

A) Διαταραχές της ομοιοστασίας του H_2O : Υπό- και υπερνατριαιμία

A) Γενικά σχόλια

Η υπονατριαιμία και η υπερνατριαιμία υποσημαίνουν διαταραχές της ομοιοστασίας του H_2O που ενδέχεται να συνδυάζονται και με μεταβολές του ισοζυγίου του Na^+ .

Το ολικό H_2O του οργανισμού (TBW) ανέρχεται στο 60% και 50% του σωματικού βάρους σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Το 60% του ολικού H_2O του οργανισμού υπάρχει στα κύτταρα, ενώ το υπόλοιπο 40% στον εξωκυττάριο χώρο. Το 20% του εξωκυττάριου όγκου υπάρχει στον ενδαγγειακό χώρο. Έτσι, σε ένα άτομο σωματικού βάρους 70kg, το ολικό H_2O του οργανισμού (TBW) είναι 42L, από τα οποία το 60% (25L) είναι στα κύτταρα και το 40% (17L) στον εξωκυττάριο χώρο. Ο ενδαγγειακός όγκος είναι $\approx 3L$ (το 20% του εξωκυττάριου όγκου).

Η ωσμωτική πίεση του πλάσματος (ωσμωτικότητα) καθορίζει τη διανομή του H_2O διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Και τα δύο διαμερίσματα του οργανισμού (ενδοκυττάριος και εξωκυττάριος χώρος) έχουν μια κύρια διαλυτή ουσία που επειδή περιορίζεται σε ένα διαμέρισμα έχει ως αποτέλεσμα την παραμονή του H_2O στο συγκεκριμένο διαμέρισμα. Έτσι τα άλατα Na^+ [οι εξωκυττάριες ωσμωτικά δραστικές ουσίες (ωσμώλια)], τα άλατα K^+ [οι ενδοκυττάριες ωσμωτικά δραστικές ουσίες (ωσμώλια)] και οι πρωτεΐνες του πλάσματος (ενδαγγειακά ωσμώλια) βοηθούν στη διατήρηση του εξωκυττάριου, ενδοκυττάριου και ενδαγγειακού χώρου, αντίστοιχα. Σε αντίθεση με τα ιόντα K^+ και Na^+ , η ουρία διαχέεται σχετικά εύκολα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών και επομένως δεν επηρεάζει τη διανομή του H_2O διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών.

Ο εξωκυττάριος και ο ενδοκυττάριος χώρος βρίσκονται σε ωσμωτική ισορροπία, αφού το H_2O περνάει ελεύθερα διαμέσου των κυτταρικών μεμ-

βρανών. Εάν όμως υπάρχει διαφορά στην ωσμωτικότητα μεταξύ των δύο διαμερισμάτων (osmotic gradient), θα παρατηρηθεί μετακίνηση H_2O από το διαμέρισμα με τη χαμηλότερη ωσμωτικότητα προς το διαμέρισμα με τη μεγαλύτερη ωσμωτικότητα για την αποκατάσταση της ωσμωτικής ισορροπίας.

Η ωσμωτικότητα ενός διαλύματος καθορίζεται από τον αριθμό των διαλυτών σωματιδίων /kg H_2O . Επειδή τα άλατα Na^+ ($NaCl$ και $NaHCO_3$), η γλυκόζη και η ουρία είναι τα κύρια ωσμώλια του εξωκυττάριου χώρου, η ωσμωτικότητα του πλάσματος ($Posm$) προσδιορίζεται από την εξίσωση: $Posm = 2 \times Na^+ \text{ ορού} + \text{γλυκόζη}/18 + \text{ουρία}/6$, όπου ο συντελεστής 2 αντανakλά την ωσμωτική συνεισφορά των ανιόντων που συνοδεύουν το Na^+ και οι τιμές 18 και 6 είναι οι συντελεστές για τη μετατροπή των επιπέδων της γλυκόζης και της ουρίας από mg/dl σε mmol/L.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ουρία αν και συνεισφέρει στην απόλυτη τιμή της $Posm$, δεν επηρεάζει τη διανομή του H_2O διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Έτσι, η ουρία είναι ένα αναποτελεσματικό ωσμώλιο και δεν συνεισφέρει στη δραστική $Posm$ (effective $Posm$) ή τονικότητα. Η τονικότητα προσδιορίζεται από την εξίσωση: Δραστική ωσμωτικότητα (τονικότητα) = $2 \times Na^+ \text{ ορού} + \text{γλυκόζη}/18$. Οι φυσιολογικές τιμές αυτών των παραμέτρων είναι: $Posm = 275-290 \text{ mosmol/kg}$

Δραστική $Posm$ (τονικότητα) = $270-285 \text{ mosmol/kg}$

$Na^+ \text{ ορού} = 137-143 \text{ mEq/L}$

Γλυκόζη ορού = $60-100 \text{ mg/dl}$

Ουρία ορού = $20-40 \text{ mg/dl}$

Επειδή κάτω υπό φυσιολογικές συνθήκες, η συνεισφορά της γλυκόζης και της ουρίας είναι $<10 \text{ mosmol/kg}$, η συγκέντρωση του Na^+ του ορού αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα της $Posm$. Ουσιαστικά δηλαδή η $Posm$ είναι το διπλάσιο της συγκέντρωσης του Na^+ .

$Posm = 2 \times Na^+ \text{ ορού}$

Έτσι, η υπερνατρίαμία υποσημαίνει την παρουσία υπερωσμωτικότητας και η υπονατρίαμία υποσημαίνει την ύπαρξη υποωσμωτικότητας. Μια εξαίρεση αυτού του κανόνα είναι η σοβαρού βαθμού υπεργλυκαιμία που αυξάνει την $Posm$ με αποτέλεσμα έξοδο H_2O από τα κύτταρα και μείωση των επιπέδων του Na^+ (υπονατρίαμία εξ' αραίωσης).

Τα επίπεδα του Na^+ του ορού καθορίζονται από την εξίσωση:

$$Na^+ \text{ ορού} = \frac{Na^+_e + K^+_e}{\text{ολικό } H_2O \text{ του οργανισμού}}$$

όπου Na^+ και K^+ αφορούν την ολική «ανταλλάξιμη» ποσότητα αυτών των ιόντων. Ο όρος «ανταλλάξιμη» χρησιμοποιείται διότι το 30% της ολικής ποσότητας των ιόντων Na^+ και μια μικρότερη ποσότητα ιόντων K^+ είναι συνδεδεμένα στα οστά και ως εκ τούτου θεωρούνται ωσμωτικά ανενεργά.

Η εξίσωση αυτή υποδηλώνει ότι η υπονατριαιμία ή η υπερνατριαιμία οφείλονται σε μεταβολές της ποσότητας των ιόντων Na^+ , K^+ καθώς και του H_2O . Πάντως στην κλινική πράξη αυτές οι διαταραχές σχεδόν πάντα οφείλονται σε μεταβολές του ισοζυγίου του H_2O . Για παράδειγμα η υπονατριαιμία οφείλεται συνήθως σε κατακράτηση H_2O και πολύ σπάνια σε απώλεια K^+ και Na^+ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του H_2O (π.χ. μετά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών). Αντίθετα, η υπερνατριαιμία συνήθως οφείλεται σε απώλειες H_2O μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες απώλειες $\text{K}^+ + \text{Na}^+$ και πολύ σπάνια στη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος Na^+ .

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η πρόσληψη H_2O είναι ίση με την απέκκριση του και έτσι η Posm διατηρείται φυσιολογική. Η ωσμωρύθμιση καθορίζεται από ωσμωϋποδοχείς στον υποθάλαμο που ενεργοποιούνται ακόμα και με πολύ μικρές μεταβολές της Posm και επηρεάζουν τόσο την πρόσληψη H_2O διαμέσου της δίψας όσο και την απέκκριση H_2O διαμέσου της έκκρισης της ADH.

Στους νεφρούς η ADH δρα στα αθροιστικά σωληνάρια και αυξάνει την επαναρρόφηση H_2O με αποτέλεσμα την απέκκριση υπερωσμωτικών ούρων (με υψηλή Uosm και ειδικό βάρος). Όταν κατασταλεί η έκκριση της ADH μειώνεται η επαναρρόφηση H_2O στα αθροιστικά σωληνάρια με αποτέλεσμα την απέκκριση αραιών ούρων.

Οι ωσμωϋποδοχείς ρυθμίζουν την Posm με τον ακόλουθο τρόπο. Η πρόσληψη H_2O έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της Posm και την καταστολή της έκκρισης της ADH που οδηγεί στην απέκκριση της περίσσειας H_2O και στην αποκατάσταση της νορμονατριαιμίας και επομένως στην επίτευξη φυσιολογικής Posm . Αντίθετα σε περιπτώσεις υπερωσμωτικότητας (εξαιτίας για παράδειγμα αυξημένων άδηλων απωλειών) παρατηρείται διέγερση της δίψας και αύξηση της έκκρισης της ADH με αποτέλεσμα αυξημένη πρόσληψη και κατακράτηση H_2O που οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του Na^+ και της Posm . Αυτοί οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί διαταράσσονται σε ασθενείς με νευρολογικά νοσήματα που επηρεάζουν τη λειτουργία του υποθαλάμου και σε ασθενείς με νεφρικά νοσήματα που επηρεάζουν την ικανότητα συμπίκνωσης ή αραίωσης των ούρων. Επιπρόσθετα, μη ωσμωτικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία του υποθαλάμου. Για παράδειγμα, η υποογκαιμία αποτελεί ένα πολύ ισχυρό ερέθισμα για την έκκριση της ADH και για τη

διέγερση της δίψας, ακόμα και σε άτομα με υπονατρίαμία και υποωσμωτικότητα. Με άλλα λόγια η διατήρηση του εξωκυττάριου όγκου επικρατεί της ωσμωρρύθμισης (της διατήρησης δηλαδή σε φυσιολογικά επίπεδα της Posm).

Ένα κλασικό παράδειγμα των πολλαπλών παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα του Na^+ του ορού είναι οι ασθενείς με διάρροιες. Κατά κανόνα οι διάρροιες είναι ισοωσμωτικές με το πλάσμα. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις εκκριντικών διαρροιών η συγκέντρωση $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ στις διάρροιες είναι παρόμοια με την αντίστοιχη του πλάσματος. Έτσι, αρχικά οι διαρροϊκές κενώσεις έχουν ως αποτέλεσμα τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου και την εμφάνιση υποκαλαιμίας χωρίς όμως άμεση μεταβολή των επιπέδων του Na^+ του ορού και της Posm.

Στις ωσμωτικές διάρροιες (που οφείλονται στη χορήγηση λακτουλόζης ή σε δυσασπορρόφηση ή σε ορισμένες εντερικές λοιμώξεις) η συγκέντρωση $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ στα κόπρανα είναι μικρότερη από την αντίστοιχη του πλάσματος (30-110mEq/L) με αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων του Na^+ , αφού οι απώλειες H_2O είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες απώλειες $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ (υπότονες απώλειες). Πρέπει βέβαια να επισημανθεί ότι οι διάρροιες επηρεάζουν και άλλους μηχανισμούς που καθορίζουν το ισοζύγιο του H_2O . Πράγματι, κατά κανόνα οι διάρροιες συνοδεύονται από πυρετό (και επομένως αύξηση απωλειών H_2O με τον ιδρώτα) και μεταβολική οξέωση με αντιρροπιστικό υπεραερισμό (που επίσης αυξάνει τις απώλειες H_2O από τους πνεύμονες). Επίσης οι διάρροιες προκαλούν συστολή του εξωκυττάριου όγκου, η οποία, όπως αναφέρθηκε, αποτελεί σημαντικό ερέθισμα για τη διέγερση της δίψας και την έκκριση της ADH με τελικό αποτέλεσμα την πρόσληψη και κατακράτηση H_2O και την εμφάνιση υπονατρίαμίας. Έτσι, στους περισσότερους ασθενείς με διάρροιες η απώλεια H_2O χωρίς ηλεκτρολύτες δεν διαφέρει από την πρόσληψη /κατακράτηση H_2O με αποτέλεσμα να μην παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές των επιπέδων του Na^+ του ορού. Όμως σε νεογνά η πρόσληψη H_2O μπορεί να είναι ανεπαρκής με αποτέλεσμα την εμφάνιση αρνητικού ισοζυγίου H_2O και υπερνατρίαμίας (κυρίως σε ασθενείς με ωσμωτικές διάρροιες). Αντίθετα, σε ενήλικες ασθενείς με υποογκαιμία που έχουν τη δυνατότητα πρόσληψης H_2O είναι δυνατόν να παρατηρηθεί θετικό ισοζύγιο H_2O και υπονατρίαμία.

Συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης και αποβολής H_2O

Για την αντιμετώπιση των δυσνατρίαμιών έχει ιδιαίτερη σημασία η σύγκριση της πρόσληψης υγρών με την απέκκριση τους στα ούρα, αφού οι μεταβολές του ισοζυγίου του H_2O μπορούν να αποκαταστήσουν τη νορμονατρίαμία. Για παράδειγμα σε ασθενείς με υπονατρίαμία που δεν έχουν συστολή του εξωκυττά-

ριου όγκου η στέρηση H_2O (πρόσληψη H_2O μικρότερη από την απέκκριση του) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του Na^+ .

Πρέπει ωστόσο να υπογραμμισθεί ότι η σύσταση των χορηγούμενων διαλυμάτων και αυτών που απεκκρίνονται είναι συχνά διαφορετικές. Έτσι, η απλή σύγκριση πρόσληψης και απέκκρισης δεν είναι επαρκής για τη σίγουρη πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής.

Για παράδειγμα, ασθενής με μικροκυτταρικό νεόπλασμα του πνεύμονα και Na^+ ορού 102mEq/L, $Posm$ 230mosmol/kg, Na^+ ούρων 70mEq/L και σωματικό βάρος 60kg. Στον ασθενή παράλληλα με τη στέρηση H_2O χορηγήθηκαν 1.700ml υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% (που περιέχει 514mEq Na^+ /L και έχει ωσμωτικότητα 1028mosmol /kg) σε συνδυασμό με φουροσεμίδη. Ο όγκος των ούρων ήταν 3.300ml, με ωσμωτικότητα 300mosmol/kg και συγκέντρωση $K^+ + Na^+$ ούρων 95 και 35mEq/L αντίστοιχα. Το επόμενο πρωί η συγκέντρωση του Na^+ ορού ήταν 123mEq/L. Εκ πρώτης όψεως ένα αρνητικό ισοζύγιο H_2O 1.600ml (3.300-1700ml) φαίνεται απίθανο να οδηγήσει σε τέτοια σημαντική αύξηση των επιπέδων του Na^+ (κατά 13mEq/L).

Μια όμως πιο λεπτομερής εκτίμηση του ισοζυγίου των ωσμωλίων μπορεί να εξηγήσει την εντυπωσιακή αύξηση των επιπέδων του Na^+ .

Τα ολικά ωσμώλια του οργανισμού προκύπτουν από την εξίσωση:

Ολικά ωσμώλια του οργανισμού = Ολικό H_2O του οργανισμού $\times Posm$ και επειδή η $Posm = 2 \times Na^+$ ορού, τα ολικά ωσμώλια ανέρχονται σε: Ολικό H_2O του οργανισμού $\times 2 \times Na^+$ ορού

Τα ολικά ωσμώλια του ασθενή επομένως ήταν: Ολικό H_2O του οργανισμού (30L) $\times Posm = 30L \times 2 \times Na^+$ ορού = 6120mosmol.

Μετά την αγωγή το ολικό H_2O του οργανισμού ήταν 28.4L (30-1.6L). Αλλά και τα ολικά ωσμώλια έχουν μεταβληθεί, αφού χορηγήθηκαν 1.600ml υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% (που περιέχει 1028mosmol/kg), δηλαδή χορηγήθηκαν 1.745 mosmol, ενώ απεκκρίθηκαν στα ούρα 3.3L $\times$ (95+35mEq/L) $\times 2 = 860$ mosmol (ο συντελεστής 2 υποσημαίνει την ωσμωτική συνεισφορά των ανιόντων που συνοδεύουν τα ιόντα K^+ και Na^+).

Υπάρχει δηλαδή μια αύξηση των ολικών ωσμωλίων κατά (1745-860) 885mosmol. Επομένως τα ολικά ωσμώλια του οργανισμού ανέρχονται σε 6120+885=7.005

Επομένως η νέα συγκέντρωση του Na^+ ορού ανέρχεται σε: Na^+ ορού =

$$\frac{\text{ολικά ωσμώλια}}{\text{ολικό } H_2O \text{ του οργανισμού} \times 2} \quad (\text{ο συντελεστής 2 υποσημαίνει τη συνεισφορά των ανιόντων}) = \frac{7.005}{56.8} = 123 \text{ mEq/L}$$