes. *Diabetologia* (1993) 36:767-770

Μαγνήσιο και ΣΔ

- ❑ Η συχνότητα της υπομαγνησαιμίας στα άτομα με ΣΔ είναι **14-48%** ενώ στα φυσιολογικά άτομα **2.5-15%**.
- ❑ Πιο συχνή στις γυναίκες (**2:1**).
- ❑ Κύριες αιτίες της υπομαγνησαιμίας στον ΣΔ είναι η μειωμένη διατροφική πρόσληψη καθώς και η **αυξημένη απώλεια με τα ούρα**. Συμβάλλουν :
 - ❑ Ωσμωτική διούρηση
 - ❑ Υποφωσφαταιμία, υποκαλιαιμία
 - ❑ Σπειραματική υπεριδιήθηση
 - ❑ Μεταβολική οξέωση
- ❑ Η υπεργλυκαιμία καθώς και η αντίσταση στην ινσουλίνη προάγουν την απώλεια μαγνησίου στα ούρα.

Gommers L et al. Diabetes 2016;65:3–13

Αίτια υπομαγνησιαιμίας στα άτομα με ΣΔ

□ Αίτια που σχετίζονται με το ΓΕΣ σύστημα.

- Νευροπάθεια του αυτόνομου ΝΣ συνδέεται με γαστροπάρεση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάρροιες και πιθανώς διαταραχή της απορρόφησης μαγνησίου (όχι βέβαιο).

□ Νεφρικά αίτια

- Αυξημένο προούρο διηθείται στο σπείραμα : λόγω της υπεργλυκαιμίας (ωσμωτική διούρηση).
- Μεταβολική οξέωση (διαβητική κετοξέωση) και υπολευκωματιναιμία : Αυξάνουν το ιονισμένο Mg που μπορεί να διηθηθεί στο σπείραμα. Η λευκωματινουρία προάγει επίσης την νεφρική απώλεια (σύνδεση αλβουμίνης και μαγνησίου).
- Η επαναρρόφηση μαγνησίου κινείται παράλληλα με την επαναρρόφηση νατρίου. Υψηλή ροή ούρων μειώνει την επαναρρόφηση μαγνησίου και στο ΤΑΗ.
- Μειωμένη επαναρρόφηση στο DCT λόγω έλλειψης ινσουλίνης ή αντίστασης στην δράση της (κανάλι μεταφοράς TRPM6).

Gommers L et al. Diabetes 2016;65:3–13

Αίτια υπομαγνησισαιμίας στα άτομα με ΣΔ

❑ Μεταβολικές διαταραχές.

- ❑ Υποκαλιαιμία : Στο **TAL** η υποκαλιαιμία μειώνει την δραστηριότητα του συμμεταφορέα Na-K-2Cl , την εξώθηση καλίου μέσω του καναλιού ROMK και έτσι η μείωση της διαμεμβρανικής διαφοράς δυναμικού που συμβάλλει στην παρακυτταρική επαναρρόφηση μαγνησίου.
- ❑ Με άγνωστο μηχανισμό μειώνεται και η επαναρρόφηση μαγνησίου στο DCT.
- ❑ Υποφωσφαταιμία : Η υποφωσφαταιμία μειώνει την επαναρρόφηση μαγνησίου.
- ❑ Μεταβολική οξέωση : Μειώνει την έκφραση των TRPM6 στο DCT.
- ❑ Έλλειψη ινσουλίνης, αντίσταση στην ινσουλίνη : Αυξάνεται η απώλεια μαγνησίου στα ούρα.
- ❑ **Χρήση διουρητικών.** Μεγαλύτερη απώλεια θεωρητικά με διουρητικά αγκύλης σε σχέση με θειαζιδικά (λιγότερο μαγνήσιο είναι διαθέσιμο για «σπατάλη» στο DCT από ότι στο TAL).
- ❑ Στην χρόνια χρήση θειαζιδικών αναφέρεται μειωμένη έκφραση TRPM6.

Gommers L et al. Diabetes 2016;65:3–13

Μαγνήσιο και ΣΔ

- ❑ Η υπομαγνησιαιμία (<0.7 mmol/L) σχετίζεται με την εμφάνιση ΣΔ.
- ❑ Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται με την γρηγορότερη εξέλιξη της νόσου και των επιπλοκών της (πχ της νεφρικής νόσου).
- ❑ Κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι σε υπομαγνησιαιμία υπάρχει μειωμένη δραστηριότητα των παγκρεατικών β κυττάρων και μειωμένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.
- ❑ Μελέτες υποδεικνύουν επίσης ότι η διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.
- ❑ **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ :**
 - ❑ Η αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης εξαρτάται από τα ενδοκυττάρια επίπεδα του μαγνησίου.
 - ❑ Το ενδοκυττάριο μαγνήσιο ρυθμίζει την γλυκοκινάση , τα κανάλια K_{ATP} , και τα κανάλια Ca L-τύπου στα β κύτταρα του παγκρέατος.

Gommers L et al. Diabetes 2016;65:3–13

Υπομαγνησισαιμία και νεφροπάθεια στον ΣΔ τύπου 2

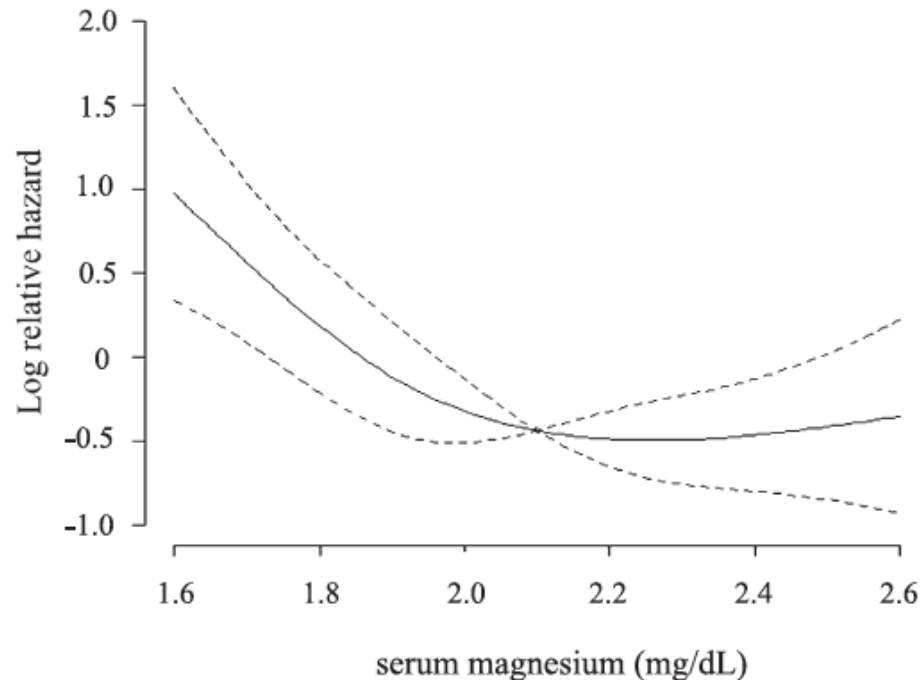


Figure 2—Estimated log-relative hazards for the primary outcome in a multivariate regression spline model in type 2 diabetic nephropathy subjects. The model was adjusted for age, CCr, UP, HbA_{1c}, serum P and albumin levels, ACEI/ARB use, loop or thiazide diuretic use, and MgO use. The solid line represents the estimated log-relative HR, and the dashed line represents the 95% CI.

Diabetes Care 35:1591–1597, 2012

Μαγνήσιο και ΣΔ

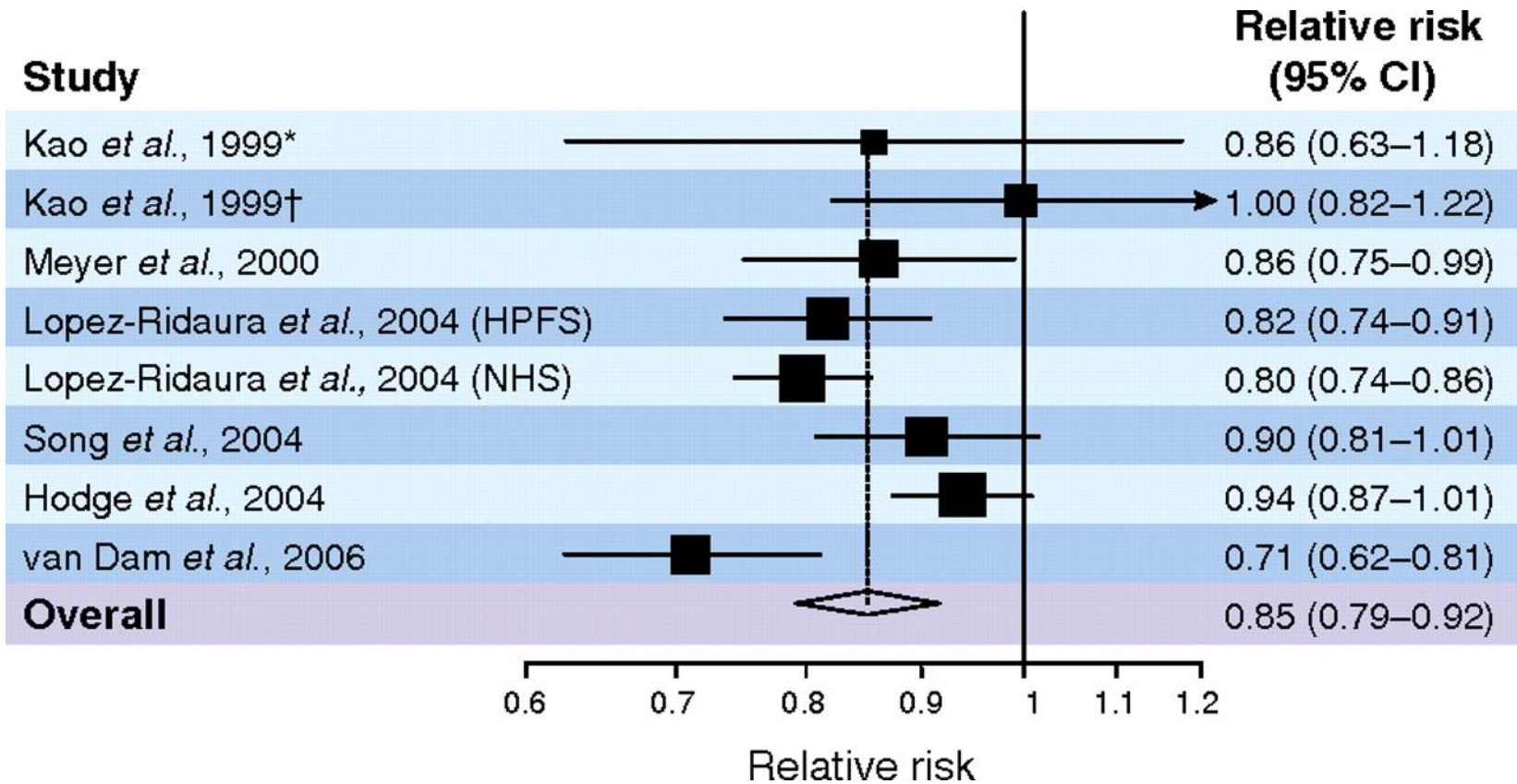
- ❑ **Αντίστροφα** : Η ινσουλίνη αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα της ομοιοστασίας του μαγνησίου.
- ❑ Στο νεφρό η ινσουλίνη ενεργοποιεί τα κανάλια μαγνησίου δυναμικού μελαστατίνης τύπου 6 (TRPM6) που καθορίζουν την τελική έκκριση μαγνησίου ούρων.
- ❑ *Ασθενείς με ΣΔ και υπομαγνησισαιμία εισέρχονται σε έναν φαύλο κύκλο όπου η υπομαγνησισαιμία αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει την απώλεια μαγνησίου.*

Gommers L et al. Diabetes 2016;65:3–13

Η αύξημένη πρόσληψη μαγνησίου μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ :

Σχέση πρόσληψης μαγνησίου και επίπτωσης ΣΔ.

(για κάθε 100 mg αύξησης ημερήσιας πρόσληψης)



Helmut Geiger, and Christoph Wanner Clin Kidney J 2012;5:i25-i38

Σχέση μαγνησίου με κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ

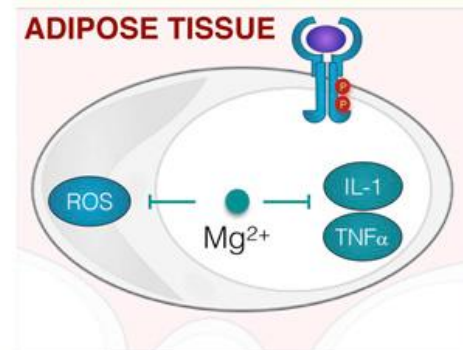
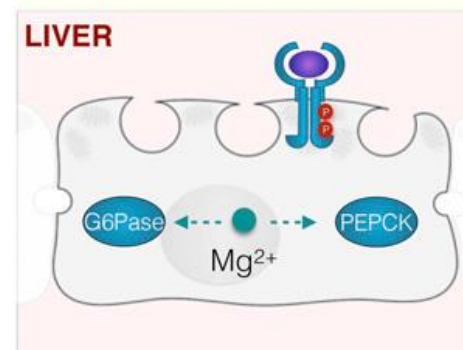
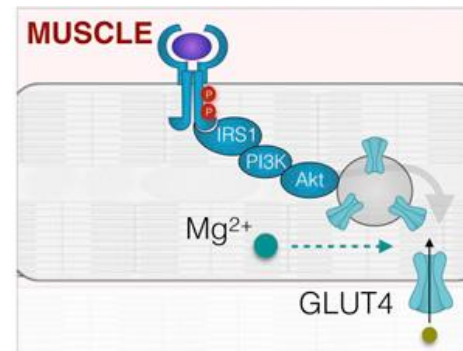
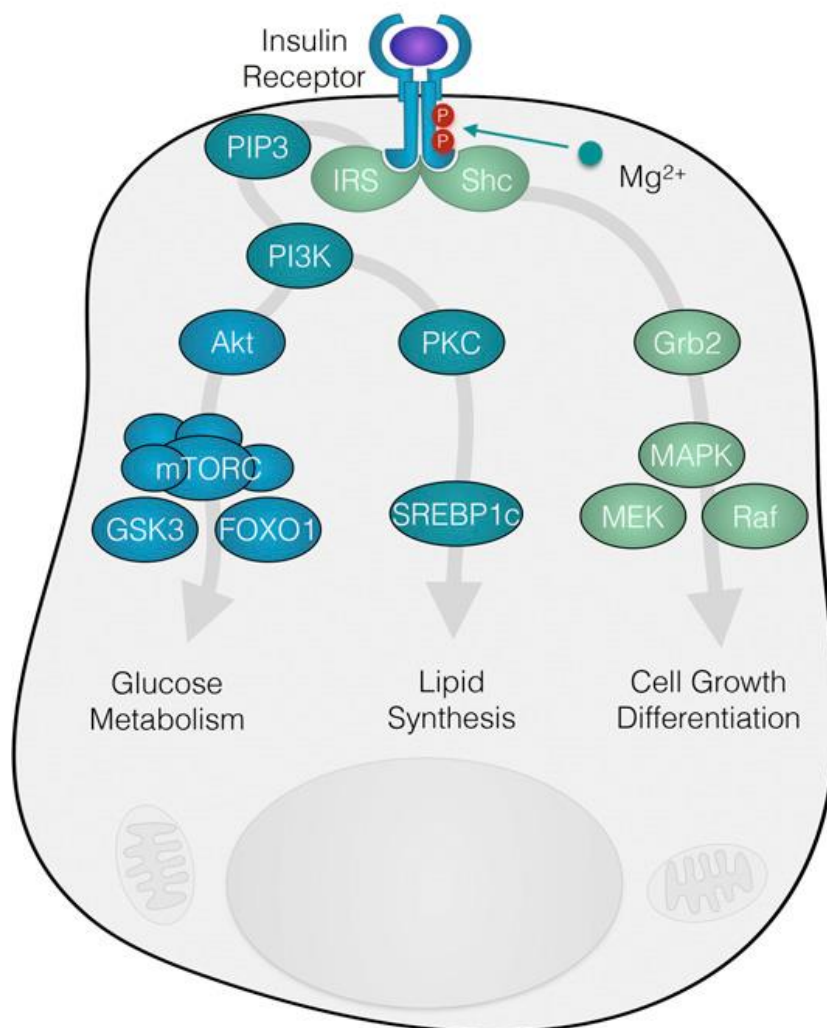
Study	Population (cases/total)	Follow-up, years	Multivariate RR (95% confidence interval) (highest vs. lowest) and p for trend ^a	
Nurses' Health Study ^{7,46}	4085/85060	18	0.66 (0.60-0.73), p<0.001	
Health Professionals Follow-up Study ⁸	1333/42872	12	0.67 (0.56-0.80, p<0.001	
Atherosclerosis Risk in Communities Study ³²	1106/11896	6	0.95 (0.52-1.74) for Blacks, p=0.47 0.80 (0.56-1.14) for Whites, p=0.49	
Iowa Women's Health Study ⁴⁷	1141/35988	6	0.67 (0.55-0.82) P=0.0003	
Women's Health Study ⁹	918/39345	6	BMI≥25: 0.77 (0.61-0.98) p=0.02 BMI<25: 1.77 (0.95-3.32) p=0.29	
Melbourne Collaborative Cohort Study ⁵⁰	365/31641	4	0.62 (0.43-0.90) per 500 mg/day magnesium increase	
Black Women's Health Study ⁴⁹	1964/41186	8	0.69 (0.59-0.81), P trend <0.0001	
The European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)–Potsdam study ⁴⁸	844/25067	7	0.99 (0.78-1.26), P, NA	
Meta-analysis	Year	Studies	No. of cases/total	Summary RR (95% CI)
Larsson SC, Wolk A. ⁵¹	2007	7	10,912/286,668	0.85 (95% CI, 0.79–0.92) per 100 mg/day increase).
Schulze MB, et al. ⁴⁸	2007	8	8,459/228,997	0.77 (0.72-0.84)
Dong JY, et al. ⁵²	2011	13	24,516/ 536,318	0.78 (0.73–0.84)

RR: relative risk; NA: not available; No.: number.

a: Multivariate-adjusted RR represented those comparing the highest category with the lowest category of magnesium intake; p for trend indicated the linear trend across quartiles or quintiles of magnesium intake.

N A J Med Sci. 2013;6(1):9-15

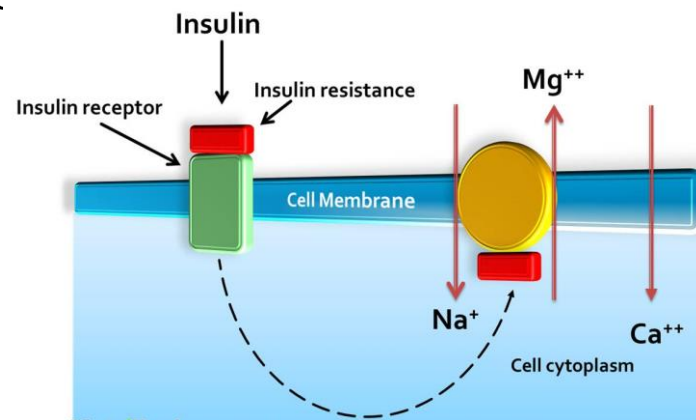
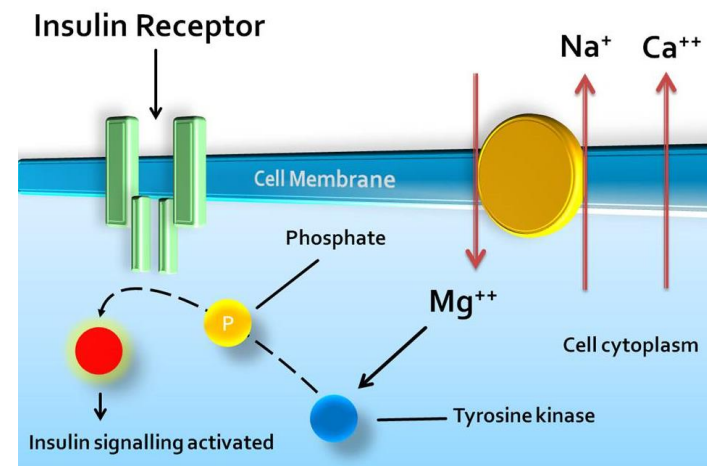
Μαγνήσιο και ευαισθησία στην ινσουλίνη



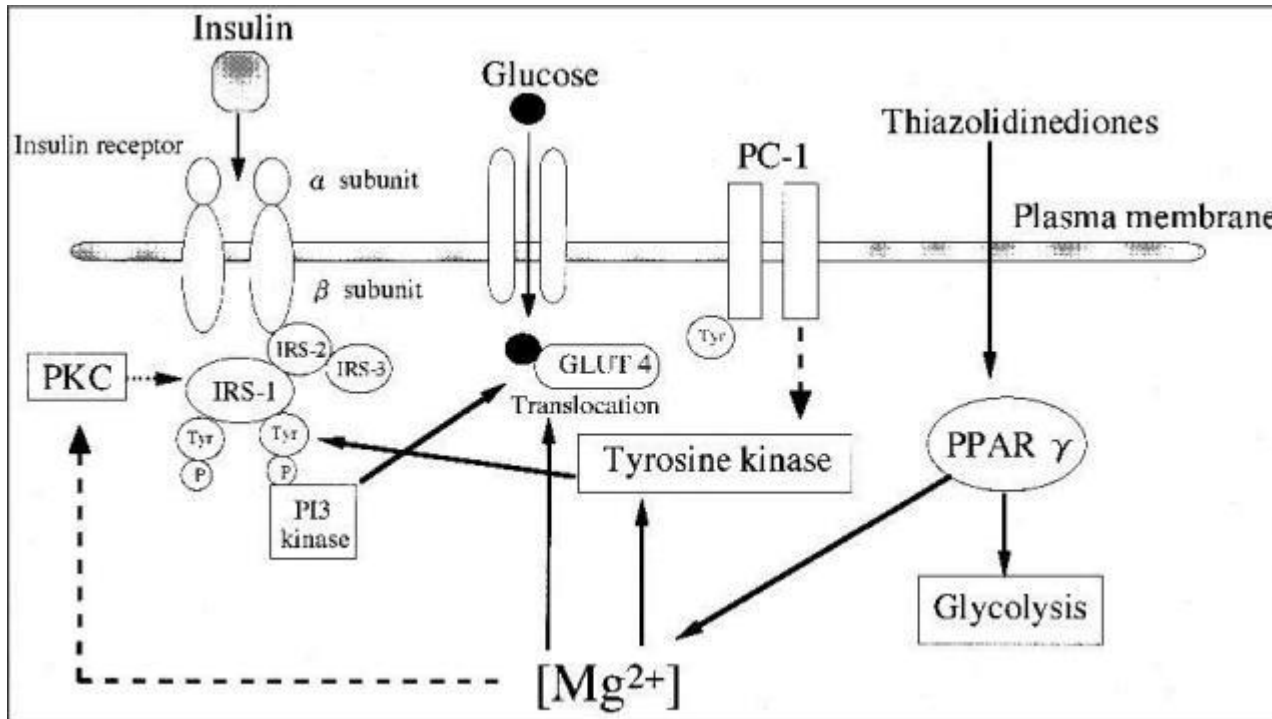
Gommers L et al. Diabetes 2016;65:3–13

Μαγνήσιο και ευαισθησία στην ινσουλίνη

- ❑ Δυο ιόντα μαγνησίου συνδέονται στην περιοχή του υποδοχέα της ινσουλίνης που σχετίζονται με την δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης.
- ❑ Η σύνδεση αυτή προάγει την σύνδεση με το ATP αυξάνοντας την ενζυμική δραστηριότητα του υποδοχέα.
- ❑ Το Mg^{2+} αποτελεί σημαντικό παράγοντα της αυτοφωσφορυλίωσης του υποδοχέα της ινσουλίνης.
- ❑ Η μειονεκτική αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης είναι ο σημαντικός μηχανισμός με τον οποίο η υπομαγνησαιμία συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη στα άτομα με ΣΔ..
- ❑ Το Mg^{2+} αυξάνει την έκφραση των GLUT1 και GLUT4 στους μυς. (άγνωστος μηχανισμός).
- ❑ Σε έλλειψη Mg^{2+} , αυξάνεται η δραστηριότητα της PEPCK στο ήπαρ (νεογλυκογένεση).
- ❑ Το Mg^{2+} αποτελεί σημαντικό αντιφλεγμονώδες μόριο. Στα λιποκύτταρα στα παχύσαρκα άτομα η υπομαγνησαιμία αυξάνει την έκφραση IL-1 και TNF- α .

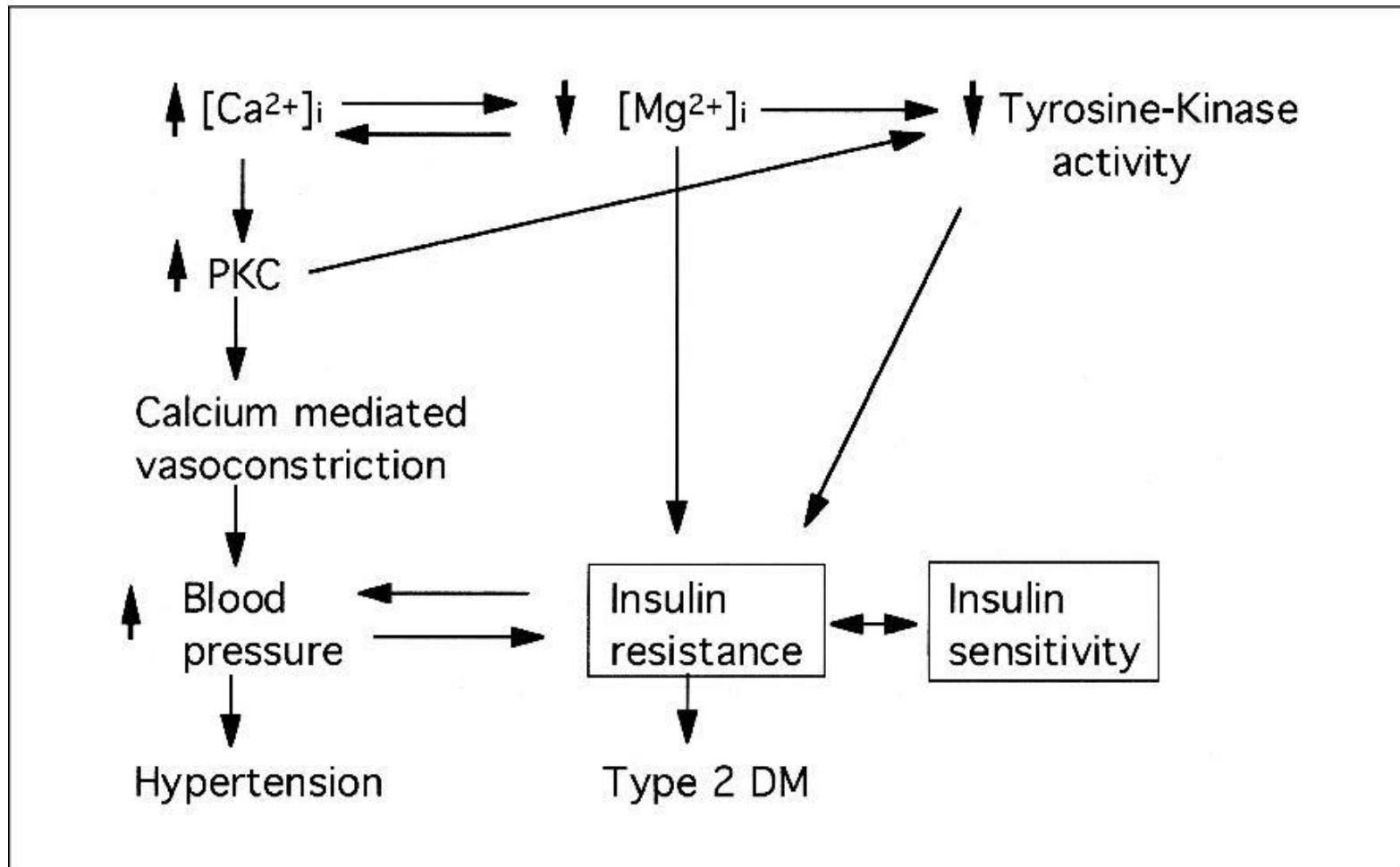


Μαγνήσιο και ευαισθησία στην ινσουλίνη



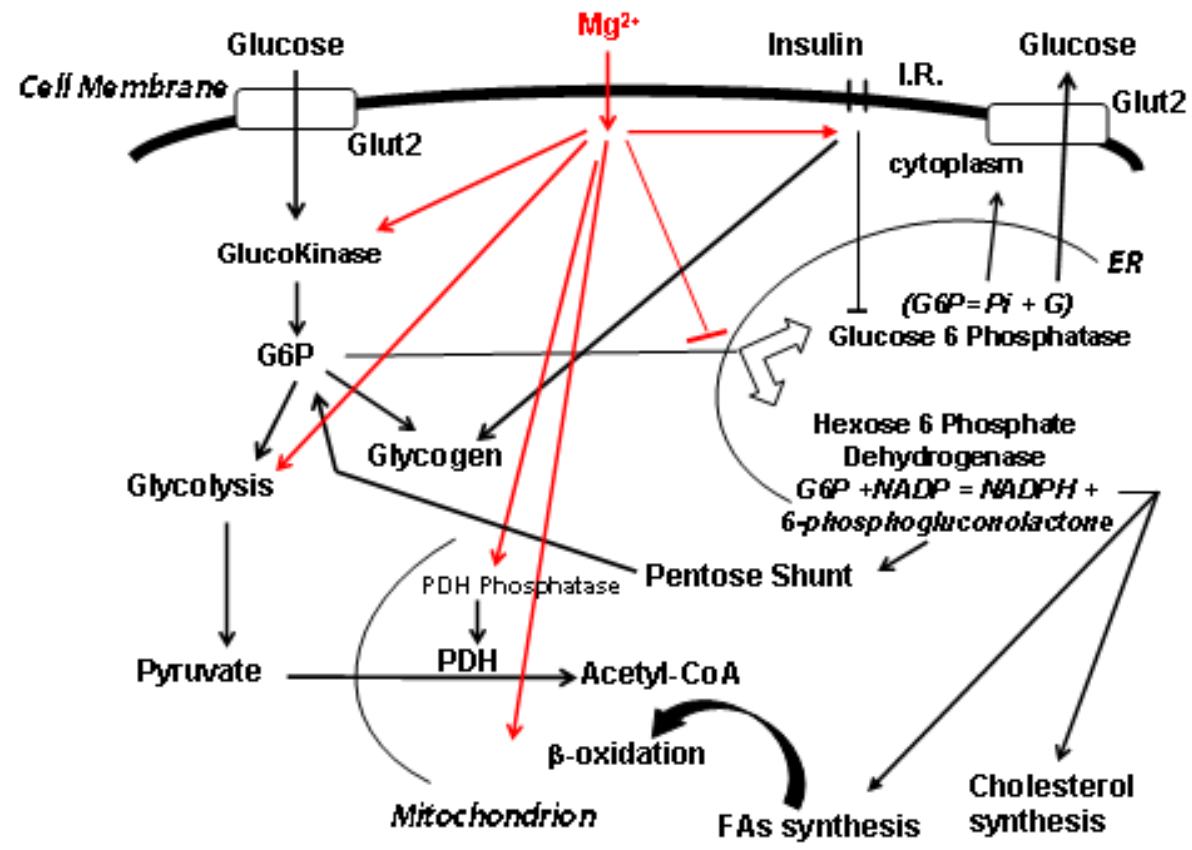
Intracellular magnesium and insulin resistance. Volume 17, issue 2, June 2004

Μαγνήσιο και ευαισθησία στην ινσουλίνη : άμεσες και έμμεσες δράσεις



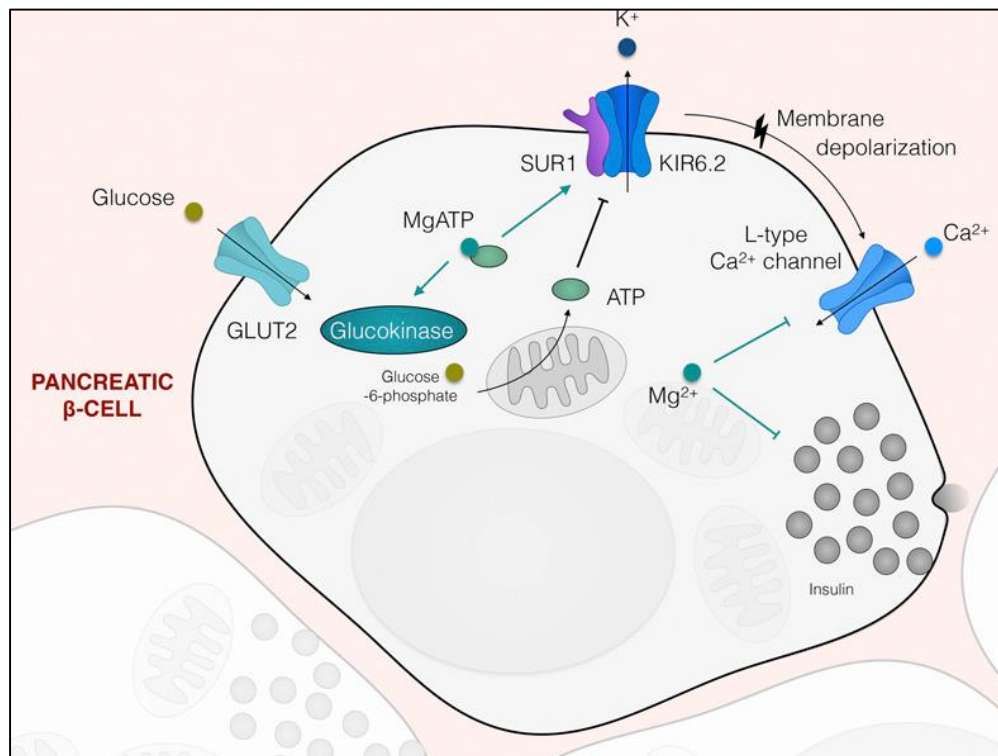
Intracellular magnesium and insulin resistance. Volume 17, issue 2, June 2004

Μαγνήσιο και ηπατικός μεταβολισμός γλυκόζης



Intracellular magnesium and insulin resistance. Volume 17, issue 2, June 2004

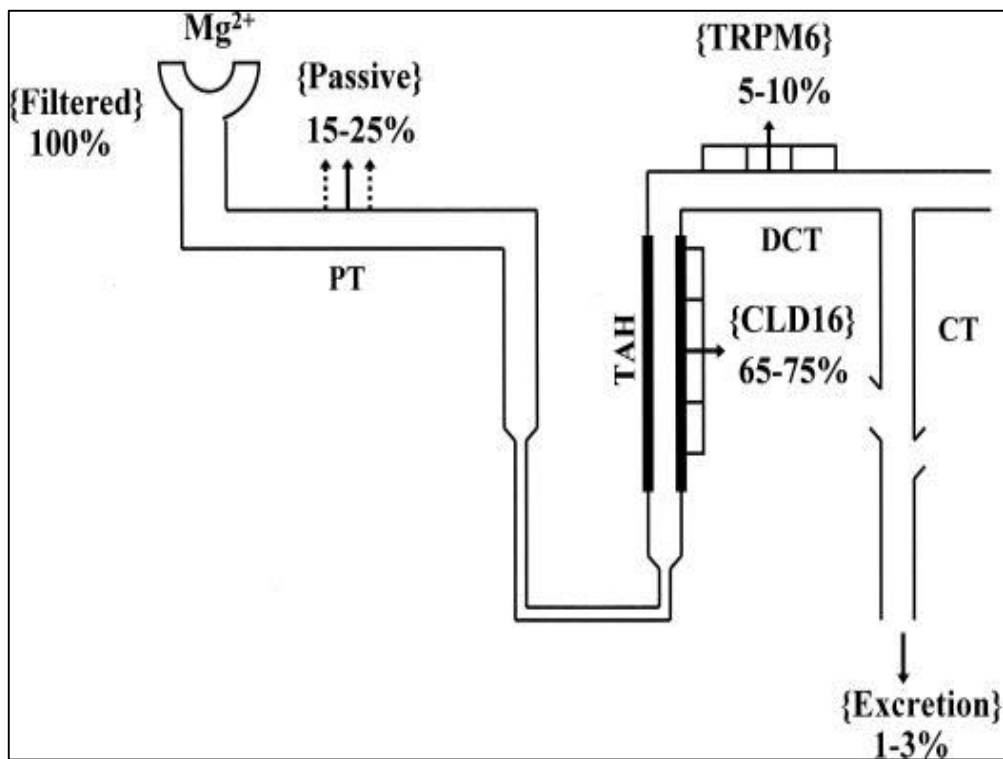
Μαγνήσιο και έκκριση ινσουλίνης



- ❑ **1^η δράση :**
 - ❑ Η δράση της γλυκοκινάσης εξαρτάται από το $MgATP^{-2}$.
 - ❑ Μειωμένα επίπεδα μαγνησίου μειώνουν την σύνδεση της γλυκόζης με την γλυκοκινάση.
- ❑ **2η δράση :**
 - ❑ Παρουσία Mg^{2+} , η δραστηριότητα του καναλιού K_{ATP} καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ $MgATP$ (φυσιολογικά μεταξύ 1 και 5 mmol/L), και $MgADP$.
 - ❑ Η σύνδεση και των δυο ($MgATP$ και $MgADP$) στις SUR1 υπομονάδες ανοίγουν τα κανάλια. Σε απουσία μαγνησίου το ATP κλείνει τα κανάλια K_{ATP} με άμεση σύνδεση με τις υπομονάδες Kir6.2.
- ❑ **3η δράση :**
 - ❑ Η υπομαγνησαιμία μειώνει την έκφραση των καναλιών ασβεστίου L-τύπου μειώνοντας έμμεσα την έκκριση ινσουλίνης.
- ❑ Από τις δράσεις αυτές μοιάζει το Mg να έχει ανασταλτική δράση στην έκκριση ινσουλίνης. Γιατί τότε η υπομαγνησαιμία συνδέεται με μειωμένη έκκριση ινσουλίνης; (άλλες δράσεις; Επιβίωση β κυττάρων;)

Gommers L et al. Diabetes 2016;65:3–13

Νεφρική επαναρόφηση μαγνησίου

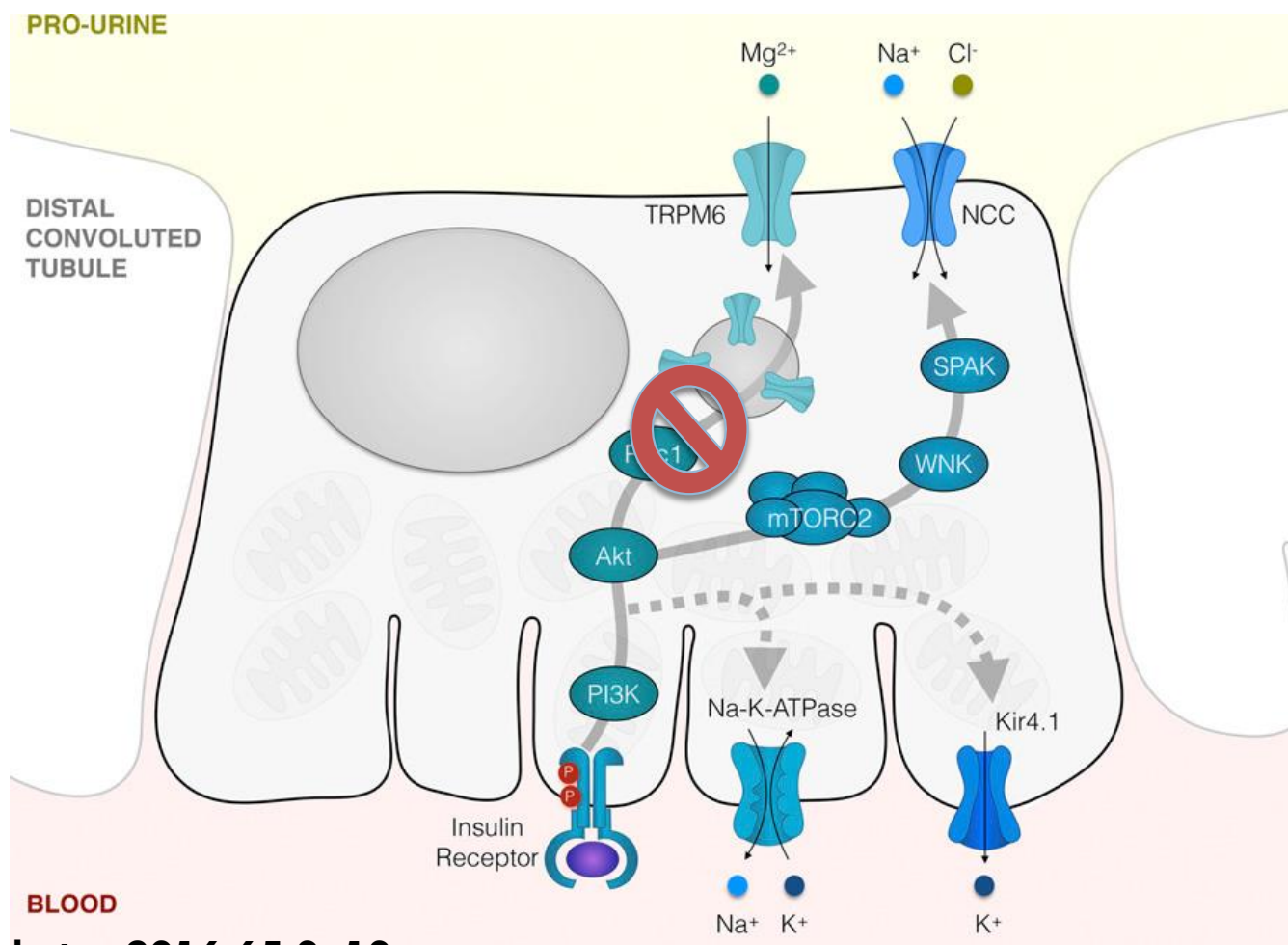


Μετά την σπειραματική διήθηση, το ιονισμένο μαγνήσιο επαναροφάται **παθητικά** παράλληλα με το νάτριο στο εγγύς σωληνάριο (PT); Στην συνέχεια, επαναροφάται **παρακυτταρικά** δια της claudin 6 (CLD16; paracellin 1) στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle (TAH); Και τέλος, επαναροφάται διακυτταρικά από τα κανάλια transient receptor potential channel melastatin (TRPM6) στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια (DCT). CT, αθροιστικά σωληνάκια.

Δράσεις της ινσουλίνης στην νεφρική επαναρρόφηση του μαγνησίου

Στο νεφρό, το μαγνήσιο επαναρροφάται παθητικά στο εγγύς σωληνάριο (10–25%) και στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (TAL) (60–80%). Όμως η ρύθμιση της τελικής αποβολής στα ούρα γίνεται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (DCT) (5–15%) όπου η διακυτταρική επαναρρόφηση καθορίζει την τελική απώλεια μαγνησίου στα ούρα.

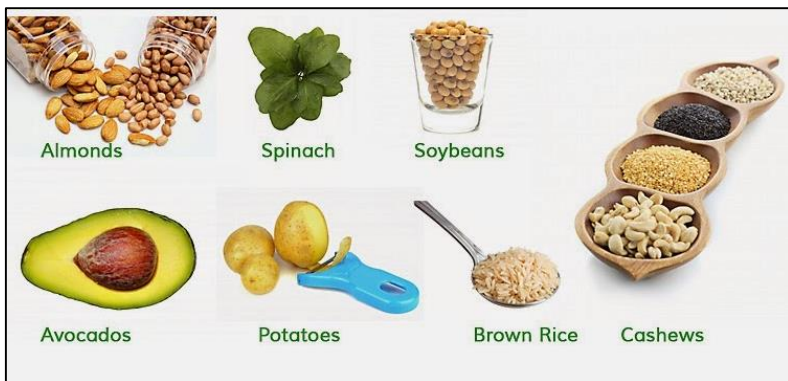
TRPM6, transient receptor potential channel melastatin 6 (TRPM6)



Gommers L et al. Diabetes 2016;65:3–13

Διόρθωση υπομαγνησιαιμίας

- Αύξηση πρόσληψης μαγνησίου με την τροφή.
- Προϊόντα σόγιας, όσπρια, ξηροί καρποί όπως τα αμύγδαλα και τα κάσιους, δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα και λαχανικά όπως το σπανάκι, οι μπάμιες, το σέσκουλο, τα αποξηραμένα βερίκοκα, τα αβοκάντο



Clin J Am Soc Nephrol 2: 366–373, 2007

Διόρθωση υπομαγνησιαιμίας



- ❑ Αντιμετώπιση διαβητικής γαστροπάρεσης.
- ❑ Μείωση διάρροιας (διαλυτές ίνες, μικρά γεύματα, ελεύθερα γλουτένης, περιορισμός λακτόζης, κλονιδίνη κλπ).
- ❑ Μειωμένη νεφρική απώλεια : Αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος, αποφυγή υπερφόρτωσης όγκου κατά την υπεργλυκαιμία, χρήση φαρμάκων άξονα (ΑΜΕΑ/ΑΙΙΑ).
- ❑ Αντικατάσταση διουρητικών αν χρειαστεί με άλλο φάρμακο, αναπλήρωση απωλειών καλίου και φωσφορικών.
- ❑ Χορήγηση συμπληρωμάτων μαγνησίου με σκοπό επίπεδα μαγνησίου 2.0 έως 2.5 mg/dl.
- ❑ (1 amp μαγνησίου iv περιέχει 4.06 mEq Mg^{++} = 50 mg μαγνησίου).

Clin J Am Soc Nephrol 2: 366–373, 2007

Χορήγηση μαγνησίου στα άτομα με ΣΔ

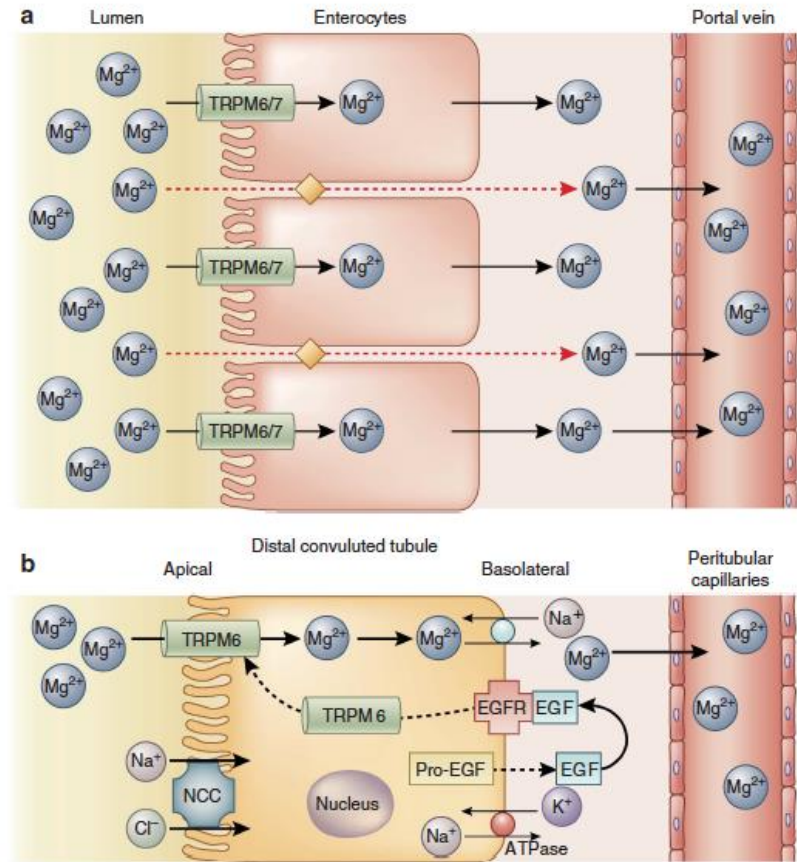
- ❑ Η χορήγηση μαγνησίου σε άτομα με ΣΔ για μεγάλο χρονικό διάστημα βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.
- ❑ Σε άτομα με ΣΔ η χορήγηση 3gr/ ημερησίως για 3 εβδομάδες βελτίωσε την έκκριση ινσουλίνης.
- ❑ 300-450 mg ημερησίως σε μοιρασμένες δόσεις.
- ❑ **MAG-2** : 2-4 φύσιγγες ημερησίως. 1 amp 10 ml : 122 mg στοιχειακό μαγνήσιο.
- ❑ **Trofocard** : tabl 614,80 (60,77 mg στοιχειακό μαγνήσιο) tabl και φακελίσκοι 1229,6 (121,56 mg στοιχειακό μαγνήσιο), σε φακελίσκους 2459,2 (243 mg στοιχειακό μαγνήσιο).
- ❑ **SOLUMAG FORTE** : amp 2.81 gr/10 ml (243 mg στοιχειακό μαγνήσιο).



Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication

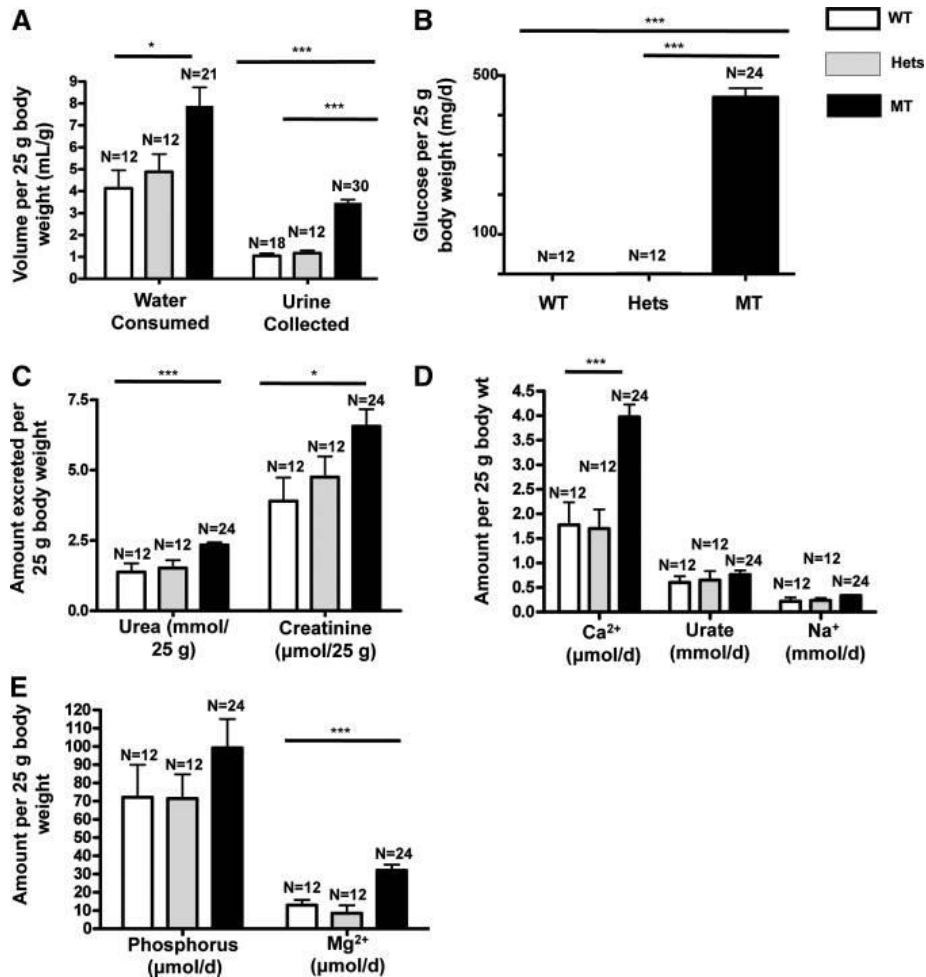
Μείωση της εντερικής απορρόφησης μαγνησίου μέσω μεταβολής του pH με τους PPIs που επηρεάζει την συγγένεια των TRPM6/7 με το μαγνήσιο.

Ειδική προσοχή όταν λαμβάνει ο ασθενής και διουρητικά.



Kidney International (2013) 83, 553–556

Μαγνήσιο και SGLT2



- Ποντίκια KO στον συμμεταφορέα SGLT2 παρουσιάζουν γλυκοζουρία και αυξημένη απώλεια μαγνησίου στα ούρα.
- Σε μελέτες σε ανθρώπους με αναστολείς των SGLT2 δεν παρατηρήθηκαν αξιολογες μεταβολές στα επίπεδα μαγνησίου.

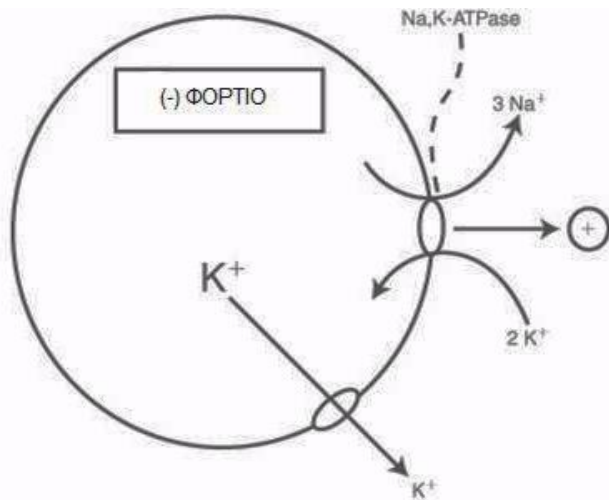
J Am Soc Nephrol. 2011 Jan; 22(1): 113–123

Μικρή αύξηση με την δαπαγλιφλοζίνη στα επίπεδα μαγνησίου στο αίμα (0.30–1.0 mEq/L) με την δόση του 5 mg σε μονοθεραπεία. Δοσοεξερτώμενη αύξηση των επιπέδων μαγνησίου παρατηρήθηκε με την καναγλιφλοζίνη. Μέση αύξηση μαγνησίου κατά +8.1% και +9.3% αντίστοιχα με 100 και 300 mg καναγλιφλοζίνης αντίστοιχα. Μικρή αύξηση της τάξης 0.1 mmol/l και με την εμπαγλιφλοζίνη 25 mg x1.

Σκελετός

- ❑ Μαγνήσιο και Διαβήτης
- ❑ **Υποκαλιαιμία- Διαταραχές καλίου στον αρρύθμιστο ΣΔ και στην διαβητική κετοξέωση.**
- ❑ Υπερκαλιαιμία- Υπερκαλιαιμία στον υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό.

ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ ΚΑΛΙΟΥ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ



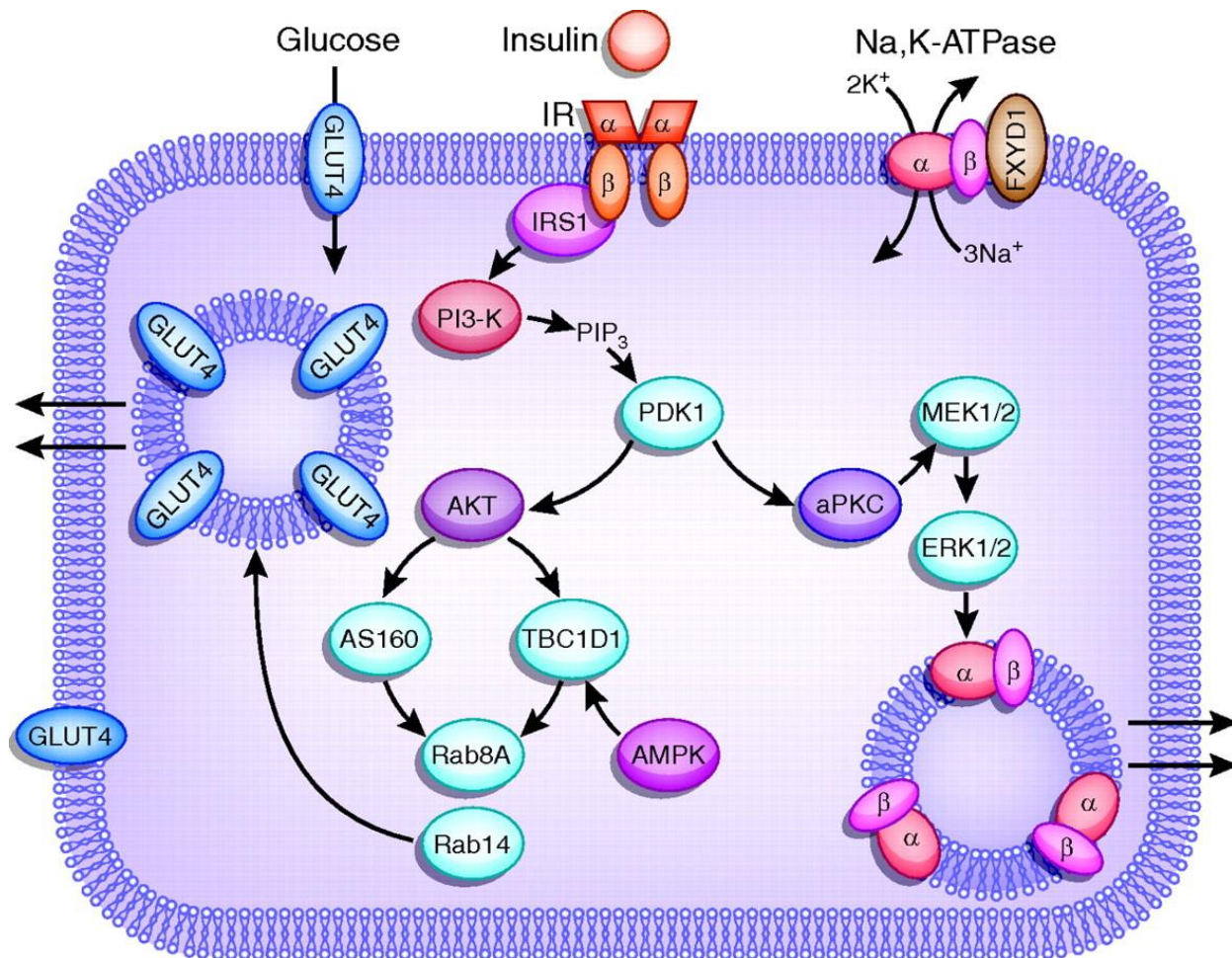
Η συγκέντρωση του K⁺ στα κύτταρα είναι πολύ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στο εξωκυττάριο υγρό και αυτό είναι το αποτέλεσμα της διατήρησης αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου στο εσωτερικό των κυττάρων.

Το αρνητικό αυτό φορτίο συντηρείται από τη δράση της αντλίας Na-K-ATPάσης που βγάζει 3 κατιόντα νατρίου έξω από το κύτταρο για κάθε 2 κατιόντα καλίου που βάζει μέσα σε αυτό.

Επιπροσθέτως, το K⁺ θα μπορούσε να βγει από το κύτταρο παθητικά, λόγω διαφοράς συγκέντρωσης, από διαύλους K⁺ που κατά κανόνα όμως παραμένουν κλειστοί, εμποδίζοντας την ανάπτυξη ηλεκτροχημικής ισορροπίας εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. **Επομένως, αλλαγή στην κατανομή του K⁺ εκατέρωθεν της μεμβράνης θα μπορούσε να συμβεί είτε σε μεταβολή της διαφοράς του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης είτε σε άνοιγμα των διαύλων K⁺**

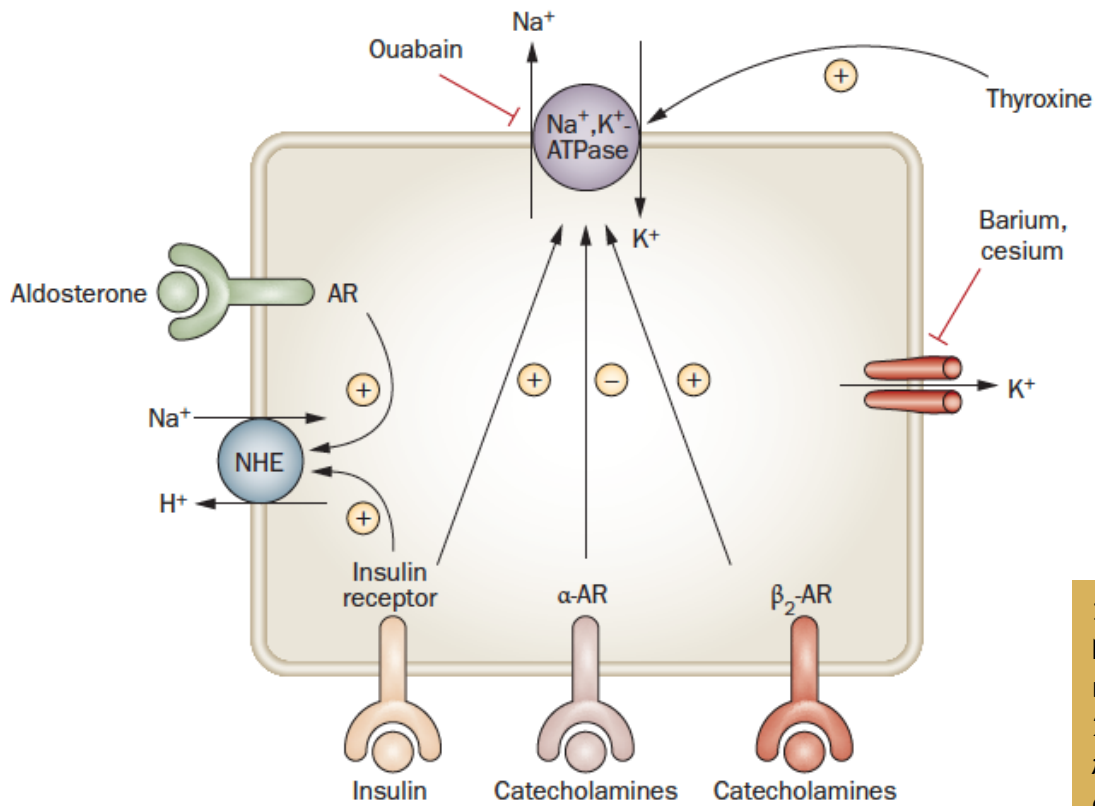
Seldin and Giebisch`s,
The Kidney, Physiology & Pathophysiology, 4th Ed. Elsevier Inc/Academic Press, 2008

Η μετακίνηση γλυκόζης και καλίου στους μυς με την δράση της ινσουλίνης.



Ho K CJASN 2011;6:1513-1516

Κυτταρική μετακίνηση καλίου

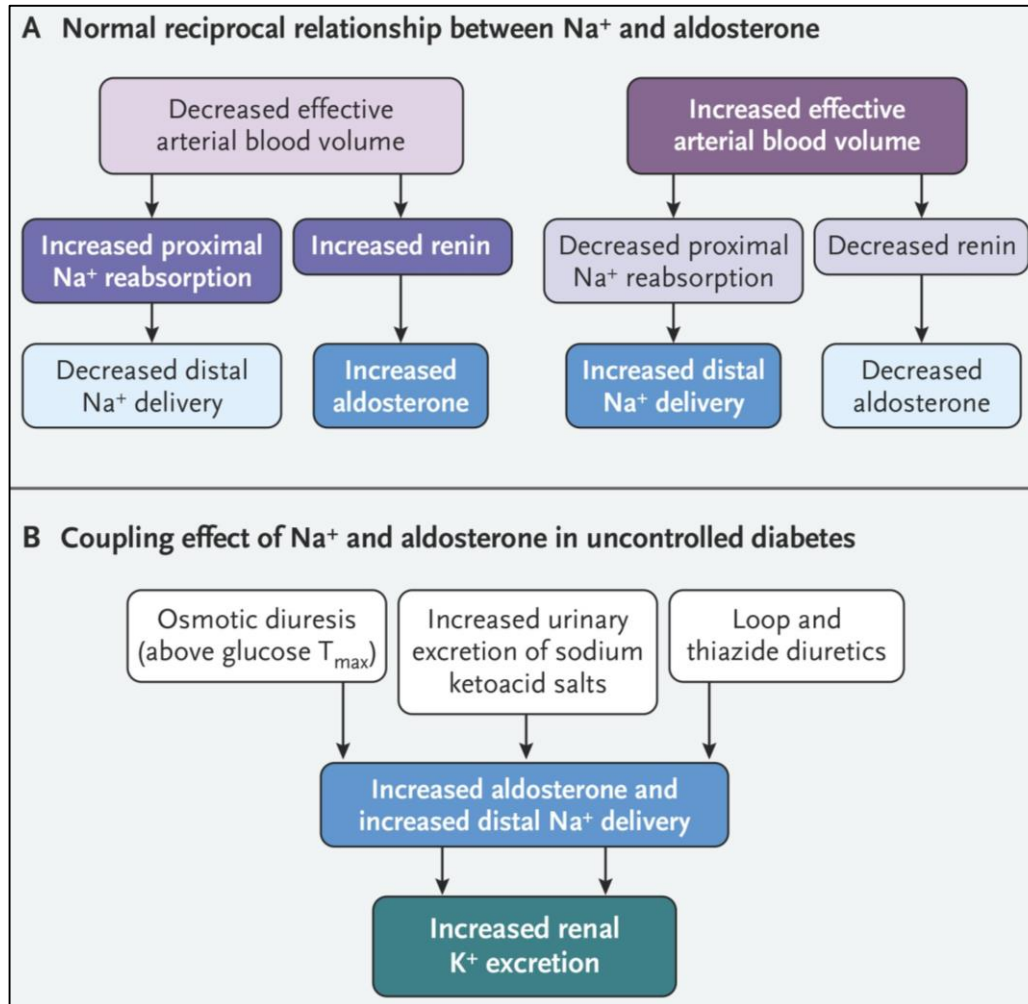


Απλοποιημένο διάγραμμα που δείχνει τους σημαντικούς μεταφορείς που εμπλέκονται στην μετακίνηση του καλίου.

α -AR, α -adrenergic receptor; β_2 -AR, β_2 -adrenergic receptor; AR, aldosterone receptor; H $^+$, hydrogen; K $^+$, potassium; Na $^+$, sodium; NHE, Na $^+$ /H $^+$ exchanger.

1. Η ινσουλίνη μεσολαβεί την μετακίνηση της Na/K ATPase από τον ενδοκυττάριο χώρο στην κυτταρική επιφάνεια.
2. Η ινσουλίνη διεγείρει την δραστηριότητα της πρωτεΐνης ανταλλαγής Na/H που δευτερογενώς διεγείρει την Na/K ATPase.

Ρύθμιση του όγκου σε άτομα με ή χωρίς ΣΔ



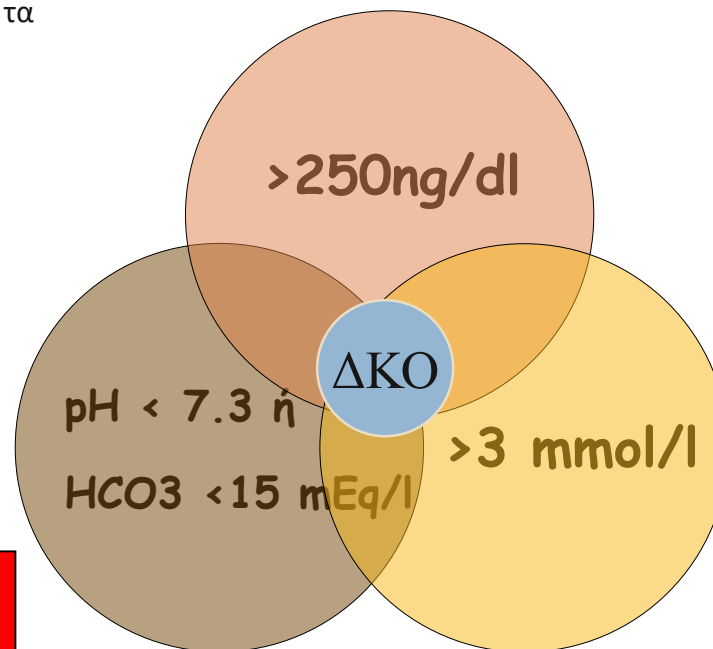
Palmer BF, Clegg DJ. N Engl J Med 2015;373:548-559

Διαβητική κετοξέωση

Αν δεν μπορεί να μετρηθεί
κετόνη στο αίμα
Η ύπαρξη κετονικών
σωμάτων στα ούρα >++ και χάσματος
ανιόντων >10 συμπληρώνουν τα
κριτήρια.

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Διαβήτης
Stress υπεργλυκαιμία



Ήπια

- pH 7.25-7.30
- HCO₃ 15-18 mEq/l
- Χάσμα ανιόντων >10

Μέσης βαρύτητας

- pH 7.00-7.24
- HCO₃ 10-15 mEq/l
- Χάσμα ανιόντων >12

Βαριά ΚΟ

- pH <7.00
- HCO₃ <10 mEq/l
- Χάσμα ανιόντων >14

ΟΞΕΩΣΗ

Νεφρική
Γαλακτική
Φαρμακευτική, υπερχλωραιμική

ΚΕΤΩΣΗ

Πείνα, νηστεία
Αλκοολική κέτωση

Βιοχημικές διαταραχές στην ΔΚΟ

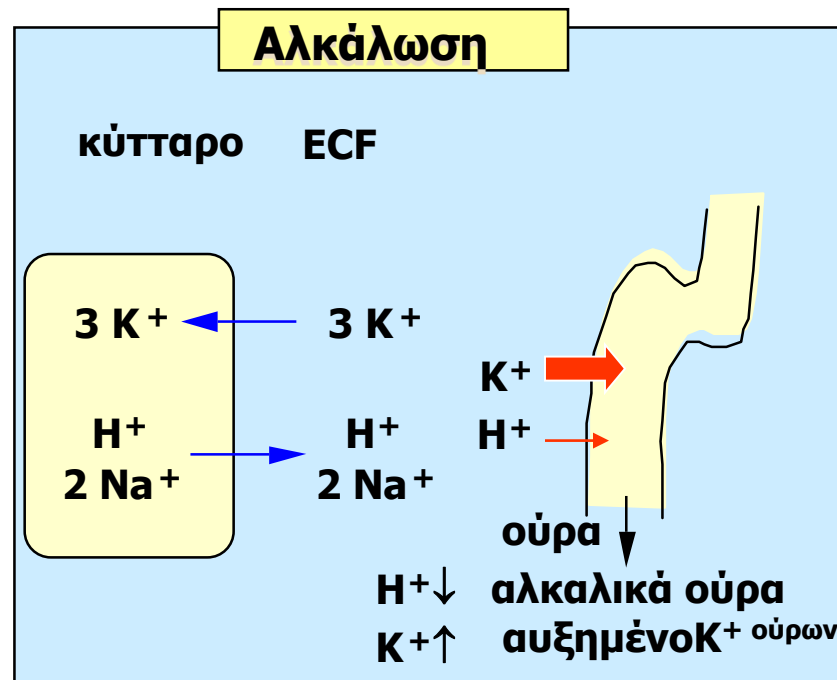
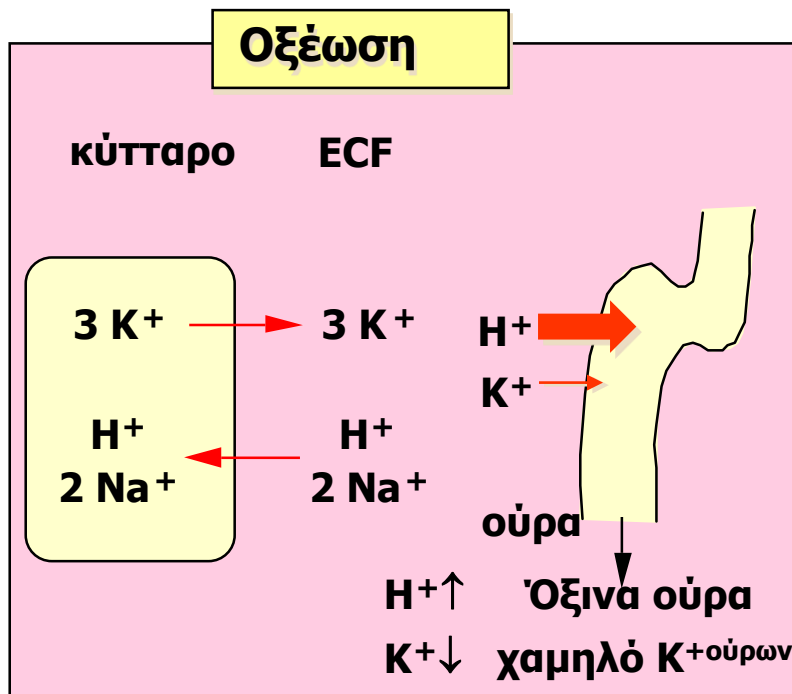
- ❑ Αυξημένη γλυκόζη πλάσματος (300-800 mg%).
- ❑ Αυξημένη γλυκόζη και οξόνη στα ούρα.
- ❑ Αυξημένα επίπεδα κετονών (β-HB) στο αίμα (> 3 mmol/l).
- ❑ pH αίματος <7.30 και $\text{HCO}_3^- <15 \text{ mEq/l}$.
- ❑ **Μεγάλα ελλείμματα ύδατος και ηλεκτρολυτών.**
 - Νερό 6-8 λίτρα. (100 ml/kg ΣΒ)
 - Νάτριο 500 mmol. (7-10 mmol/ kg ΣΒ)
 - **Κάλιο 300-1000 mmol. (5-10 mmol/ kg ΣΒ)**
 - Χλώριο 350 mmol. (5-7 mmol/ kg ΣΒ)
 - Ασβέστιο 50-100 mmol
 - **Μαγνήσιο 25-50 mmol.**
 - Φωσφόρος 50-100 mmol.
- ❑ Λευκοκυττάρωση, αμυλασαιμία.

Το Κάλιο στη ΔΚΟ

- ❑ Η μεταβολική οξέωση και η ελαττωμένη γλυκόλυση (ινσουλινοπενία) προκαλούν έξοδο του καλίου από τα κύτταρα και αυτό μπορεί να καταλήξει σε υπερκαλιαιμία.
- ❑ Η ωσμωτική διούρηση και ο δευτεροπαθής αλδοστερονισμός (υπογκαιμία αφυδάτωσης) οδηγούν σε σημαντική καλιούρηση και έλλειμμα καλίου.
- ❑ Όταν υπάρχει υποκαλιαιμία το έλλειμμα είναι πολύ μεγάλο και συνήθως συμμετέχουν και παρατεταμένοι έμετοι ή θεραπεία με διουρητικά.

Κάλιο και οξεοβασική ισορροπία

pH	7.2	7.3	7.4	7.5	7.6	K ⁺ έλλειμμα
K ⁺ ορού	5.0	4.5	4.0	3.5	3.0	0 mEq
	4.5	4.0	3.5	3.0	2.5	100 mEq
	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	200 mEq
	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	400 mEq



ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

1.0 L 0.9% NaCl ανά ώρα αρχικά (15-20 ml/kg/hr).

ΥΓΡΑ iv

1. Αν υποκαμμία:
Συνεχίζουμε 0.9% NaCl
και διαλύματα όπως πλάσμα.

2. Αν μέτρια υπόταση:
0.9% αν το Na είναι χαμηλό
0.45% αν το Na υψηλό.
(4-14 ml/kg/hr)

3. Αν το σάκχαρο <250 mg%
D1W5% με 3amp NaCl.
150-200 ml/h με παράλληλη
iv ινσουλίνη 0.05-0.1 iu/kg/hr.
Στόχος : 150-200 mg%

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

1. iv χορήγηση
bolus 0.15 u /κιλό ΣΒ

2. iv έγχυση με αντλία
0.1 u/κιλό ΣΒ/ ώρα.
Αν δεν πέσει 50-70 mg% (1^η ώρα)
διπλασιασμός ροής μέχρι
η πτώση να είναι 50-70mg% /ώρα
ή 10 bolus iu IV ανά ώρα.
Σταματά όταν διορθωθεί η
Οξέωση (κέτωση).

ΚΑΛΙΟ

1. αν αρχικά <3.3 mEq/l

stop ινσουλίνη
40 mmol (3 amp KCl)/ hr
μέχρι >3.3 mEq/l.

2. αν πάνω από 5 mEq/l

Όχι κάλιο-έλεγχος ανά 2ωρο.

3. αν >3.3 mEq/l και <5 mEq/l

1-2 amp KCl ανά λίτρο υγρών
σκοπός : κάλιο 4-5 mEq/l.

HCO₃

1. αν pH >7.0

όχι.

2. αν pH 6.9-7.0

50 mmol NaHCO₃ σε 200 ml H₂O.
Ροή : 200 ml/ ώρα.

3. αν pH <6.9

50 mmol NaHCO₃ σε 200 ml H₂O.
Ροή : 200 ml/ ώρα.

Έλεγχος ανά 2ωρο μέχρι pH>7.0

- ❑ **ΔΚΟ** : Σε $K < 5.3 \text{ mEq/L}$ και διούρηση $> 50 \text{ ml/h}$ επιβάλλεται η χορήγηση καλίου.
- ❑ Σε υπομαγνησιαιμία ($1 \text{ mEq} = 12 \text{ mg Mg}$) :
 - ❑ 30-40 mEq ημερησίως σε βαριά υπομαγνησιαιμία
 - ❑ 10-20 mEq σε μικρότερη έλλειψη.
 - ❑ Tabl Trofocard 5 mEq/tab.
 - ❑ Sach Trofocard 10 mEq/sachet
 - ❑ Amp Mag2 : 10 mEq/amp
 - ❑ Solumag forte : 20 mEq/amp
 - ❑ 1 ενέσιμη amp 5ml : 5 mEq

Σκελετός

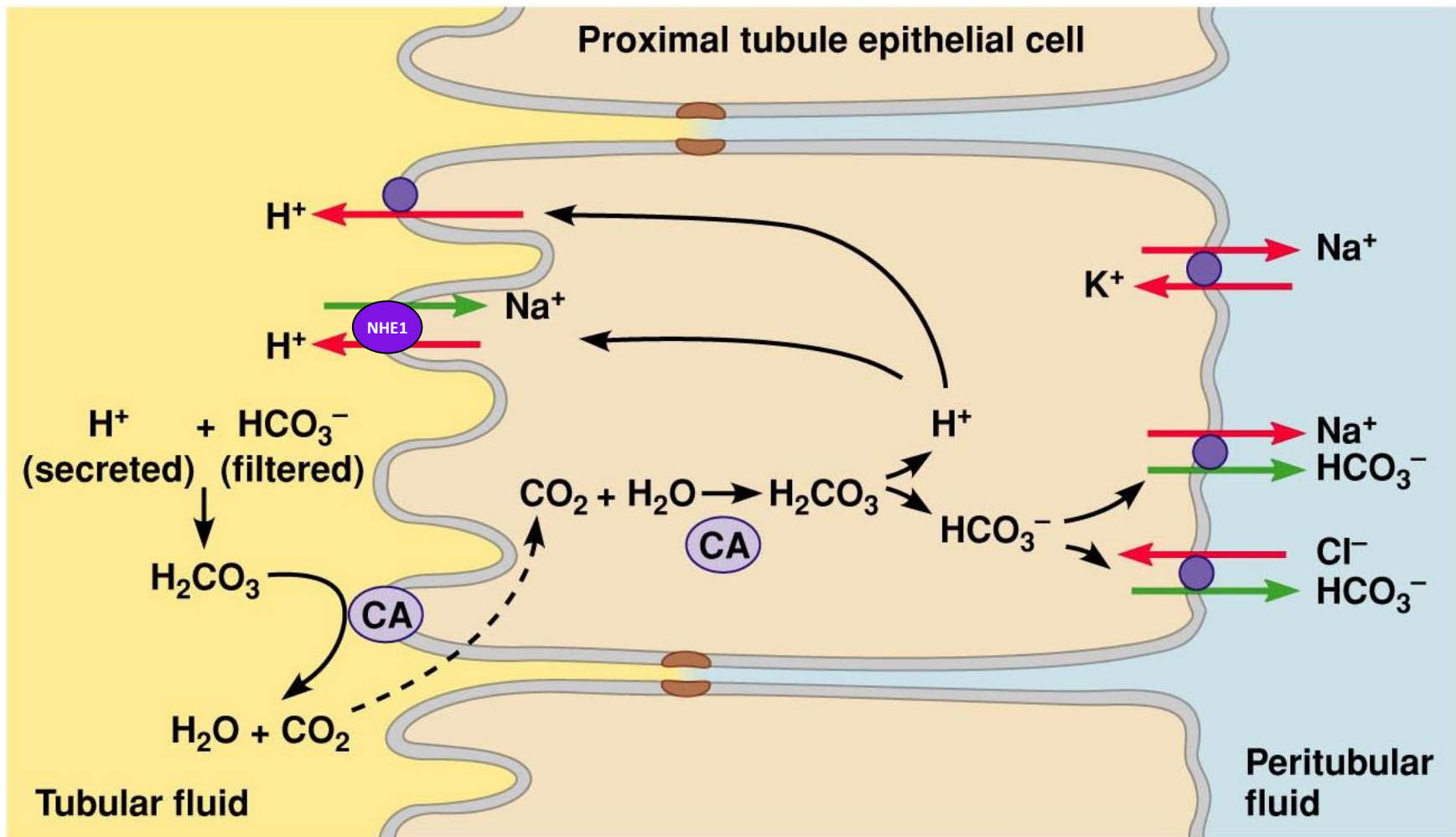
- ❑ Μαγνήσιο και Διαβήτης
- ❑ Διαταραχές καλίου στον αρρύθμιστο ΣΔ και στην διαβητική κετοξέωση.
- ❑ **Υπερκαλιαιμία στον υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό.**

Υπορενιναιμικός Υποαλδοστερονισμός - Τύπου 4 ΝΣΟ

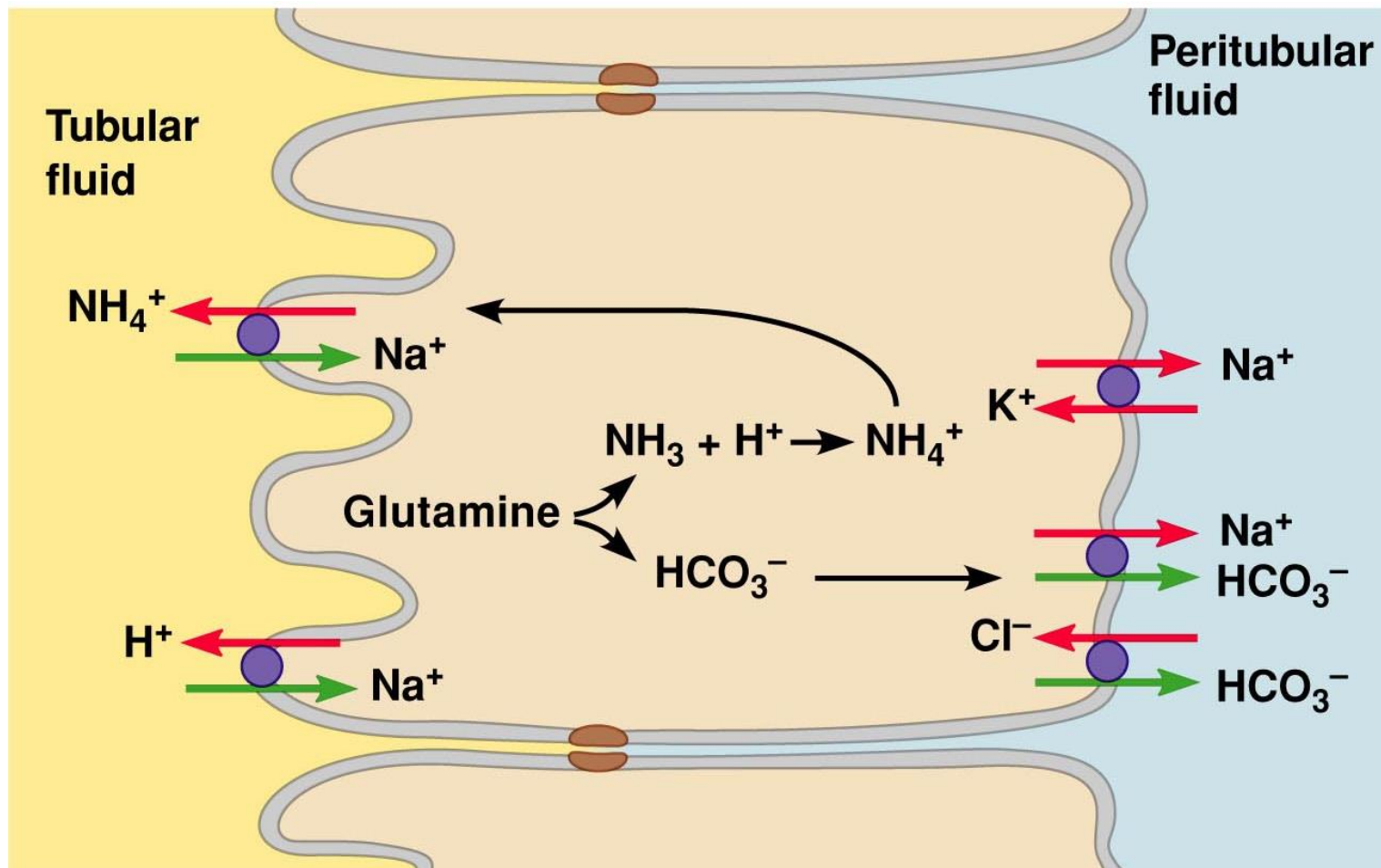
- ❑ Σε συνδυασμό με ΣΔ (50%)
- ❑ **Ήπια ασυμπτωματική υπερκαλιαιμία συνήθως**
- ❑ **Συνυπάρχει ήπια έκπτωση νεφρικής λειτουργίας**
- ❑ **Συνυπάρχει ήπια υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση**
- ❑ **Έλλειψη αλδοστερόνης (υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός) ή αντίσταση στην δράση της αλδοστερόνης.**

- ❑ Μειωμένη παραγωγή ρενίνης : Εκφύλιση- ίνωση παρασπειραματικής συσκευής, μειωμένη συμπαθητική δραστηριότητα (νευροπάθεια ANΣ) .
- ❑ Αναστολή σύνθεσης προσταγλανδινών (PGE2) από NSAIDS.

Επαναρρόφηση διττανθρακικών-εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (PCT)



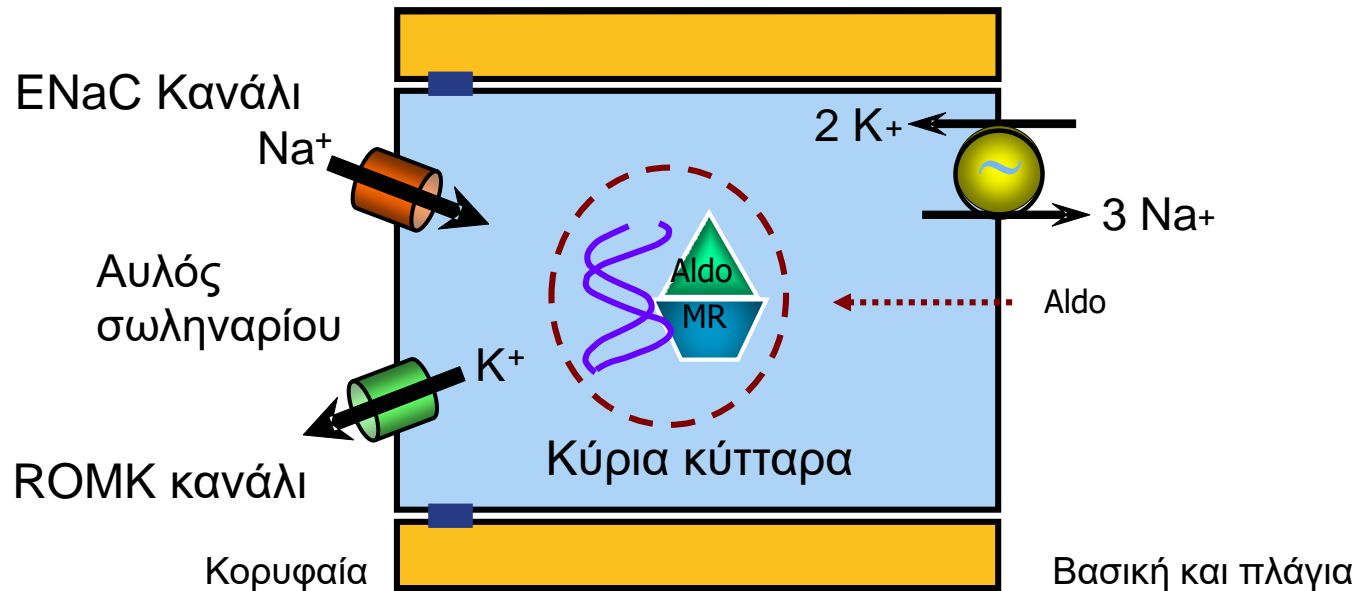
Αναγέννηση HCO_3^- : Ο μεταβολισμός της γλουταμίνης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (PCT)



Η έκκριση καλίου στο άπω σωληνάριο : Τα βασικά κύτταρα

Καθοριστές της έκκρισης K^+ στο αθροιστικό σωληνάριο

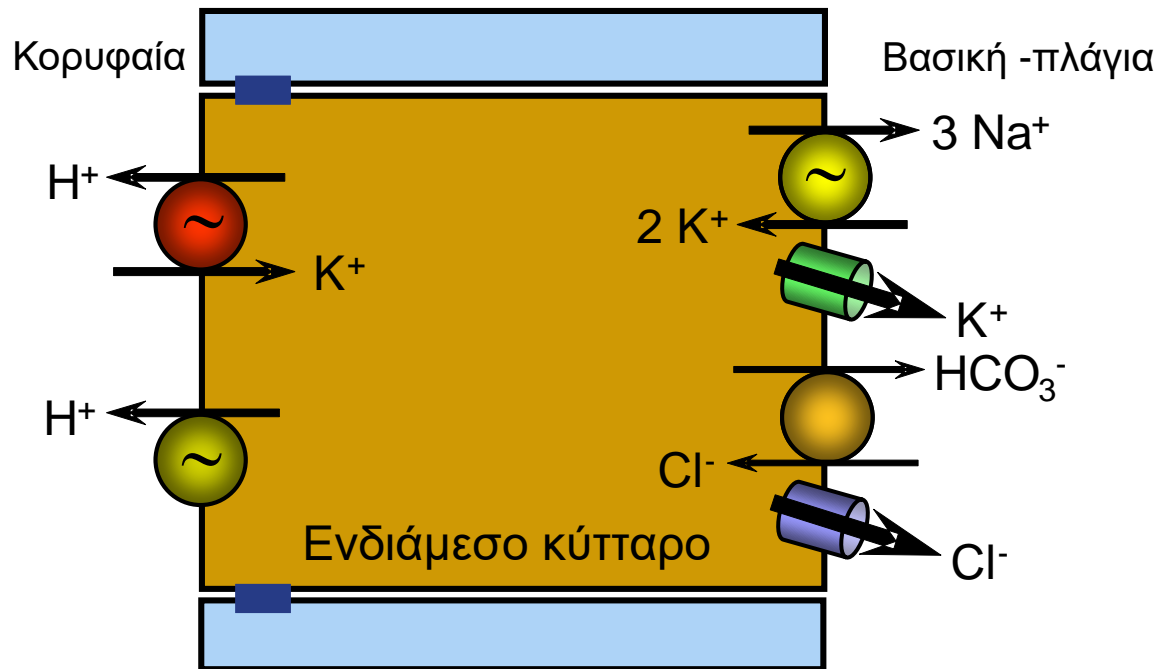
- Τα κύτταρα που εκκρίνουν κάλιο στο αθροιστικό σωληνάριο είναι τα βασικά (κύρια) κύτταρα.
- Η κλίση K^+ δημιουργείται από την $Na^+-K^+-ATPase$
- Η διαπερατότητα K^+ στην κορυφαία μεμβράνη καθορίζεται από τα κανάλια K^+ .
- Η επαναρρόφηση του Na^+ διαμέσου των καναλιών ENaC οδηγεί στην δημιουργία αρνητικού δυναμικού στον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου με δημιουργία αρνητικής διαφοράς δυναμικού διακυτταρικά.
- Η αλδοστερόνη συνδέεται με ενδοκυττάρια υποδοχέα και προάγει την παραγωγή πρωτεϊνών με κυρίαρχη την ENaC.



Επαναρρόφηση καλίου στο άπρω εσπειραμένο σωληνάριο : τα ενδιάμεσα κύτταρα

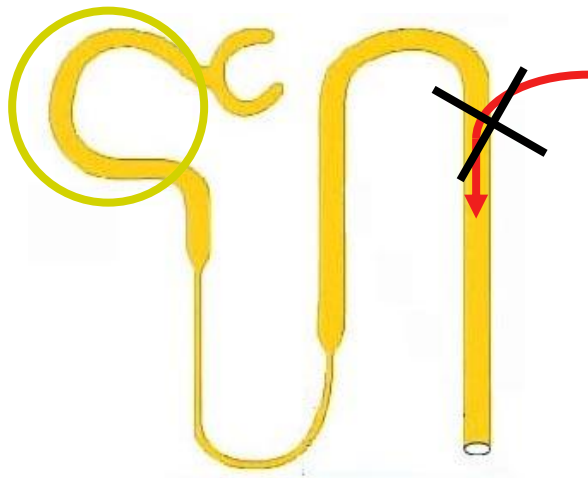
Κύριος καθοριστής της επαναπρόσληψης καλίου στο αθροιστικό σωληνάριο είναι :

- Τα κύτταρα που απορροφούν κάλιο είναι τα ενδιάμεσα κύτταρα.
- Τα κύτταρα αυτά είναι υπεύθυνα για την απέκκριση H^+ .
- Η απορρόφηση είναι ενεργή και μεσολαβείται από την H^+,K^+ -ATPase που βρίσκεται στην κορυφαία μεμβράνη που προάγεται από την αλδοστερόνη.



Οξέωση στον υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό

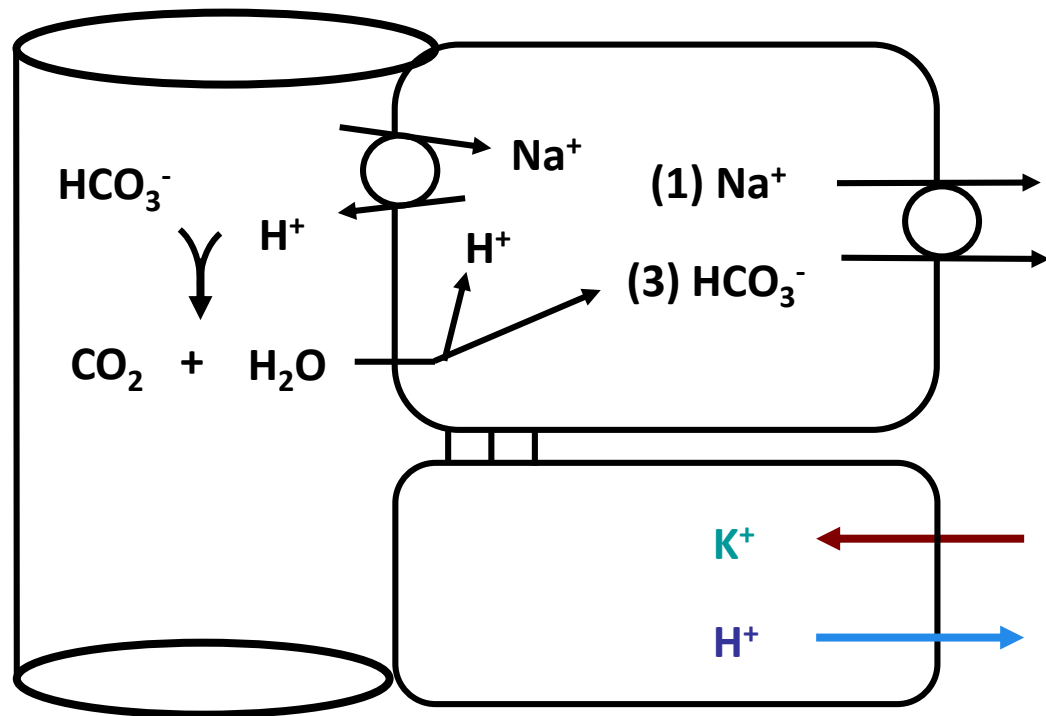
5. Η περίσσεια K^+ μειώνει την αμμωνιογένεση και την αποβολή οξέος στο PCT μέσω της ενδοκυττάριας αλκάλωσης.



1. Αποτυχία έκκρισης του K^+ στο CCD

2. Περίσσεια K^+ στο σώμα

3. Είσοδος K^+ στα κύτταρα στο PCT.



4. Αλκαλοποίηση των κυττάρων PCT λόγω K^+/H^+ ανταλλαγής



Παθοφυσιολογία

- ❑ Χαμηλά επίπεδα αλδοστερόνης \longrightarrow Υπερκαλιαιμία
- ❑ Παρεμπόδιση παραγωγής αμμωνίου και απέκκρισης οξέος στο νεφρό
 \longrightarrow Μεταβολική υπερχλωραιμική οξέωση.
- ❑ Η ανάπτυξη ενδοκυττάριας αλκάλωσης μειώνει την έκκριση NH_4^+ στο εγγύς σωληνάριο, παράλληλα με την μείωση της έκκρισης ιόντων υδρογόνου στο άπω σωληνάριο (λόγω της μειωμένης αλδοστερόνης και της δράσης της στα εμβόλιμα κύτταρα).
- ❑ Η μεταβολική οξέωση είναι ήπια ($\text{HCO}_3^- > 15 \text{ mEq/l}$). Το pH των ούρων αν και δεν είναι πάντα χαμηλό είναι συχνά κάτω από 5.3. (σε αντίθεση με την ΝΣΟ τύπου 1 που είναι πάντα > 5.3).
- ❑ Η ικανότητα οξινοποίησης των ούρων οφείλεται στην ανεπαρκή ποσότητα διαθέσιμου NH_3 για να εξουδετερώσουν τα ιόντα υδρογόνου.

Υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός

- ❑ Συνδυάζεται με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.
- ❑ Εμφανίζεται συνήθως στην διαβητική νεφροπάθεια ή στην χρόνια διάμεση νεφρίτιδα.
- ❑ Φάρμακα : NSAIDS, AMEA, ηπαρίνη. (συνήθως σε άτομα με προϋπάρχουσα NN).
- ❑ Ασθενείς με αντίσταση στην δράση της αλδοστερόνης (βλάβη άπω εσπειραμένου σωληναρίου) πχ δρεπανοκυτταρική αναιμία, καλοήθης υπερπλασία προστάτη, σπιρονολακτόνη.
- ❑ Διάγνωση : Η εύρεση υπερκαλιαιμίας με μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (υπερχλωραιμική) , με φυσιολογικά χαμηλό pH ούρων (<5.5) και θετικό χάσμα ανιόντων στα ούρα επιβεβαιώνουν την διάγνωση.
- ❑ Περαιτέρω επιβεβαίωση με την κλασματική απέκκριση $\text{HCO}_3 < 10\%$ κατά την έγχυση HCO_3 .

Κλίση καλίου διασωληναριακή

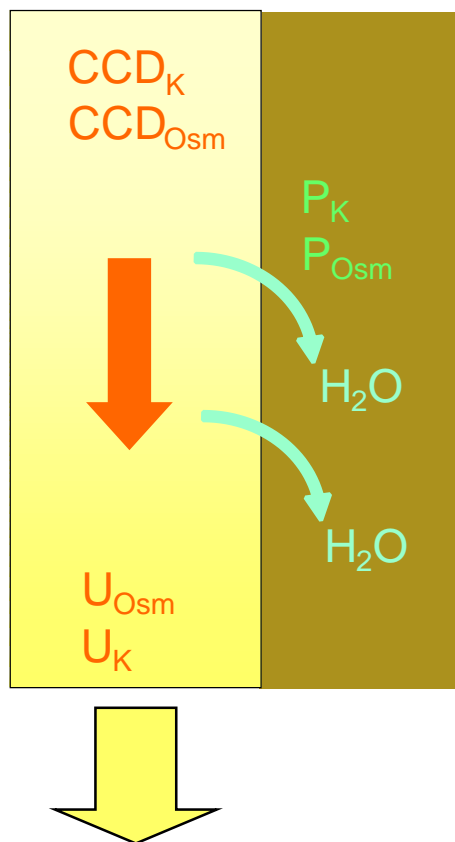
$$TTKG = CCD_K / P_K$$

$$CCD_K = U_K \times \frac{CCD_{Osm}}{U_{Osm}}$$

$$CCD_{Osm} = P_{Osm}$$

$$CCD_K = U_K \times \frac{P_{Osm}}{U_{Osm}}$$

$$TTKG = \frac{U_K / P_K}{U_{Osm} / P_{Osm}}$$



Διασωληναριακή κλίση καλίου

Κλινικοί δείκτες έκκρισης K^+ στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο

- TTKG = λόγος της συγκέντρωσης στα ούρα του K^+ στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο προς την συγκέντρωση K^+ στο πλάσμα.
- CCD_K εκτιμάται διορθώνοντας το U_K για την επαναρρόφηση του νερού στο μυελώδες αθροιστικό σωληνάριο.
- Έλλειψη καλίου :
TTKG < 2.5
- Αυξημένο κάλιο:
TTKG > 10

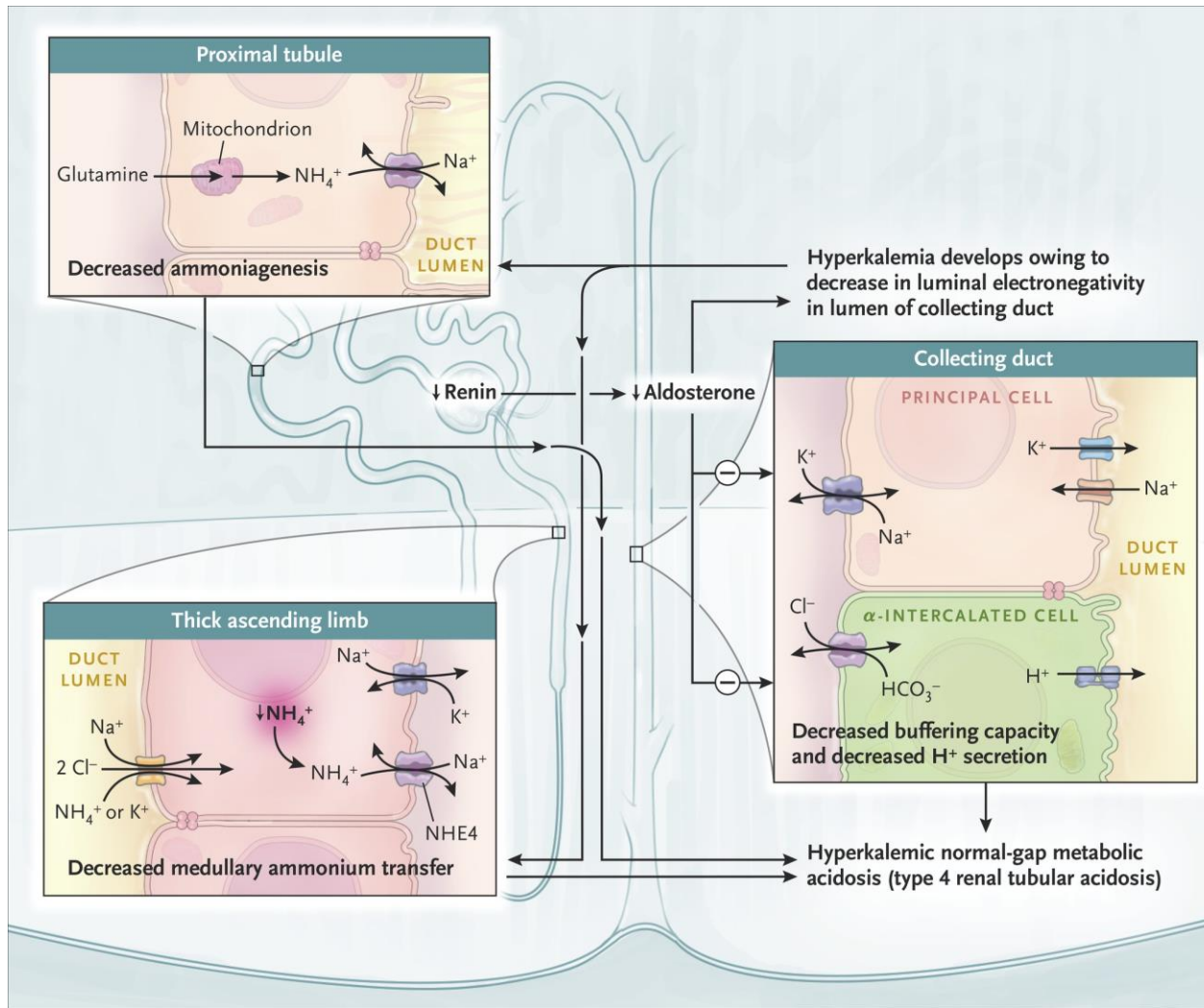
Αν είναι <7 (ειδικά <5) συνηγορεί υπέρ RTA 4)



Χάσμα ανιόντων στα ούρα

- ❑ Ούρα : $(\text{Na}+\text{K}) - \text{Cl}$
- ❑ Τα πρωτόνια εκκρίνονται κατά ένα μέρος ως NH_4 (μη μετρούμενο κατιόν)
- ❑ Το χάσμα είναι συνήθως μηδέν ή αρνητικό.
- ❑ Στις περισσότερες οξεώσεις το χάσμα γίνεται πιο αρνητικό.
- ❑ Στην dRTA το χάσμα παραμένει μηδέν ή αυξάνεται .

Παθογένεση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών σε RTA τύπου 4 (νεφρική σωληναριακή οξέωση).



Palmer BF, Clegg DJ. N Engl J Med 2015;373:548-559



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Περιστατικό

50 ετών άνδρας, με ΣΔ τύπου 2 και υπέρταση (χωρίς φάρμακα, μόνο με δίαιτα) προσέρχεται στο ΤΕΠ με έντονη αδυναμία.

Εργαστηριακά:

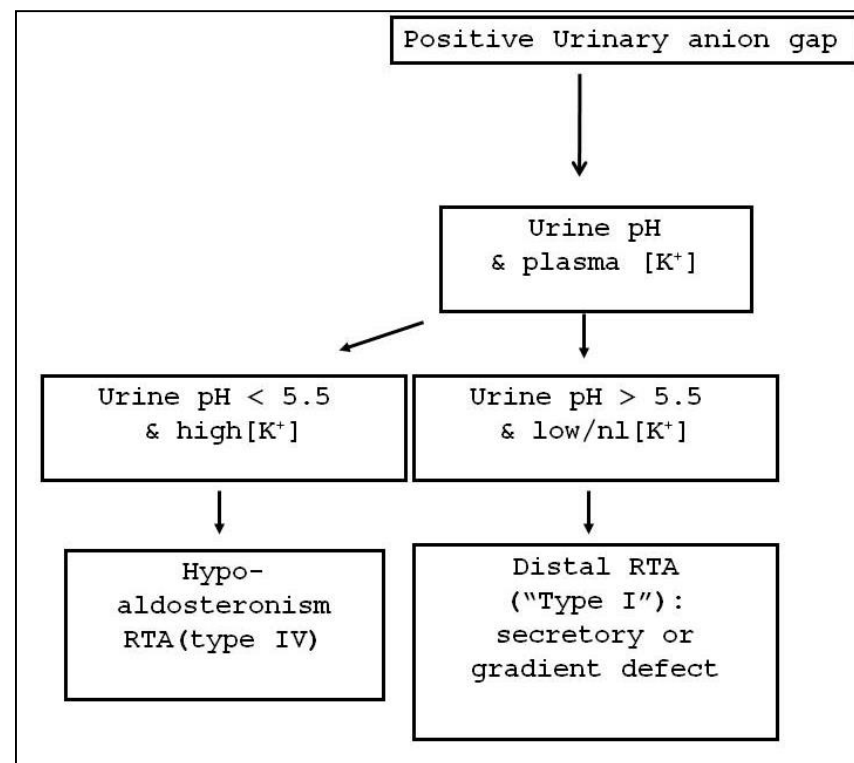
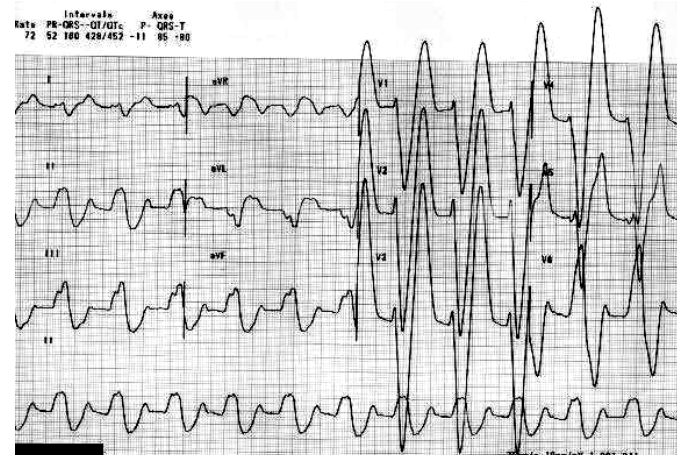
Na : 133

K : 7.1

Κρεατινίνη : 1.3

pH : 7.3 HCO₃ : 20

Ούρα : pH 5.0, 1+ πρωτεΐνη
ούρα Na 130, K 15, Cl 120



K ορού

< 6.0	6.0-6.5	6.5-7.0	> 7.0 *
-------	---------	---------	---------

- ❑ **Πρόληψη υποτροπής**
 - ❑ Δίαιτα χαμηλή σε K
 - ❑ Αλλαγές φαρμάκων (ή δόσεων)

- ❑ **Μείωση των αποθηκών στο σώμα**
 - ❑ Διουρητικά
 - ❑ Συνδετικές ρητίνες
 - ❑ Αιμοδιάλυση σε αιμοκαθαιρόμενους

- ❑ **Ενδοκυττάρια μετακίνηση**
 - ❑ Γλυκόζη/ινσουλίνη, β αγωνιστές
 - ❑ NaHCO₃

- ❑ **Σταθεροποίηση μυοκαρδίου**
 - ❑ Γλυκονικό ασβέστιο IV (*με ΗΚΓ αλλαγές)



Table 1. Electrolyte Disturbances in Diabetes Mellitus.

Disturbance	Mechanism or Cause	Comment	Treatment
Hypokalemia	Cell shift in which potassium moves from extracellular to intracellular space; may occur after administration of insulin, correction of hypertonicity, or β_2 -adrenergic stimulation*	Increased renal excretion results from increased delivery of sodium to collecting duct in presence of increased mineralocorticoid activity	During treatment of hyperglycemic crisis with 3.5–5.2 mmol potassium/liter, add 20–40 mmol potassium to each liter of fluid
Hyperkalemia	Cell shift intracellular to extracellular space—caused by insulin deficiency or hypertonicity (not metabolic acidosis)*	Cell shift causes transient hyperkalemia	In hyperglycemic crisis in which potassium concentration is >5.2 mmol/liter, do not add potassium to replacement fluids (recheck potassium concentration every 2 hr)
	Impaired renal excretion	Impaired renal excretion causes chronic hyperkalemia	In type 4 renal tubular acidosis, start low-potassium diet; discontinue offending medications if possible, maximize use of diuretics, correct acidosis if present, consider fludrocortisone in absence of fluid overload or hypertension
Hypomagnesemia	Renal magnesium wasting caused by osmotic diuretic effect of glycosuria and metabolic acidosis, impaired gastrointestinal absorption, administration of proton-pump inhibitors or thiazide diuretics	Effects of hypoalbuminemia can be corrected by adjustment of serum magnesium concentration to $0.01 \times (40 - \text{measured albumin level [in g/liter]})$; hypomagnesemia can cause hypokalemia as result of renal potassium wasting and hypocalcemia	Provide magnesium supplement; oral supplements preferred, with intravenous magnesium indicated in symptomatic patients (e.g., those with arrhythmias or neuromuscular irritability); magnesium supplementation may reduce risk of diabetes
	Metabolic acidosis, which increases concentration of ultrafilterable magnesium		
	Gastrointestinal loss of magnesium as a result of diarrhea, which may occur in autonomic neuropathy		
Hypermagnesemia	Insulin deficiency and metabolic acidosis, leading to cell shift in which magnesium flows out of cell	Degree of elevation is mild; correction of acidosis, administration of insulin, and β_2 -adrenergic stimulation can unmask total-body deficit if present	No specific therapy indicated

Palmer BF, Clegg DJ. *N Engl J Med* 2015;373:548-559



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ