

Υπονατριαιμία - υπερνατριαιμία

Γεώργιος Λιάμης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Υπονατριαιμία



↓ P_{osm}



είσοδος H_2O στα κύτταρα



οίδημα κυττάρων

Υπερνατριαιμία



↑ P_{osm}



έξοδος H_2O από τα κύτταρα



Κυτταρική αφυδάτωση

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

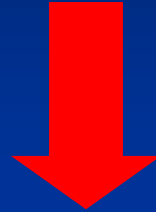
Na < 136 meq/L

Υπονατριαιμία

- Είναι η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή
- Συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα
- Η επίπτωση είναι ιδιαίτερα υψηλή (μέχρι 53%) σε ηλικιωμένους, νοσηλευόμενους ή ιδρυματοποιημένους ασθενείς
- Εξωνοσοκομειακοί ασθενείς: επίπτωση 7.7 %

Liamis G et al. Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. Am J Med 2013 256-63

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



ΥΠΟΩΣΜΩΤΙΚΟΤΗΤΑ



ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Συσχετίζεται:

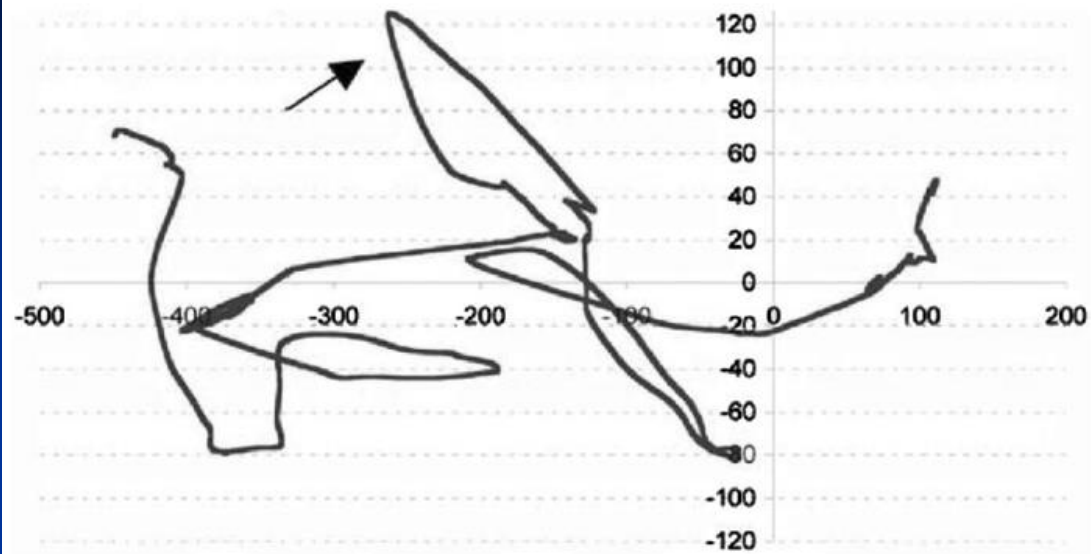
με τη βαρύτητα της υπονατριαιμίας

με την ταχύτητα εγκατάστασής της

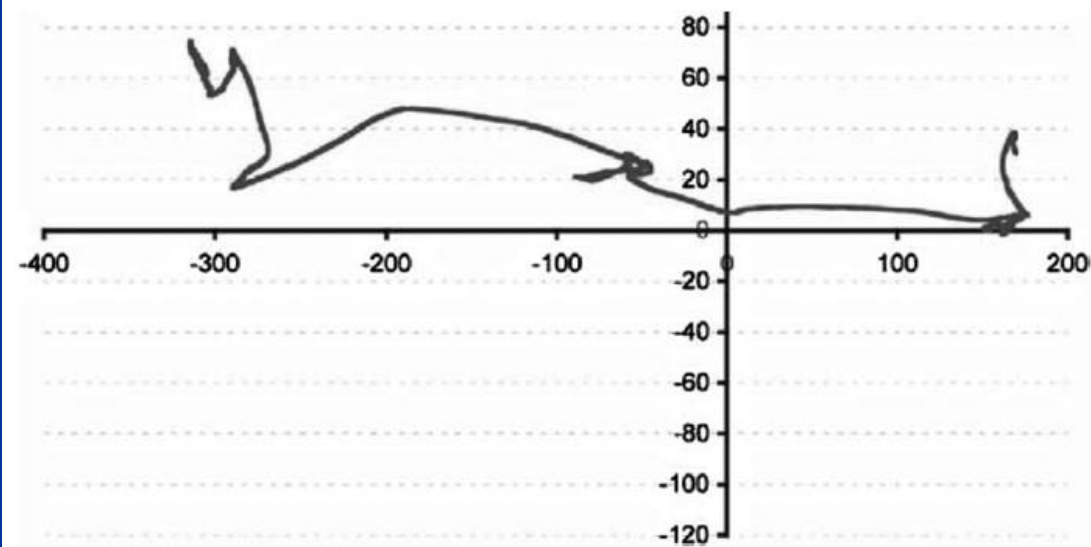
❖ Είναι η ήπια χρόνια υπονατριαιμία πράγματι
ασυμπτωματική ;

- ❖ Αυξημένη συχνότητα πτώσεων - καταγμάτων
- ❖ Η συχνότητα πτώσεων είναι παρόμοια στους ασθενείς με ήπια ή περισσότερη σοβαρή υπονατριαιμία (s Na 130-132mmol/L vs sNa 115-117 mmol/L)
- ❖ Σε ειδικές νευρογνωσιακές δοκιμασίες οι υπονατριαιμικοί ασθενείς εμφανίζουν αστάθεια βάδισης και περισσότερες λανθασμένες/καθυστερημένες απαντήσεις
- ❖ Αυτές οι διαταραχές δεν παρατηρούνται μετά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας

A: Serum sodium concentration 124 mmol/L



B: Serum sodium concentration 135 mmol/L



Ερμηνεία των νευρολογικών συμπτωμάτων

- ❖ Οίδημα εγκεφαλικών κυττάρων
- ❖ Καθυστέρηση της νευρικής αγωγιμότητας

Bone Disease as a New Complication of
Hyponatremia:
Moving Beyond Brain Injury

Summary of the studies reporting an association between hyponatremia with falls, osteoporosis or fractures

First author, year	Type of study	Number of subjects	Main finding
Renneboog, 2006	Case-control study	356	Hyponatremia associated with falls
Gankam Kengne, 2008	Case-control study	1026	Hyponatremia associated with fractures
Sandhu, 2009	Case-control study	728	Hyponatremia associated with fractures
Verbalis, 2010	Cross-sectional cohort study	>5500	Hyponatremia associated with osteoporosis
Kinsella, 2010	Cross-sectional cohort study	1408	Hyponatremia associated with fractures independent of decreased BMD
Hoorn, 2011	Prospective cohort study	5208	Hyponatremia associated with fractures independent of falls; No association with low BMD

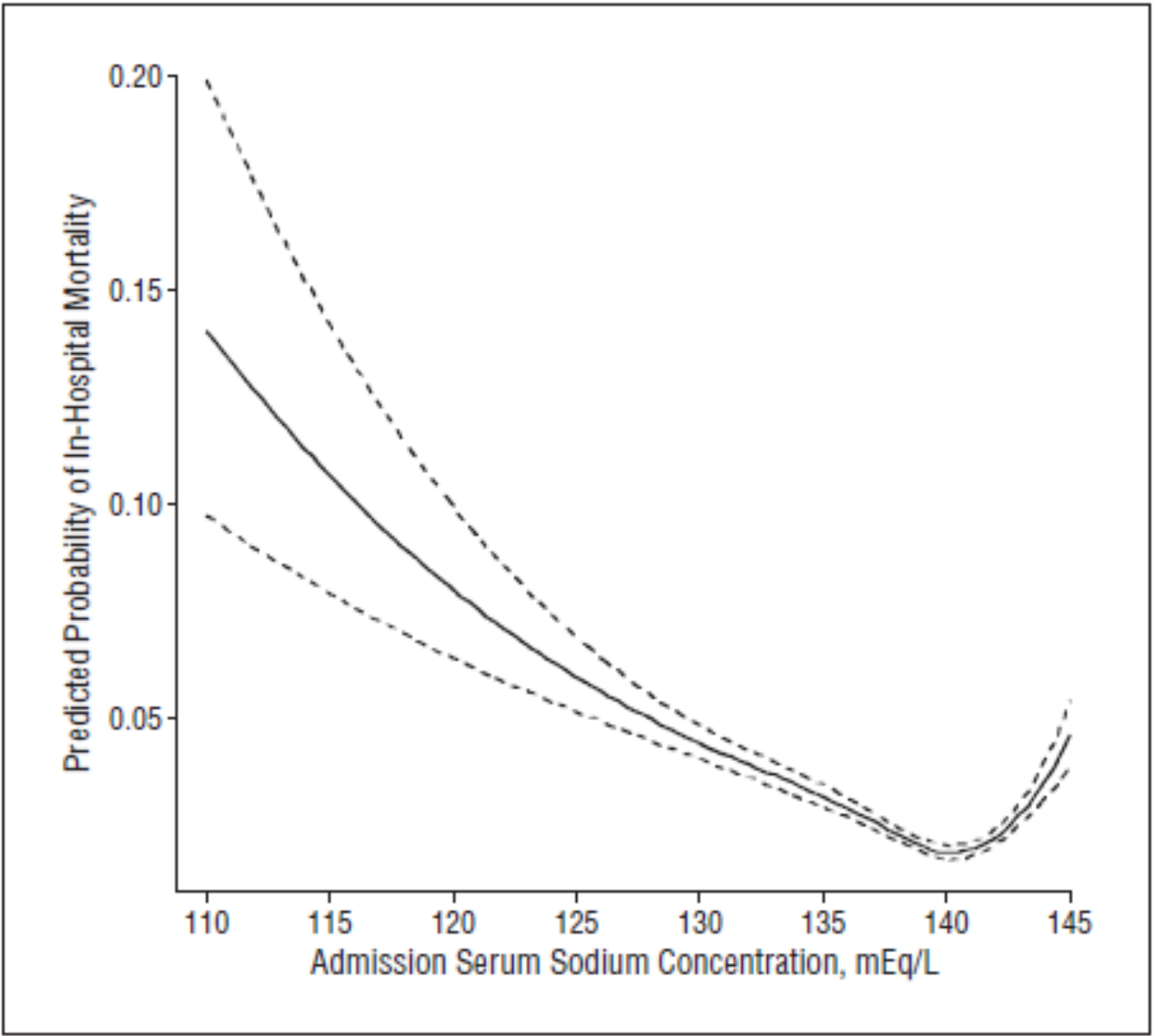
Μηχανισμοί

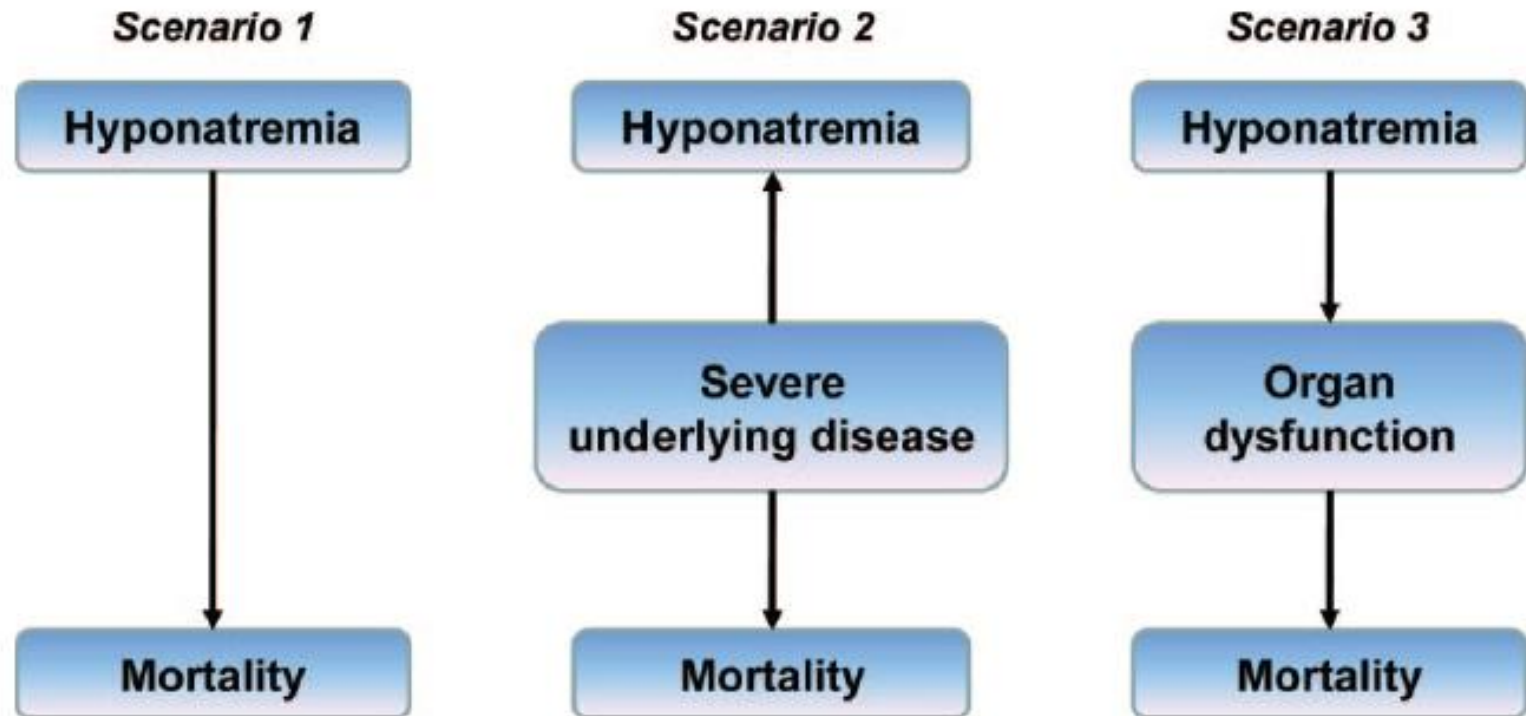
- Αύξηση των οστεοκλαστών/ μείωση της οστεοκαλσίνης (δείκτης οστεοβλαστικής δραστηριότητας)
- Διαταραχή του ρεύματος ιόντων που απαιτείται για την επιδιόρθωση του οστού μετά από μικροτραυματισμούς
- Αυξημένο οξειδωτικό stress
- Η αυξημένη απορρόφηση του οστού θεωρείται ως προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει την ομοιοστασία του νατρίου

Hoorn EJ, Liamis G, Zietse R, Zillikens MC. [Hyponatremia and bone: an emerging relationship](#). Nat Rev Endocrinol. 2011;8:33-9.

Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes

- 52236 εισαγωγές (2000-2007: St Elizabeth's Medical Center, Boston, Massachusetts)
- Υπονατριαιμία: $\text{Na} < 138 \text{ meq/l}$





Hoorn EJ, Zietse R. [Hyponatremia and mortality: how innocent is the bystander?](#) Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:951-3

Na^+ ορού= $\frac{\text{Na}^+_e + \text{K}^+_e}{\text{ολικό H}_2\text{O}}$

ολικό H_2O

$\text{Na}^+_e + \text{K}^+_e$: ολικό ανταλλάξιμο Na^+ και K^+

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

$$\text{Na}^+ \text{ ορού} = (\text{Na}^+_{\text{e}} + \text{K}^+_{\text{e}}) / \text{Ολικό H}_2\text{O}$$

Υπονατριαιμία



Κατακράτηση H_2O

απώλεια Na^+ (και K^+) $>$ H_2O

(Θειαζιδικά διουρητικά)

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Περίσσεια H_2O (σε σχέση με το Na^+)

Διαταραχή της
νεφρικής
απέκκρισης H_2O

Πρόσληψη μεγαλύτερης
ποσότητας H_2O από
αυτή που μπορεί να
απεκκριθεί

(Ψυχογενής πολυδιψία)

- ✓ Ουσιαστικά όλοι οι υπονατριαιμικοί ασθενείς (αν εξαιρεθούν οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ψυχογενή πολυδιψία) έχουν αυξημένα επίπεδα ADH
- ✓ Η πρόσληψη H_2O διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της υπονατριαιμίας

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

- ο ΨΕΥΔΟΎΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ
- ο ΑΛΗΘΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Μέθοδοι μέτρησης νατρίου

Ion-selective electrodes (ISE)



Direct ISE



Indirect ISE

ΑΙΤΙΑ ΨΕΥΔΟΎΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Με φυσιολογική Ροστ

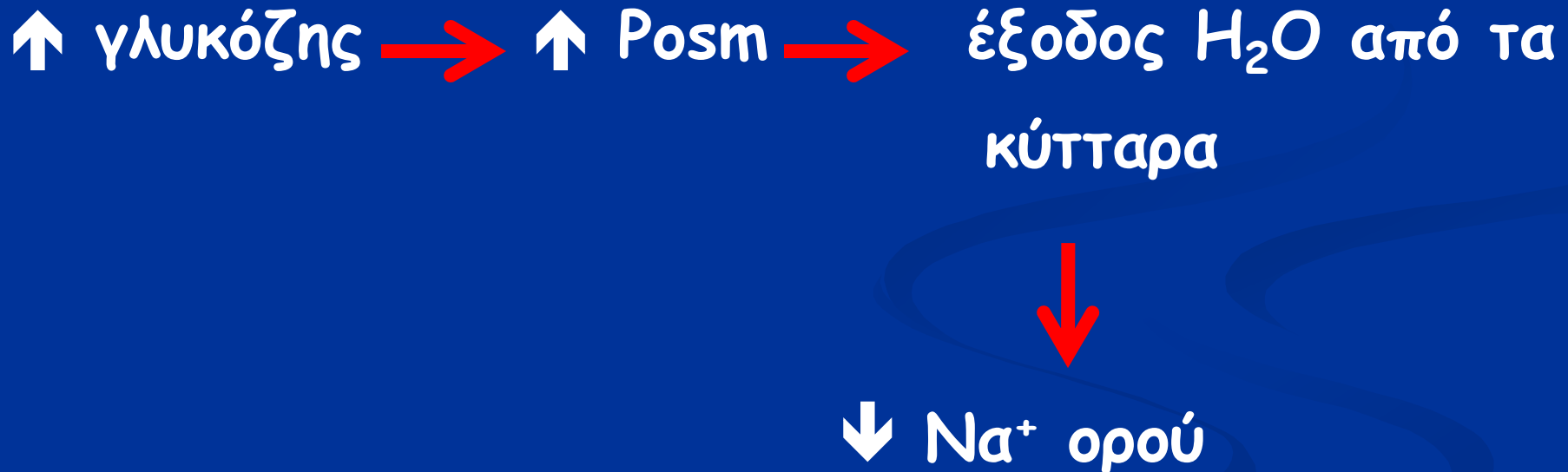
- Βαριά υπερλιπιδαιμία
- Βαριά υπερπρωτεϊναιμία
(εργαστηριακό σφάλμα)

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Με αυξημένη Ροsm

- Υπεργλυκαιμία
- Χορήγηση υπέρτονου διαλύματος μαννιτόλης

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ Na^+ ΟΡΟΥ



ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ Na^+ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Διορθωμένη τιμή Na^+ ορού

↑ γλυκόζης κατά 100 mg/dl → ↓ Na^+ ορού κατά
2.4 mEq/L

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ Na^+ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΜΕΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΑΝΝΙΤΟΛΗΣ

Μαννιτόλη



↑ P_{osm}



Έξοδος H_2O από τα κύτταρα → ↓ Na^+ ορού



Ωσμωτική διούρηση



Απώλειες H_2O > απώλειες $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ → ↑ Na^+ ορού

ΑΙΤΙΑ ΑΛΗΘΟΥΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ H₂O

- ❖ Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH
- ❖ Υποογκαιμία
- ❖ Θειαζιδικά διουρητικά
- ❖ Νεφρική ανεπάρκεια
- ❖ Ενδοκρινοπάθειες (επινεφριδιακή ανεπάρκεια /υποθυρεοειδισμός)

ΣΥΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΟΓΚΟΥ

- Πραγματική υποογκαιμία από απώλειες υγρών
- Οιδηματώδεις καταστάσεις: μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος

Συστολή του εξωκυττάριου όγκου



R-A-ALD



κολπικού
νατριουρητικού
πεπτιδίου



αγγειοτενσίνης &
νοραδρεναλίνης



αυξημένη άπω
επαναρρόφηση Na^+

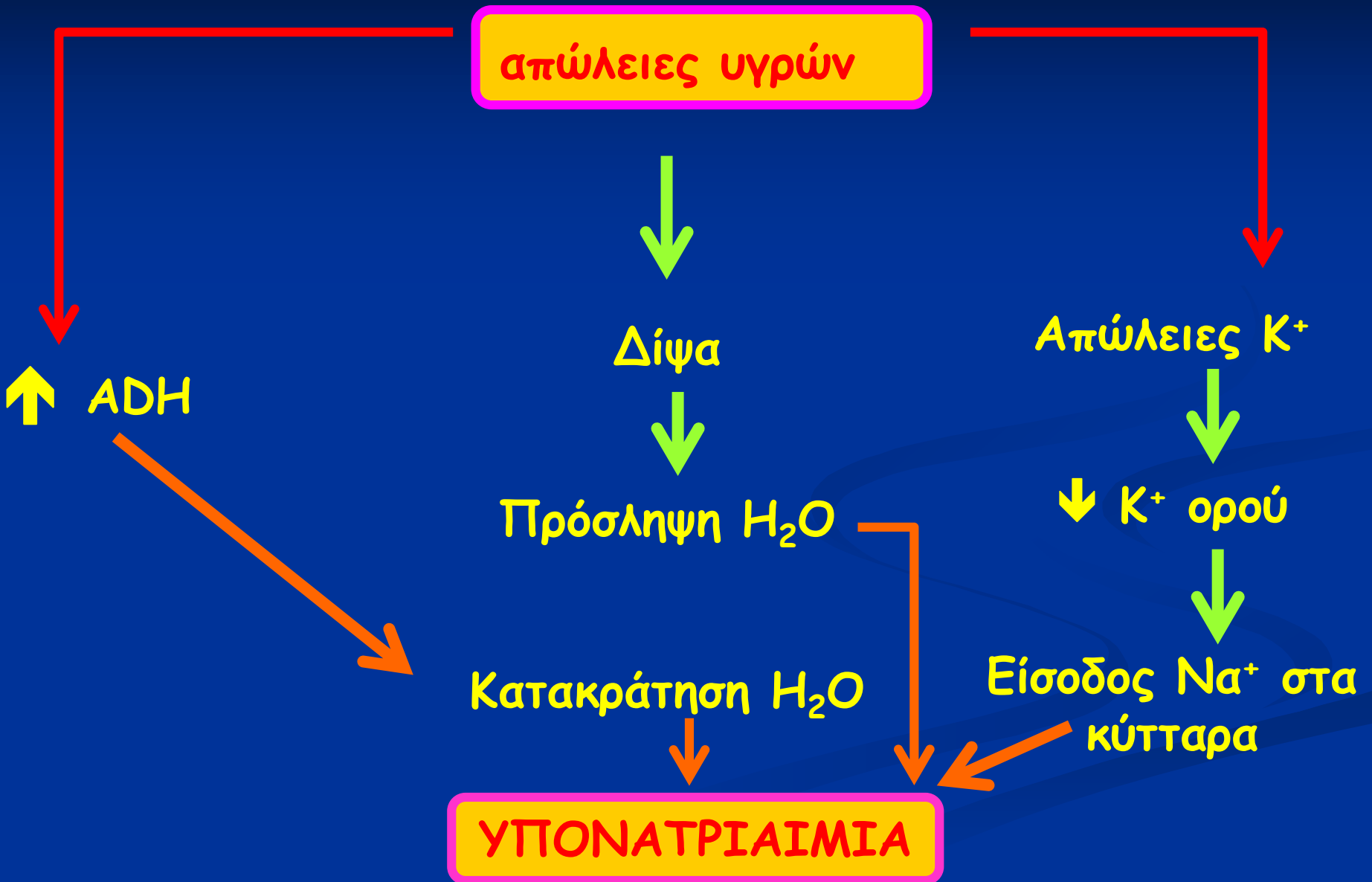


μείωση του GFR και αυξημένη
επαναρρόφηση νατρίου στα εγγύς
σωληνάρια και στο ανιόν σκέλος της
αγκύλης του Henle



κατακράτηση νατρίου

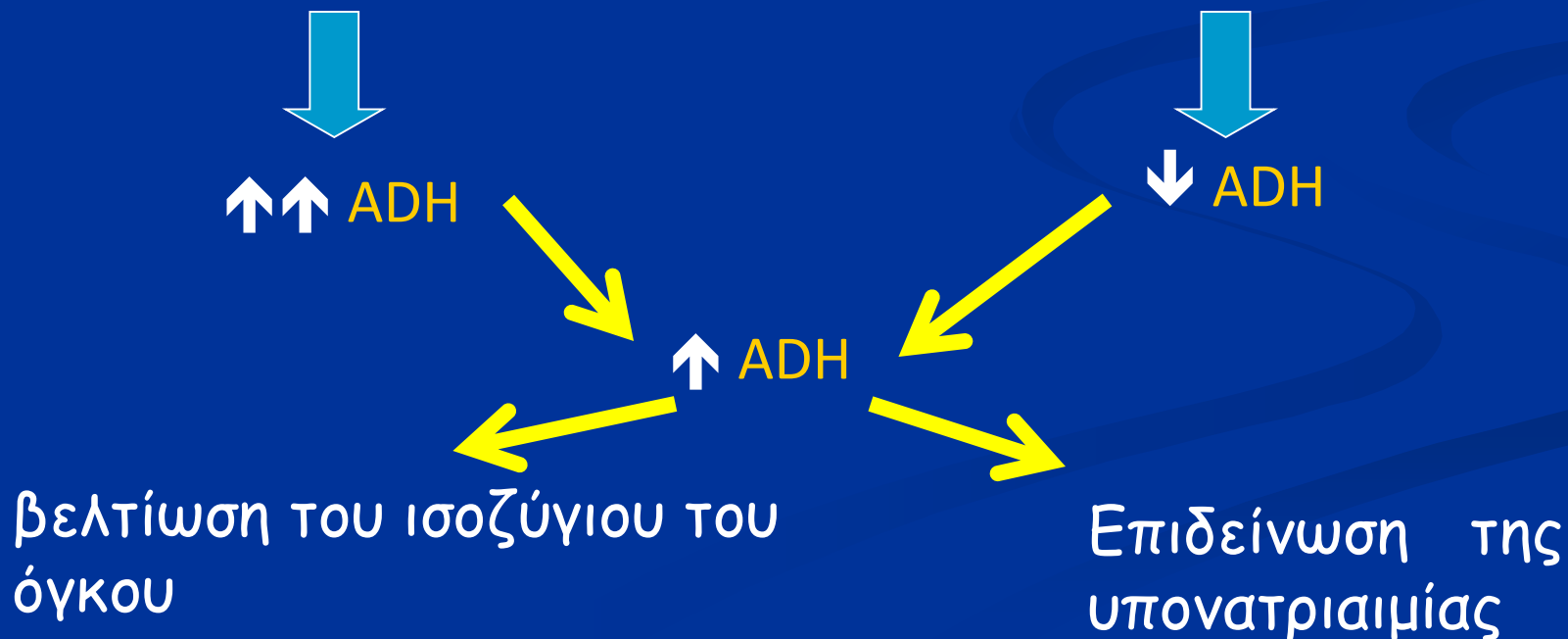
ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ



ΟΓΚΟΡΡΥΘΜΙΣΗ VS ΩΣΜΟΡΡΥΘΜΙΣΗ

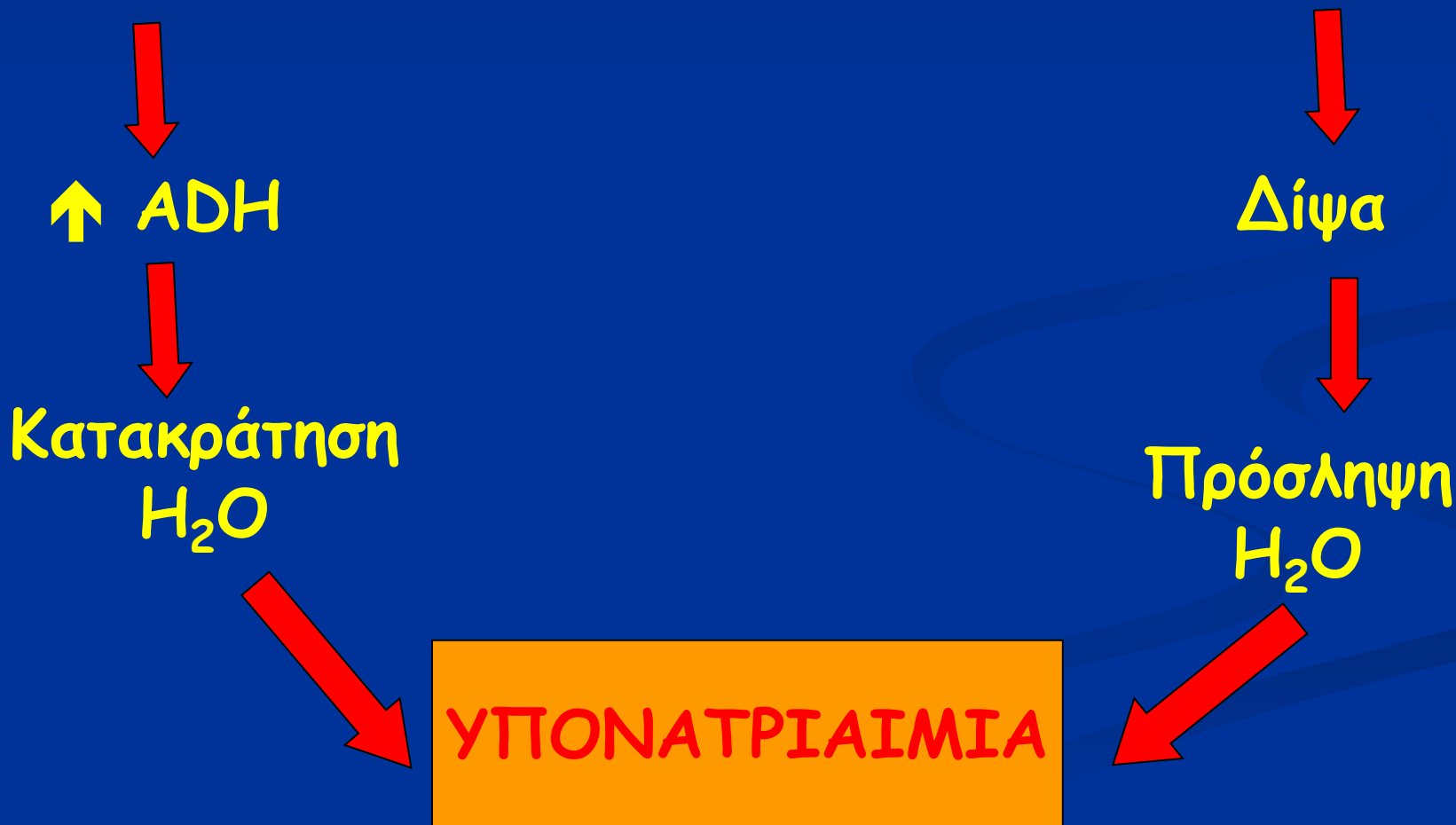
Όταν συνυπάρχουν μεταβολές όγκου και τονικότητας, ο οργανισμός επιλέγει τη διατήρηση του εξωκυττάριου όγκου

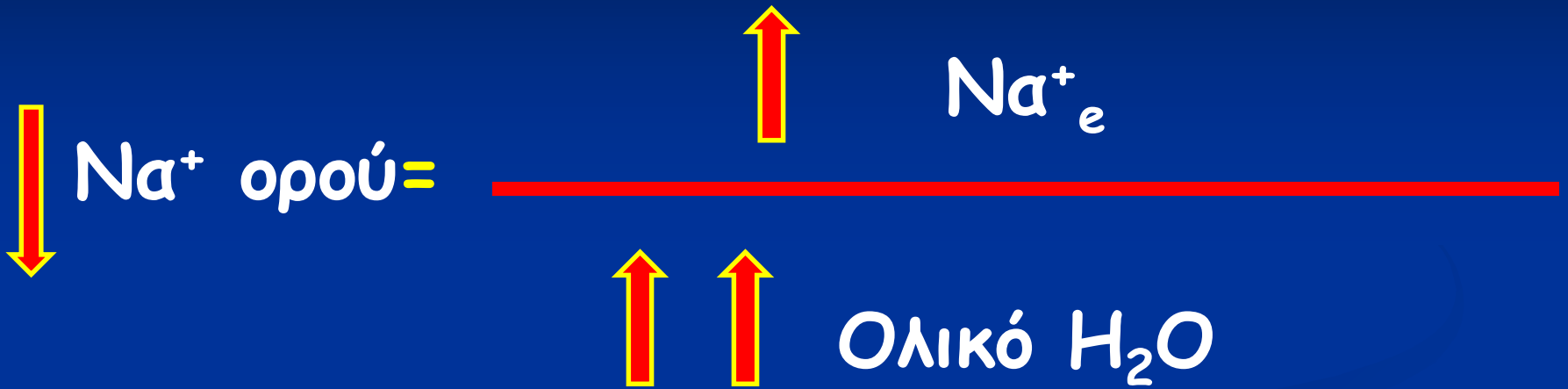
ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ & ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ (↓ Posm)



Οιδηματώδεις καταστάσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση)

ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΟΓΚΟΥ





Οιδηματώδεις καταστάσεις
(καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ADH

↑↑ ADH



+ πρόσληψη H_2O

κατακράτηση H_2O



↓ Na^+ ορού



έκπτυξη εξωκυττάριου όγκου



↑ Na^+ ούρων

ΑΙΤΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΔΗ

- ❖ Νευροψυχιατρικά νοσήματα
- ❖ Πνευμονικά νοσήματα
- ❖ Νεοπλάσματα: *κυρίως μικροκυτταρικό του πνεύμονα*
- ❖ Φάρμακα: *ψυχοφάρμακα, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, καρβαμαζεπίνη*
- ❖ Μετά από χειρουργική επέμβαση
- ❖ Ιδιοπαθές

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΔΗ ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

- Νεοπλασίες
- Φάρμακα: *Ομεπραζόλη, αμινοφυλλίνη, αμιοδαρόνη*

Liamis et al. A review of drug-induced hyponatremia. Am J kidney Dis 2008; 52: 144-53

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

- Το συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας

Liamis G et al. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Invest Med* 2007;55:36-44

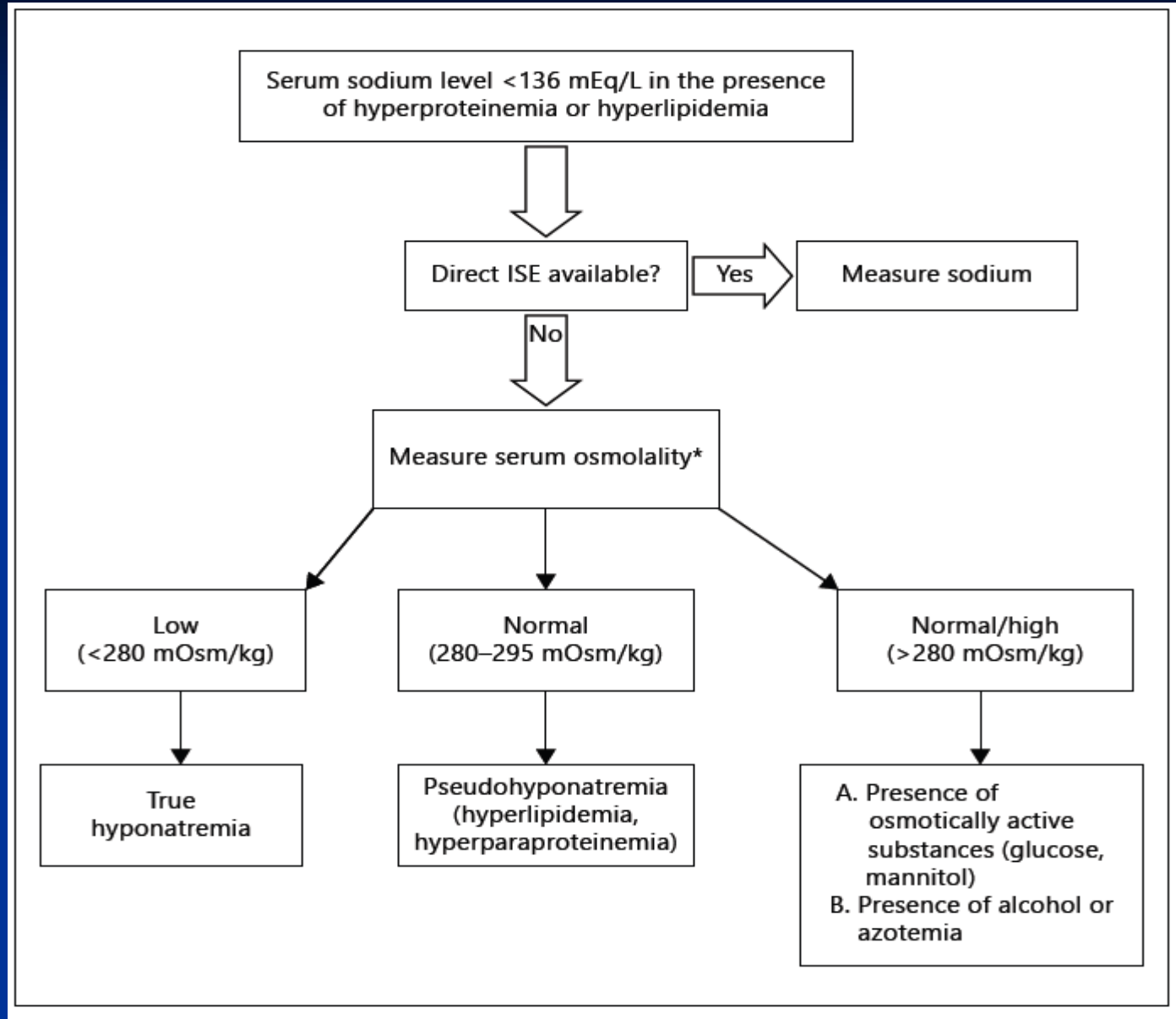
Θειαζίδες vs Φουροσεμίδη

- Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από διουρητικά οφείλονται στα θειαζιδικά διουρητικά και πολύ σπάνια στα διουρητικά της αγκύλης
- Η φουροσεμίδη προκαλώντας υπότονες απώλειες έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία της νορμοογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Πρώτο βήμα στη διαγνωστική προσέγγιση
είναι ο αποκλεισμός ψευδούς
υπονατριαιμίας

Diagnostic algorithm for suspected pseudohyponatremia



Ιστορικό- Φυσική εξέταση

- Συμπτώματα υπονατριαιμίας (βαρύτητα, χρονιότητα)
- Εκτίμηση του εξωκυττάριου όγκου (υποογκαιμία, νορμοογκαιμία, υπερογκαιμία)
- Καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση, ψυχιατρική νόσος, νεοπλασία, νεφρική νόσος, ενδοκρινοπάθειες
- Απώλεια υγρών (π.χ. έμετοι, διάρροιες)
- Λήψη φαρμάκων-κάπνισμα
- Ανορεξία-απώλεια βάρους

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ (II)

Προσδιορισμός U_{osm} ή Ε.Β ούρων

- $U_{osm} < 100 \text{ mosmol/kg}$ (Ε.Β < 1003):
ψυχογενής πολυδιψία
- $U_{osm} > 100 \text{ mosmol/kg}$: όλα τα άλλα
αίτια υπονατριαιμίας

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ (III)

Προσδιορισμός Na^+ ούρων (UNa^+)

- $\text{UNa}^+ < 30 \text{ meq/L}$: ελάττωση δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος
 - ✓ πραγματική υποογκαιμία
 - ✓ οιδηματώδεις καταστάσεις

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ (IV)

$UNa^+ > 30 \text{ meq/L}$: SIADH

Ωστόσο:  Na^+ ούρων σε:

υποθυρεοειδισμό, επινεφριδιακή ανεπάρκεια,
πρόσφατη χορήγηση διουρητικών ή ωσμωτικά
δραστικών ουσιών & βαριά μεταβολική αλκάλωση

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ

- ❖ ↓ Na^+ ούρων ($< 30 \text{mmol/L}$)
- ❖ ↑ ουρία/κρεατινίνη ($> 25/1$)
- ❖ ↑ επιπέδων ουρικού οξέος ($> 5 \text{mg/dl}$)

↑ επαναρρόφησης Na^+ στα εγγύς σωληνάρια

↑ επαναρρόφησης ουρίας & ουρικού οξέος

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΔΗ

- ↓ ουρίας (FE ουρίας > 55%)
- ουρία/κρεατινίνη ($\leq 20/1$)
- ↓ ουρικού οξέος (<4mg/dl) + ↑ FE ουρικού οξέος (> 12%)
- ↓ PO_4^{3-}

Κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΙΑΔΗ

- Υπονατριαιμία με χαμηλή ωσμωτικότητα του ορού
- Ωσμωτικότητα ούρων δυσανάλογα υψηλή ($> 100 \text{ mosmol /kg}$)
- Δυσανάλογα αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στα ούρα ($> 30 \text{ mmol /L}$)
- Φυσιολογική λειτουργία νεφρών, θυρεοειδή και επινεφριδίων
- Έλλειψη κλινικών ενδείξεων ελάττωσης του εξωκυττάριου όγκου
- Απουσία διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας
- Όχι λήψη διουρητικών

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Συστολή όγκου


<< SIADH >>

- $UA > 4 \text{ mg/dl}$
- $Ure /cre > 25/1$
- $30 < UNa > 30 \text{ meq/L}$

- $UA < 4 \text{ mg/dl}$
- $Ure /cre \leq 20/1$

Liamis G et al. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Invest Med* 2007;55:36-44

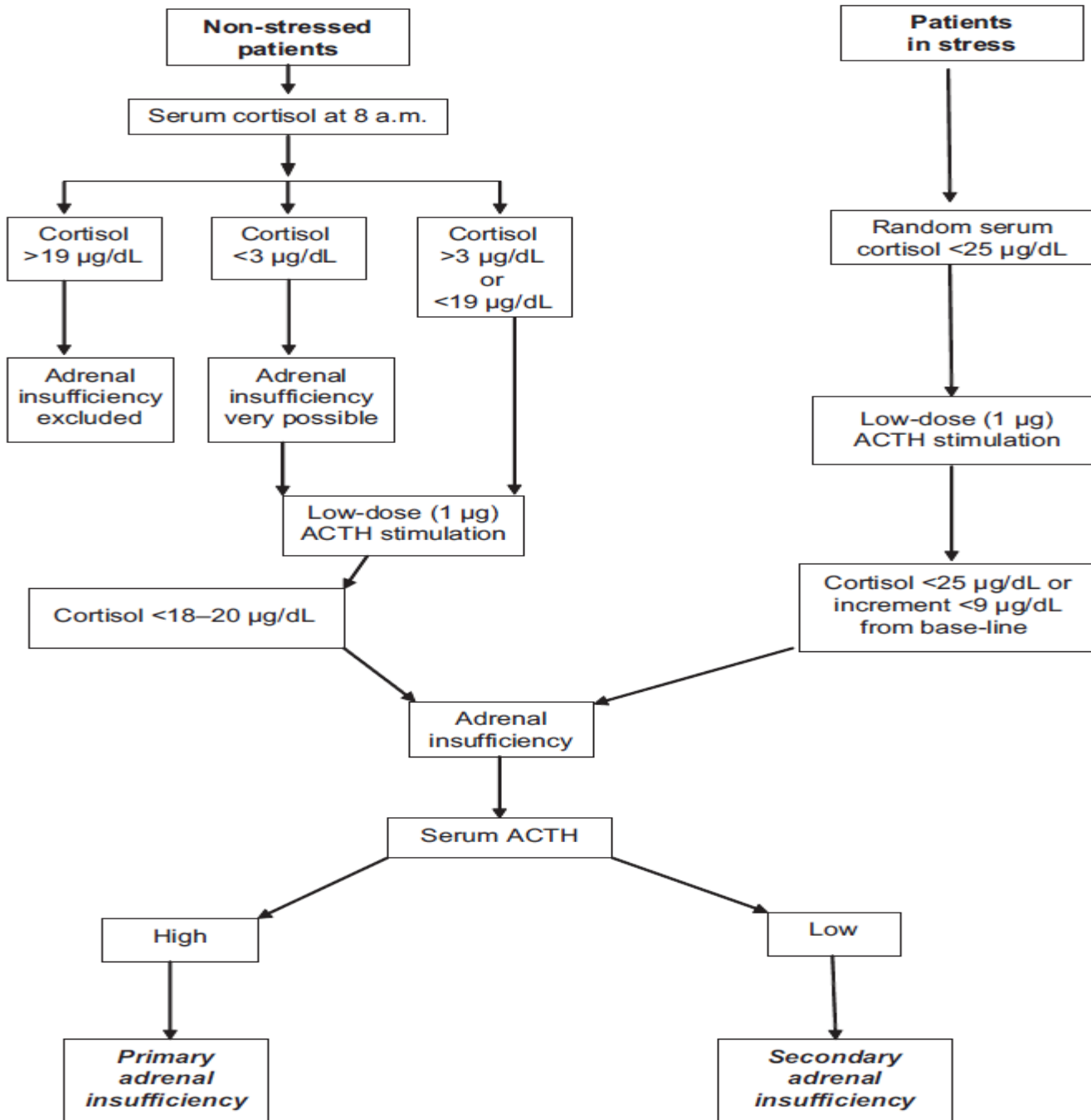
Υποογκαιμία vs SIADH

- Αδυναμία διόρθωσης της υπονατριαιμίας με φυσιολογικό ορό: SIADH
- 1-2 lt NS/ημέρα για 2 ημέρες: αύξηση του Na > 5mmol/l  υποογκαιμία

Clues to differential diagnosis of hyponatremia due to SIADH and primary and secondary adrenal insufficiency

	SIADH	Primary adrenal insufficiency	Secondary adrenal insufficiency
Volume status	Euvolemia	Hypovolemia	Euvolemia
Serum potassium	N	N or ↑	N
Serum uric acid	N or ↓ (< 4 mg/dL; 237.9 μmol/L)	N or ↑	N or ↓
FE uric acid	> 12% (> 16% in the elderly)	N or ↓ (< 12%)	> 12% (> 16% in the elderly)
Serum urea	N or ↓	N or ↑	N or ↓
FE urea	N (50%–55%) or ↑	N or ↓	N (50%–55%) or ↑

Liamis G et al. Endocrine disorders: Causes of hyponatremia not to neglect. Ann Med. 2011 May;43(3):179-87. Review

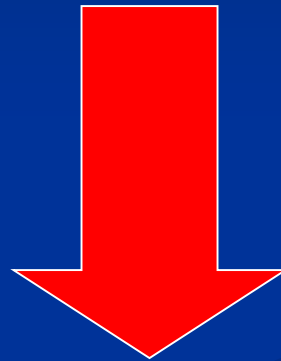


ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Αύξηση Na^+ ορού $< 8-10 \text{ mmol/L/ημέρα}$

Αύξηση Na^+ ορού $< 18 \text{ mmol/L/48h}$

ΓΡΗΓΟΡΗ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ



Κεντρική γεφυρική μυελινολύση (MRI)

Παραπάρεση -τετραπάρεση,
δυσαρθρία, δυσφαγία, κώμα

Παράγοντες κινδύνου κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης

- Συγκέντρωση του νατρίου (<105 mmol/l)
- Υποκαλιαιμία
- Αλκοολισμός
- Υποθρεψία
- Σοβαρή ηπατική νόσος

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Εξιιώσεις που αναγνωρίζουν με ακρίβεια τις μεταβολές του Na^+ μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίων διαλυμάτων έχουν ιδιαίτερη σημασία

Εξίσωση H. Adroque και N. Madias

$$\Delta[\text{Na}^+] = \{([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])_{\text{inf}} - [\text{Na}^+]_{\text{s}}\} / (\text{TBW} + 1)$$

$\Delta[\text{Na}^+]$: αναμενόμενη μεταβολή Na^+

$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])_{\text{inf}}$: άθροισμα συγκεντρώσεων Na^+ και K^+ στο χορηγούμενο διάλυμα

$[\text{Na}^+]_{\text{s}}$: συγκέντρωση Na^+ στον ορό του ασθενούς

TBW: ολικό νερό του οργανισμού

Εξίσωση Adroque & Madias

- $\Delta[\text{Na}^+] = \{([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])_{\text{inf}} - [\text{Na}^+]_{\text{s}}\} / (\text{TBW} + 1)$

Na^+ ορού: 110 meq/L , TBW: 40 Kg

Η χορήγηση 1 L υπέρτονου διαλύματος 3N (514 meq)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 514 - 110 / 40 + 1 = 10 \text{ meq/L}$$

Η χορήγηση 1 L φυσιολογικού ορού 0.9 % (154 meq)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 154 - 110 / 40 + 1 = 1 \text{ meq/L}$$

Η εξίσωση των Adrogue και Madias είναι χρήσιμη στην καθημέρα κλινική πράξη, αφού με μερικές αποκλίσεις μπορεί να υπολογίσει την αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής παρέμβασης

Liamis G et al. Therapeutic approach in patients with dysnatremias.
Nephrol Dial Transplant 2006;21:1564-9

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΕ ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ

✓ Αρχικά μικρή αύξηση του νατρίου:

Na^+ ορού = 110 mEq/L - εξωκυττάριος όγκος 40L

χορήγηση 1 lt NaCl (154 meq Na^+): αύξηση Na^+
ορού κατά 1mEq/L

✓ Όταν αποκατασταθεί νορμογκαιμία: → ↓ ADH
↑ απέκκρισης αραιών ούρων → ↑↑ Na^+
ορού

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΙΑΔΗ

- Αντιμετώπιση υποκείμενου αιτίου (π.χ. διακοπή φαρμάκων που προκαλούν το σύνδρομο)
- Στέρσηση H_2O
- Χορήγηση υπέρτονου διαλύματος $NaCl$ και φουροσεμίδης σε περιπτώσεις βαριάς συμπτωματικής υπονατριαιμίας

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΟ ΣΙΑΔΗ

- ❖ Αντιμετώπιση υποκείμενου αιτίου
- ❖ Στέρηση H_2O
- ❖ Δίαιτα υψηλή σε νάτριο και πρωτεΐνες
- ❖ Φουροσεμίδα
- ❖ Βαπτάνες: ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH

Liamis G et al. Treatment of hyponatremia: the role of lixivaptan.
Expert Rev Clin Pharmacol. 2014; 431-41.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΟΙΔΗΜΑΤΩΔΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- στέρηση H_2O

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:

ΑΜΕ + φουροσεμίδη

Σε ασθενείς με κίρρωση: φουροσεμίδη + αλβουμίνη

Βαπτάνες: ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

$\text{Na}^+ > 145 \text{ mmol/L}$

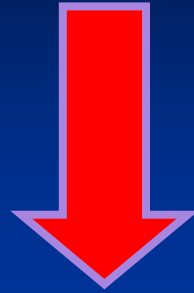
ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



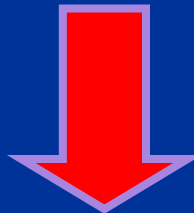
Θνητότητα

- 28% σε εξωνοσοκομειακή υπερνατρίαμια
- 47.6% σε ενδοσοκομειακή υπερνατρίαμια

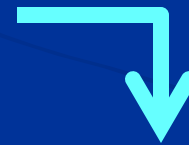
ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



ΥΠΕΡΤΟΝΙΚΟΤΗΤΑ



↑ ADH ⇒ κατακράτηση H_2O



ΝΟΡΜΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Δίψα ⇒ πρόσληψη H_2O



ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ

ΟΤΑΝ ΥΠΑΡΧΕΙ

ΥΠΟΔΙΨΙΑ

Ή

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ
ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ**

ΚΥΡΙΩΣ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ

ΚΑΙ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΑ ΑΤΟΜΑ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

$$\text{Na}^+ \text{ ορού} = (\text{Na}^+_{\text{e}} + \text{K}^+_{\text{e}}) / \text{Ολικό H}_2\text{O}$$

Υπερνατριαιμία:

Κατακράτηση Na^+ (σπάνια)

Απώλεια H_2O > απώλεια K^+ + Na^+ =
ΥΠΟΤΟΝΕΣ ΑΠΩΛΕΙΕΣ

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Υπερφόρτωση με Na^+

Είσοδος H_2O στα κύτταρα:
άσκηση, σπασμοί, ραβδομυόλυση

Υπότονες απώλειες

ΥΠΟΤΟΝΕΣ ΑΠΩΛΕΙΕΣ

- Δέρμα
- Αναπνευστικό
- Άποιος διαβήτης (κεντρογενής / νεφρογενής)
- Ωσμωτική διούρηση
- Ωσμωτική διάρροια: λακτουλόζη, δυσασπορρόφηση, λοιμώδεις εντερίτιδες

ΚΕΝΤΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ιδιοπαθής (30%)

Νευροχειρουργικές επεμβάσεις

Τραύματα

Υποξική εγκεφαλοπάθεια (ανακοπή, shock, σύνδρομο Sheehan)

Νεοπλασίες: πρωτοπαθείς/μεταστατικές
(μαστός/πνεύμονας)

Άλλα αίτια: ιστιοκυττάρωση Χ, σαρκοείδωση,
ψυχογενής ανορεξία, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα,
νόσος Wegener

ΝΕΦΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Οικογενής

Φάρμακα: Li, ιφωσφαμίδη

Υπερασβεστιαμία ($\text{Ca}^{++} > 11 \text{mg/dl}$)

Υποκαλιαιμία (K^+ ορού $< 3 \text{mEq/L}$)

Ωσμωτική διούρηση (γλυκόζη, μαννιτόλη, παρεντερική σίτιση)

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Σύνδρομο Sjogren-αμυλοείδωση

Φάρμακα που προκαλούν υπερνατριαιμία

Νεφρικές απώλειες

1. Νεφρ. άποιος διαβήτης

- Υποκαλιαιμία:
diuretics, cisplatin,
aminoglycosides, amphotericin
 - Υπερασβεστιαίμια:
lithium, vitamin D excess
 - demeclocycline, foscarnet,
colchicine, vinblastine, vaptanes
- ### 2. Loop diuretics / Mannitol

Απώλειες από το ΓΕΣ

lactulose, sorbitol

Υπέρτονα διαλύματα

ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

ΑΕΕ → Χορήγηση NaCl 0.9% + KCl



ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Υπότονες απώλειες
(άδηλες απώλειες)



Αίτια Υπερνατριαιμίας



```
graph TD; A["Αίτια  
Υπερνατριαιμίας"] --- B["Υποογκαιμία  
(απώλειες από δέρμα  
& ΓΕΣ)"]; A --- C["Ισοογκαιμία  
(άποιος διαβήτης,  
υποδιψία)"]; A --- D["Οιδηματώδεις  
καταστάσεις  
(ιατρογενής)"];
```

Υποογκαιμία
(απώλειες από δέρμα
& ΓΕΣ)

Ισοογκαιμία
(άποιος διαβήτης,
υποδιψία)

Οιδηματώδεις
καταστάσεις
(ιατρογενής)

ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ vs ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ

Υποογκαιμία: ↓ εξωκυττάριου όγκου (↓ Na^+ ούρων)

Αφυδάτωση: έλλειμμα H_2O δηλαδή ↑ Na^+ ορού

Υποογκαιμική υπερνατριαιμία

- 82% των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία
- 41% των ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ

- ❖ ↓ Na^+ ούρων ($< 20 \text{mmol/L}$)
- ❖ ↑ ουρία/κρεατινίνη ($> 25/1$)
- ❖ ↑ επιπέδων ουρικού οξέος ($> 5 \text{mg/dl}$)

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ U_{osm}

>800mosmol/kg
(εβ > 1023)

Χορήγηση υπέρτονου διαλύματος Na^+
Άδηλες ή γαστρεντερικές απώλειες H_2O

<300mosmol/kg
(εβ < 1010)

Κεντρογενής άποιος διαβήτης
χορήγηση ADH \Rightarrow $\uparrow U_{osm}$ (>50%)

Νεφρογενής άποιος διαβήτης
χορήγηση ADH \Rightarrow όχι μεταβολή U_{osm}

300-800mosmol/kg
(εβ = 1010-1023)

Ωσμωτική διούρηση

Ατελής κεντρογενής ή νεφρογενής
άποιος διαβήτης

Υπονατριαιμία



↓ P_{osm}



είσοδος H_2O στα κύτταρα



οίδημα κυττάρων

Υπερνατριαιμία



↑ P_{osm}

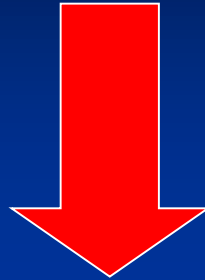


έξοδος H_2O από τα κύτταρα

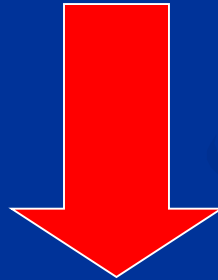


Κυτταρική αφυδάτωση

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



Κυτταρική αφυδάτωση

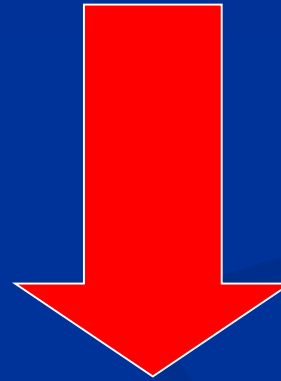


Η συμπτωματολογία συσχετίζεται με τη βαρύτητα της υπερνατριαιμίας και την ταχύτητα εγκατάστασής της

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Μείωση Na^+ ορού $< 10 \text{ mmol/L/ημέρα}$

ΓΡΗΓΟΡΗ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ
ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ



ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ
ΣΠΑΣΜΟΙ-ΘΑΝΑΤΟΣ

Θεραπεία υπερνατριαιμίας

- Το είδος των υγρών που πρέπει να χορηγηθούν εξαρτάται από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή και το αίτιο της υπερνατριαιμίας

Νορμοογκαιμική Υπερνατριαιμία (Αμιγής απώλεια H_2O)

- D/W 5% IV
- Νερό per os σε ασθενείς με μικρές αυξήσεις των επιπέδων του Na^+

Υπερογκαιμική υπερνατριαιμία

- D/W 5% IV + φουροσεμίδη (0.5-1 mg/Kg)

Υποογκαιμική υπερνατριαιμία

- Υπότονα διαλύματα NaCl

1 L N/4 = 750 ml H₂O

1 L N/2 = 500 ml H₂O

- Ισότονο διάλυμα NaCl

- 1 L N/4 = 1 L WFI ή DW5% + 1.5 amp NaCl 15%

- 1 L N/2 = 1 L WFI ή DW5% + 3 amp NaCl 15%

Κλινικό Περιστατικό

- Ασθενής προσκομίζεται στο ΤΕΠ σε κωματώδη κατάσταση. Αναφέρεται ανουρία από ωρών
- ΑΤ: 95/60 mmHg, σφύξεις: 110/min
- Ure: 150 mg/dl , cre: 1.9 mg/dl
- Na⁺: 170 meq/L

ΑΜΕΣΗ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑ

Η ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑΣ
(χορήγηση NaCl 0.9%)

Μετά τη διόρθωση της υποογκαιμίας



Χορήγηση ορού γλυκόζης ή υπότονων
νατριούχων διαλυμάτων

- Υπότονα νατριούχα διαλύματα χορηγούνται από την αρχή της αντιμετώπισης της ήπιας υποογκαιμικής υπερνατριαιμίας (χωρίς δηλ. ενδείξεις κυκλοφορικής διαταραχής)

ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Προσδιορισμός ελλείμματος H_2O :

$$TBW^* \times \left\{ \frac{Na^{+}_{ορού}}{140} - 1 \right\}$$

$TBW^* = \text{Ολικό } H_2O$

$TBW = 0.5 \times \Sigma B \text{ ♂} \ \& \ 0.4 \times \Sigma B \text{ ♀}$

ΠΡΑΚΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΟΞΕΙΑΣ
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ
ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Άνδρας 60kg, Na⁺ ορού: 170mmol/L

Στόχος αγωγής: Na⁺ ορού 140mmol/L (μείωση κατά 30mmol/L)

Διάρκεια διόρθωσης: 72h

$$\text{Έλλειμμα H}_2\text{O} = 0.5 \times \Sigma B \times \left[\frac{\text{Na}}{140} - 1 \right] = 6 \text{ L}$$

➤ Χορήγηση $6L H_2O/72h=80 ml/h$

➤ Χορήγηση επιπρόσθετα $30-50ml/h$ (άδηλες απώλειες)

➤ Χορήγηση H_2O με ρυθμό $120ml/h$

➤ Εάν χορηγηθεί ορός $N/4 \Rightarrow 750ml H_2O \Rightarrow 160ml/h$

➤ Εάν χορηγηθεί ορός $N/2 \Rightarrow 500ml H_2O \Rightarrow 240 ml/h$

$$1 \text{ L N/4} + 3 \text{ KCL} = \text{N/2}$$

Οι απώλειες από το ΓΕΣ και τους νεφρούς πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Εξίσωση H. Adroque και N. Madias

$$\Delta[\text{Na}^+] = \{([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])_{\text{inf}} - [\text{Na}^+]_{\text{s}}\} / (\text{TBW} + 1)$$

$\Delta[\text{Na}^+]$: αναμενόμενη μεταβολή Na^+

$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])_{\text{inf}}$: άθροισμα συγκεντρώσεων Na^+ και K^+ στο χορηγούμενο διάλυμα

$[\text{Na}^+]_{\text{s}}$: συγκέντρωση Na^+ στον ορό του ασθενούς

TBW : ολικό νερό του οργανισμού

Εξίσωση Adrogue & Madias

- $\Delta[\text{Na}^+] = \{([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])_{\text{inf}} - [\text{Na}^+]_{\text{s}}\} / (\text{TBW} + 1)$

Na⁺ ορού: 170 meq/L , TBW: 30 Kg

Η χορήγηση 1 L διαλύματος D/W (0 meq Na⁺)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 0 - 170 / 30 + 1 = - 5.4 \text{ meq/L}$$

Η χορήγηση 1 L φυσιολογικού ορού 0.9 % (154 meq Na⁺)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 154 - 170 / 30 + 1 = - 0.5 \text{ meq/L}$$

Η χορήγηση 1 L N/2 (77 meq Na⁺)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 77 - 170 / 30 + 1 = - 3 \text{ meq/L}$$

Η χορήγηση 1 L N/4 (38 meq Na⁺)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 38 - 170 / 30 + 1 = - 4.2 \text{ meq/L}$$