

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ – ΝΕΦΡΙΚΑ
ΝΟΣΗΜΑΤΑ»**

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**«ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ
ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ»**

Σμυρλή Μαρία

ΑΜ:20180761

Τριμελής επιτροπή

Σ. Μαρινάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
(επιβλέπουσα)

Π. Σαραφίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Α.Π.Θ.

Ι.Ν. Μπολέτης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Αθήνα, Μάρτιος 2021

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός/ή συγγραφέας της παρούσας Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας στο πλαίσιο του ΠΜΣ «Αρτηριακή Υπέρταση και Συνοδά Καρδιαγγειακά – Νεφρικά Νοσήματα» του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή.

Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάσει επιστημονικής παράφρασης.

Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου.

Όνομα & Επώνυμο Συγγραφέα

Υπογραφή (ολογράφως)

Τόπος και Ημερομηνία

Πρόλογος

Η νεφρική δυσλειτουργία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και οι διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας είναι μερικά απ' τα προβλήματα που αντιμετωπίζει καθημερινά ο κλινικός παθολόγος. Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας απαιτεί μεγάλο εύρος γνώσεων τόσο της φυσιολογίας όσο και της παθοφυσιολογίας μιας και ο νεφρός αποτελεί όργανο στόχο πολλών συστηματικών νοσημάτων¹.

Η νεφρολογία, η οποία ασχολείται με τη μελέτη των παθήσεων του νεφρού, έχει γνωρίσει μεγάλη άνθηση τις τελευταίες δεκαετίες γεγονός που την καθιστά έναν απ' τους σημαντικότερους κλάδους της εσωτερικής παθολογίας². Σήμερα, η νεφρολογία αναγνωρίζεται ως μια πολυδιάστατη ειδικότητα, και αποτελεί επιλογή για όποιον γιατρό θέλει ν' ασχοληθεί με το εκλεπτυσμένο αντικείμενο της κλινικής νεφρολογίας, της αιμοκάθαρσης, της ανοσολογίας, της υπέρτασης³ κ.α. Περιλαμβάνει μια πληθώρα παθήσεων, μεταξύ των οποίων τις διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, τις σπειραματονεφρίτιδες-σπειραματοπάθειες, τη διαβητική νεφρική νόσο, την υπερτασική νεφροσκλήρυνση, τη νεφρολιθίαση, την οξεία νεφρική βλάβη, τη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), αλλά και θεραπειών με κύριους εκπροσώπους την αιμοκάθαρση, την περιτοναϊκή κάθαρση και τη μεταμόσχευση νεφρού.

Μία από τις θεμελιώδεις λειτουργίες των νεφρών είναι η απέκκριση και η επαναρρόφηση ηλεκτρολυτών και ύδατος σε υγιή άτομα. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση υγρών και ηλεκτρολυτών στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως η αντιδιουρητική ορμόνη, η αλδοστερόνη και η παραθορμόνη αλλά και παράγοντες όπως το στρες. Τα

βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και κυρίως της υπερκαλιαιμίας, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αφορά κυρίως τους ηλικιωμένους και βαρέως πάσχοντες ασθενείς και είναι απόρροια συννοσηροτήτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τα σοβαρά καρδιαγγειακά νοσήματα όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.λ.π.⁴ Αν και είναι αναμενόμενο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) να εμφανίζονται αυξημένες τιμές καλίου, καθώς ο νεφρός είναι ο κύριος ρυθμιστής αυτού, υπερκαλιαιμία εμφανίζεται ακόμα και στην περίπτωση της επιτυχημένης μεταμόσχευσης.

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία αποτελείται από ένα γενικό και ένα ειδικό μέρος. Αρχικά, στο γενικό μέρος γίνεται μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά τη φυσιολογία του καλίου, τη διαχείριση του απ' τους νεφρούς, τις διαταραχές του, τη συσχέτιση του με τη διατροφή και την υπέρταση αλλά και την ΧΝΝ και τη μεταμόσχευση. Το ειδικό μέρος αφορά σε μια εγκάρσια συγχρονική μελέτη (cross-sectional) σε σταθερούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και μεταμόσχευση νεφρού μεγαλύτερη του έτους, με σκοπό να διερευνηθούν η συχνότητα και οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας σ αυτόν τον πληθυσμό. Στη μελέτη γίνεται συσχέτιση των τιμών καλίου με δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά στοιχεία, στοιχεία που σχετίζονται με την μεταμόσχευση (πχ ηλικία δότη, HLA ευαισθητοποίηση, είδος μεταμόσχευσης κ.α.) καθώς και της φαρμακευτικής αγωγής.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα, αρχικά, να ευχαριστήσω τον επιστημονικά υπεύθυνο του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών , «ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ» του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Καθηγητή Καρδιολογίας κύριο Κωνσταντίνο Τσιούφη, για τη δυνατότητα που μου έδωσε να συμμετάσχω σε αυτό, ως μεταπτυχιακή φοιτήτρια, και να επεκτείνω τις γνώσεις μου όχι μόνο στον τομέα της υπέρτασης αλλά και της νεφρολογίας γενικότερα.

Θερμές ευχαριστίες και πολλή αγάπη στην επιβλέπουσα καθηγήτρια της διπλωματικής μου εργασίας Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας του ΕΚΠΑ, στη Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική του ΓΝ Λαϊκό, κυρία Μαρινάκη Σμαράγδη, που με την υπομονή της, τις εύστοχες και χρήσιμες διορθώσεις της, την ερευνητική και συγγραφική της εμπειρία συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Αναπληρωτή Καθηγητή Νεφρολογίας στο Α.Π.Θ., του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, κύριο Παντελεήμονα Σαραφίδη, ο οποίος με την πολυετή εμπειρία του στην εκπόνηση ερευνητικών εργασιών, το συγγραφικό του ταλέντο καθώς και το χρόνο που διέθεσε, με κατεύθυνε σ έναν πιο ορθό τρόπο σκέψης, πιο στοχευμένο και χωρίς ανακρίβειες.

Ακόμη θα επιθυμούσα να ευχαριστήσω και τον Καθηγητή Νεφρολογίας του ΕΚΠΑ, στη Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική του ΓΝ Λαϊκό κύριο Ιωάννη Μπολέτη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε απ' την πρώτη στιγμή, γεγονός που αποτέλεσε για μένα ένα ισχυρό κίνητρο, ώστε να εργαστώ όσο το δυνατόν πιο σκληρά προκειμένου να μην τον απογοητεύσω.

Πολλές ευχαριστίες στον εξαιρετικό συνάδελφο νεφρολόγο κύριο Χαράλαμπο Λουτράδη για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Κατόπιν θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου όλα αυτά τα χρόνια και με βοήθησαν να φτάσω στο σημείο που βρίσκομαι και να παλεύω για το όσο το δυνατόν καλύτερο, τόσο για μένα όσο και για τους ασθενείς μου. Ευχαριστώ, λοιπόν, όλους τους συναδέλφους μου αρχικά, από την παθολογική κλινική του ΓΝ. Ρεθύμνου, που με αγκάλιασαν από την πρώτη μέρα μου στην κλινική αυτή, καθώς και το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της Νεφρολογικής Κλινικής «Αντώνιος Β. Μπίλλης» του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» για όλα όσα με δίδαξαν. Παράλληλα, ένα μεγάλο ευχαριστώ και στους διδάσκοντες του ΠΜΣ για την σημαντική προσφορά τους στην όλη εκπαιδευτική διαδικασία αλλά και στους αγαπημένους μου συμφοιτητές για τις όμορφες στιγμές που ζήσαμε δύο χρόνια.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για όλη την υλική και ηθική υποστήριξη σε κάθε νέα μου προσπάθεια, καθώς και τους φίλους μου για την συμπαράστασή τους και την παρουσία τους σε κάθε φάση της ζωής μου.

Περίληψη

Σκοπός: Η υπερκαλιαιμία είναι μια συχνή και δυνητικά θανατηφόρα ηλεκτρολυτική διαταραχή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Ακόμα και στην περίπτωση της επιτυχημένης μεταμόσχευσης νεφρού, οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων έχουν μετρίου έως σοβαρού βαθμού ΧΝΝ. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τη συχνότητα και τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Υλικό & Μέθοδος: Πρόκειται για μια συγχρονική εγκάρσια μελέτη (Cross sectional) σε κλινικά σταθερούς λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων, οι οποίοι παρακολουθούνται στο εξωτερικό ιατρείο μεταμόσχευσης του τμήματος μας. Εντός μια προκαθορισμένης χρονικής περιόδου 6 μηνών (1^η Σεπτεμβρίου 2019 έως 31^η Μαρτίου 2020), καταγράψαμε δημογραφικές, εργαστηριακές, παραμέτρους νοσηρότητας, παραμέτρους που αφορούν τη μεταμόσχευση καθώς και τη φαρμακευτική αγωγή. Η υπερκαλιαιμία κατηγοριοποιήθηκε ακολούθως: κάλιο ορού >5 mEq/L ή >5 με ταυτόχρονη χρήση σουλφονικού πολυστυρένιου ή $\geq 5,2$ ή $\geq 5,5$ mEq/L. Η μονοπαραγοντική ανάλυση και η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να αναγνωριστούν οι παράγοντες που προάγουν την αύξηση του καλίου του ορού σε τιμή >5,0 mEq/L.

Αποτελέσματα: Μελετήσαμε 582 σταθερούς μεταμοσχευμένους ασθενείς, 369 (63.4%) άντρες, μέσης ηλικίας $52,4 \pm 13,5$ ετών με eGFR $55,8 \pm 20,1$ ml/min/1.73m² με ημερομηνία μεταμόσχευσης μεγαλύτερη του ενός έτους. Ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας, που ορίστηκε ως κάλιο >5 ή >5 και χρήσης σουλφονικού πολυστυρένιου ή $\geq 5,2$ ή $\geq 5,5$, ήταν αντίστοιχα 22,7%, 22,7%, 14,4% και 4,1% (132,

132, 84 και 24 ασθενείς), αντίστοιχα. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, το άρρεν φύλο (OR 2.020, 95% CI 1.264-3.227) και η χρήση των αΜΕΑ (OR 1.628, 95% CI 1.045-2.536) ήταν ανεξάρτητα σχετιζόμενοι με την υπερκαλιαιμία, ενώ ο υψηλός eGFR (OR 0.967, 95% CI 0.955-0.979) και η χρήση των διουρητικών (OR 0.140, 95% CI 0.046-0.430) σχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση της προαναφερθείσας διαταραχής.

Συμπεράσματα: Ο επιπολασμός της ήπιας υπερκαλιαιμίας σε σταθερούς ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι ήπια αυξημένος, ενώ ο αντίστοιχος της μετρίου ή σοβαρού βαθμού είναι σχετικά χαμηλός. Ανάμεσα σε μια πληθώρα παραγόντων μόνο το άρρεν φύλο, οι αΜΕΑ και ο χαμηλός eGFR αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας.

Λέξεις-Κλειδιά: μεταμόσχευση νεφρού, υπερκαλιαιμία, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, αναστολείς του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης, διουρητικά

Abstract

Background & Objectives: Hyperkalaemia is a frequent and potentially life-threatening condition in patients with CKD. Even after successful kidney transplantation, kidney transplant recipients have mild to severe CKD. Moreover, they share co-morbid conditions and frequently use medications that predispose to hyperkalaemia. This study aimed to examine the prevalence and factors associated with hyperkalaemia in this population.

Design & Setting: Over a pre-specified period of 6 months (September 1st 2019 to March 31st 2020), we recorded in a cross-sectional fashion information on serum potassium and relevant demographics, co-morbidities, medications, laboratory and transplant associated variables in clinically stable kidney transplant recipients attending the Transplant Outpatient Clinic of our Department. Hyperkalaemia was classified as follows: serum potassium level >5 mEq/L or >5 with concomitant use of sodium polystyrene sulfonate; ≥ 5.2 ; and ≥ 5.5 mEq/L. Univariate and multiple logistic regression analyses were used to identify factors associated with increased serum potassium >5.0 mEq/L.

Results: The study population consisted of 582 stable kidney transplant recipients, 369 (63.4%) males, aged 52.4 ± 13.5 years, with eGFR of 55.8 ± 20.1 ml/min/1.73m² transplanted for more than one year. The prevalence of hyperkalaemia defined as potassium >5 , >5 and use of sodium polystyrene sulfonate, ≥ 5.2 or ≥ 5.5 , was 22.7%, 22.7%, 14.4% and 4.1% (132, 132, 84 and 24 patients), respectively. In multivariate analysis, male gender (OR 2.020, 95% CI 1.264-3.227) and use of renin-angiotensin-aldosterone-system blockers (OR 1.628, 95% CI 1.045-2.536), were independently

associated with hyperkalaemia, while higher eGFR (OR 0.967, 95% CI 0.955-0.979) and diuretic use (OR 0.140, 95% CI 0.046-0.430) were associated with lower odds of the disorder.

Conclusions: The prevalence of mild hyperkalaemia in stable kidney transplant recipients is increased but that of moderate or severe hyperkalemia is relatively low. Male gender and low eGFR are the most potent factors associated with hyperkalaemia. Among a wide range of factors only male gender, RAAS blockade and low eGFR increased the odds of hyperkalemia.

Keywords: kidney transplantation, hyperkalaemia, glomerular filtration rate renin-angiotensin-aldosterone-system blockers, diuretics

Συντομεύσεις (ελληνικές και ξενόγλωσσες)

ADH-antidiuretic hormone

BPAR-biopsy proven acute rejection

CNIs-calcineurin inhibitors

DASH-Dietary Approaches to Stop Hypertension

DCT-distal convoluted tubule

DGF-delayed graft function

ENaC-epithelial sodium (Na⁺) channel

GFR-glomerular filtration rate

mTORis- mammalian target of rapamycin inhibitors

PTDM-post transplant diabetes mellitus

ROMK-renal outer medullary potassium channels

TAL-thick ascending limb

WNK-with no lysine (κινάσες)

ΒΣ-Βάρος σώματος

ΔΜΣ-δείκτης μάζας σώματος

ΕΕΣ-εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

ΗΚΓ-ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΜΣΑΦ-μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

ΝΣΟ-νεφροσωληναριακή οξέωση

ΟΝΒ-οξεία νεφρική βλάβη

ΣΡΑΑ-σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης

ΧΑΠ-χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

ΧΝΝ-χρόνια νεφρική νόσο

ΧΝΝΤΣ-χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου

Πίνακας περιεχομένων

Πρόλογος.....	3
Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη	7
Abstract	9
Συνοτμεύσεις (ελληνικές και ξενόγλωσσες)	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
Εισαγωγικά για το κάλιο.....	15
1.Λειτουργία του καλίου.....	16
2. Μηχανισμοί που εμπλέκονται στην διαχείριση του Καλίου.....	17
2.1 Ο ρόλος τη Na^+/K^+ /ΑΤΡάσης (Ινσουλίνη και κατεχολαμίνες)	19
2.2 Υπεργλυκαιμία-Υπερωσμωτικότητα	20
2.3 Μεταβολική οξέωση.....	20
2.4 Άσκηση.....	21
2.5 Διαχείριση απ' τους νεφρούς.....	21
2.7 Το παράδοξο της αλδοστερόνης.....	31
3. Κιρκάδιος ρυθμός της απέκκρισης καλίου.....	32
4. Κάλιο της διατροφής και Αρτηριακή Πίεση	33
5. Διαταραχές καλίου και αίτια αυτών.....	36
5.1 Υποκαλιαιμία	36
5.1.1 Επιδημιολογία.....	36
5.1.2 Κλινική εικόνα υποκαλιαιμίας.....	36
5.1.3 Αίτια υποκαλιαιμίας.....	37
5.1.4 Θεραπεία υποκαλιαιμίας.....	40
5.2 Υπερκαλιαιμία	42
5.2.1 Επιδημιολογία.....	42
5.2.2 Κλινικές εκδηλώσεις υπερκαλιαιμίας.....	43
5.2.3 Αίτια υπερκαλιαιμίας.....	44
5.2.4 Θεραπεία υπερκαλιαιμίας.....	48
6. Υπερκαλιαιμία στην ΧΝΝ.....	57
7. Μεταμόσχευση νεφρού και πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης υπερκαλιαιμίας	60
8. Πόσο μελετημένη είναι η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας στη μεταμόσχευση?.....	63
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	66
1. Υλικό και μέθοδοι	67
1.1 Συλλογή Δεδομένων.....	68
1.2 Ορισμοί.....	69
2. Στατιστική ανάλυση.....	69

3. Αποτελέσματα	70
3.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά	70
3.2 Επιπολασμός υπερκαλιαιμίας	71
3.3 Παράγοντες σχετιζόμενοι με υπερκαλιαιμία	72
4. Συζήτηση	79
Βιβλιογραφία	85

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγικά για το κάλιο

Το κάλιο (K^+) είναι το κυριότερο ενδοκυττάριο ιόν σε όλους τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς. Τα αποθέματα K^+ του σ' ένα υγιή ενήλικα είναι περίπου 3.000-4.000 mEq (50-55mEq/Kg ΒΣ). Σε αντίθεση με το νάτριο (Na^+), το οποίο περιορίζεται στον εξωκυττάριο χώρο, το K^+ είναι κυρίως ενδοκυττάριο κατιόν, με το 98% του να κατανέμεται επίσης ενδοκυττάρια⁵. Η συγκέντρωσή του K^+ στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα κυμαίνεται μεταξύ 140-160 mEq/L, ενώ στο εξωκυττάριο μεταξύ 3,5-5,5 mEq/L⁶. Υπεύθυνη γι' αυτή τη διαφορά συγκέντρωσης (μεγαλύτερη συγκέντρωση K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο) είναι η ενεργός λειτουργία της $Na^+/K^+/ATPάσης$, η οποία βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, και προάγει την έξοδο Na^+ από τα κύτταρα και την είσοδο K^+ σ' αυτά με σχέση 3:2⁷.

Καθώς η ενδοκυττάρια δεξαμενή K^+ είναι σαφώς μεγαλύτερη απ' την εξωκυττάρια, οι όποιες αλλαγές στην συνολική ποσότητα K^+ ή στην κατανομή αυτού, επιφέρουν δραματικές επιπτώσεις περισσότερο στο εξωκυττάριο διαμέρισμα απ' ότι στο ενδοκυττάριο. Ωστόσο υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες που ρυθμίζουν την ανακατανομή K^+ εκατέρωθεν των χώρων της κυτταρικής μεμβράνης και την απέκκριση αυτού, με τελικό αποτέλεσμα ανεπαίσθητες αλλαγές και διατήρησή της τιμής K^+ του ορού εντός ενός στενού εύρους⁸. Η διανομή του K^+ πρέπει να είναι εξαιρετικά αποτελεσματική, αφού μία μετακίνηση ακόμα και 1,5-2% του ενδοκυττάρια K^+ στο εξωκυττάριο διαμέρισμα, μπορεί να οδηγήσει σε μοιραία αύξηση του K^+ του πλάσματος σε επίπεδα 8 mEq/L ή και περισσότερο⁹.

Είναι επίσης γνωστό ότι το φορτίο K^+ που προσλαμβάνουμε με τις τροφές δεν οδηγεί σε αύξηση της τιμής του στον ορό. Θεωρητικά, μια πρόσληψη 40-50mEq K^+

(μια μεγάλη μπριζόλα ή 4 ποτήρια πορτοκαλάδα) θα μπορούσε ν' αυξήσει την τιμή στο πλάσμα κατά 2,5 mEq/l, αν όλη κατανομή του K^+ αφορούσε κυρίως τον εξωκυττάριο χώρο⁶. Αντίθετα, λιγότερο απ' το 25% της ποσότητας που λαμβάνουμε με τις τροφές παραμένει εξωκυττάρια, καθώς μια μεγάλη κυτταρική αποθήκη, η οποία περιλαμβάνει τους μύες, το ήπαρ, και ερυθρά αιμοσφαίρια), λειτουργεί ως buffer προστατεύοντας μας από άμεσες αυξήσεις των τιμών K^+ στον ορό.

1. Λειτουργία του καλίου

Το K^+ έχει δύο κύριες φυσιολογικές λειτουργίες. Πρώτον, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό μεταβολισμό, με αποτέλεσμα μία σειρά από λειτουργίες του κυττάρου να επηρεάζονται σε συνθήκες ανισορροπίας του K^+ . Για παράδειγμα ασθενείς με ικανό έλλειμμα K^+ συχνά αναφέρουν πολυουρία. Το γεγονός αυτό σε μεγάλο βαθμό οφείλεται σε ελαττωμένη ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων, ως αποτέλεσμα περιορισμένης σωληναριακής ανταπόκρισης στη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), καθώς η υποκαλιαιμία μειώνει την έκφραση των ακουαπορινών2 (AQ2)¹⁰. Επιπλέον, το ενδοκυττάριο K^+ συμμετέχει στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και επηρεάζει την νεφρική παραγωγή αμμωνίου. Δεύτερον, η διαφορά της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου-εξωκυττάρου K^+ είναι ο ρυθμιστής της διατήρησης του δυναμικού ηρεμίας (resting membrane potential, E_m) της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτό το δυναμικό ηρεμίας είναι η βάση για τη δημιουργία του δυναμικού ενεργείας (action potential), το οποίο είναι απαραίτητο για τη νευρική και την μυϊκή λειτουργία. Στην πράξη, με την ενεργοποίηση του action potential ο ενδοκυττάριος χώρος γίνεται ηλεκτροθετικός με τη μαζική εισροή Na^+ στο εσωτερικό

του κυττάρου. Η διάδοση αυτών των μεταβολών στα κύτταρα είναι υπεύθυνη για τη μετάδοση της νευρικής διέγερσης και την έναρξη της μυϊκής σύσπασης. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην τακτική συστολή και χαλάρωση των μυών. Τα περισσότερα από τα ιόντα K^+ στο ανθρώπινο σώμα βρίσκονται στα μυϊκά κύτταρα. Διατηρεί λοιπόν τη βέλτιστη λειτουργία των μυών και των νεύρων και διατηρεί γρήγορα τα αντανακλαστικά μας διότι διεγείρει τη νευρική συνδεσιμότητα των μυών και του εγκεφάλου. Έτσι, τόσο η υποκαλιαιμία, όσο και η υπερκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσουν σε θανατηφόρο μυϊκή παράλυση και καρδιακές αρρυθμίες, κατά ένα μέρος επηρεάζοντας την αγωγιμότητα του σκελετικού και του καρδιακού μυός¹¹.

2. Μηχανισμοί που εμπλέκονται στην διαχείριση του Καλίου

Το συνολικό K^+ του οργανισμού αλλά και η σωστή ανακατανομή του κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Η ομοιόστασή του διατηρείται μέσω πολλών διαφορετικών μονοπατιών. Αρχικά η κύρια φυσιολογική δράση της επινεφρίνης, της αλδοστερόνης και της ινσουλίνης είναι να διευκολύνουν τη διάθεση του φορτίου K^+ που οξέως επιβαρύνει τον οργανισμό και όχι να ρυθμίσουν τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα. Αν και μία ανεπάρκεια των ορμονών αυτών μπορεί να προκαλέσει ήπια υπερκαλιαιμία, αυτή η επίδραση είναι προσωρινή, αφού το πλεόνασμα K^+ μπορεί, είτε να μετακινηθεί ενδοκυττάρια, είτε να απομακρυνθεί από τα ούρα¹².

Σχετικά με τη συγκέντρωση του K^+ στο πλάσμα, αυτή ποικίλλει ανάλογα με τα αποθέματα του στον οργανισμό. Γενικά, μία ελάττωση στη συγκέντρωση K^+

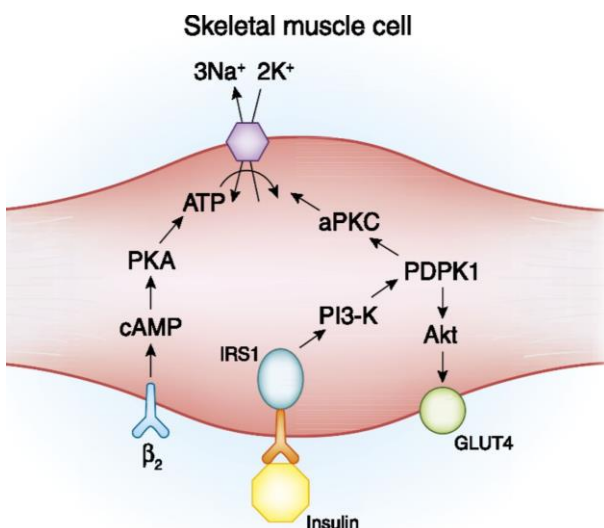
πλάσματος από 4 σε 3mEq/L σχετίζεται με έλλειμμα 200-400 mEq του οργανισμού. Από την άλλη, μία αύξηση στη συγκέντρωση του K^+ του πλάσματος από 4 σε 5 mEq/L συνήθως σχετίζεται με πλεόνασμα 100-200 mEq K^+ του οργανισμού. Ωστόσο, αυτός ο αδρός κανόνας έχει εξαιρέσεις σε καταστάσεις όπως το έλλειμμα ινσουλίνης, η υπερωσμωτικότητα σε μη ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, ορισμένες μορφές μεταβολικής οξέωσης, η βαριά άσκηση και η εκσεσημασμένη λύση μυών, τα οποία προκαλούν μετακίνηση K^+ εξωκυττάρια⁹. Σ' αυτές τις περιπτώσεις υπερκαλιαιμία εμφανίζεται ακόμη και αν οι αποθήκες K^+ του οργανισμού είναι επαρκείς ή και με μειωμένο απόθεμα.

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, η ινσουλίνη και η β -αδρενεργική δραστηριότητα και η αλδοστερόνη συμβάλλουν στην διατήρηση της ομοιόστασης του K^+ , μέσω ενδοκυττάριας μετακίνησης(shift), εντός σύντομου χρονικού διαστήματος, εξασφαλίζοντας τον απαραίτητο χρόνο για το νεφρό, ώστε να δώσει την οριστική λύση για τη διατήρηση της ομοιόστασης. Ο φυσιολογικός νεφρός μπορεί να διατηρήσει την ομοιόσταση K^+ , ακόμα και σε περίπτωση αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα K^+ διατηρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων ακόμα και στην περίπτωση όπου υπάρχουν αυξήσεις στην πρόσληψη K^+ έως τα 15gr ημερησίως για 20 συνεχόμενες μέρες^{13,14}.

Πρόσφατα ευρήματα έχουν αναδείξει την παρουσία ενός εντερικού μηχανισμού που λειτουργεί σαν αισθητήρας του K^+ στην γαστρεντερική οδό, ο οποίος δίνει σήμα στο νεφρό για απέκκριση της περίσσειας K^+ . Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο αναγνωρίζεται ως το κριτικό σημείο της ομοιοστασίας K^+ , και δρα σαν αισθητήρας K^+ καθώς προάγει την απέκκριση αυτού, ανεξαρτήτως της παρουσίας αλατοκορτικοειδικής δραστηριότητας^{15,16}.

2.1 Ο ρόλος τη $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPάσης}$ (Ινσουλίνη και κατεχολαμίνες)

Μετά από ένα γεύμα, η μεταγευματική απελευθέρωση ινσουλίνης ανακατανέμει το διαιτητικό K^+ απ' το εξωκυττάριο στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα. Αυτό μεσολαβείται απ' την σύνδεση της ινσουλίνης σε κυτταρικούς υποδοχείς, οι οποίοι διεγείρουν την πρόσληψη γλυκόζης σε ινσουλινο-ευαίσθητους ιστούς μέσω του πρωτεϊνικού μεταφορέα γλυκόζης, GLUT 4. Επιπλέον, η ινσουλίνη ενεργοποιεί την αντλία $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPάση}$ μέσω αύξησης της παραγωγής του ενδοκυττάριο cAMP¹⁷. Αυτό αυξάνει την κυτταρική πρόσληψη K^+ , μειώνοντας παράλληλα το κάλιο του ορού. Σε αντίθεση με την ινσουλίνη, η ρύθμιση του K^+ από τις κατεχολαμίνες είναι εξαρτώμενη απ' τον υπότυπο του αδρενεργικού υποδοχέα που ενεργοποιείται. Η ενεργοποίηση των β_2 υποδοχέων διεγείρει την $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPάση}$ και προκαλεί είσοδο καλίου στο κύτταρο με ταυτόχρονη μείωση του στον ορό. Αντίθετα, η ενεργοποίηση των α_1 υποδοχέων έχει αντίθετη δράση, προκαλώντας αναστολή της $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPάσης}$ αποτρέπεται την κυτταρική πρόσληψη και αυξάνει τα επίπεδα K^+ στον ορό. Αυτές οι δράσεις έχουν σημαντικές φαρμακολογικές επιπτώσεις. Φάρμακα τα οποία μπλοκάρουν τους β_2 υποδοχείς αυξάνουν το K^+ στο πλάσμα, ενώ όσα μπλοκάρουν τους α_2 το μειώνουν (εικ. 1)⁸.



Εικόνα 1. Το κυτταρικό μοντέλο απεικονίζει ρυθμιστικά μονοπάτια μεσολαβούμενα από τη β_2 -αδρενεργική δραστηριότητα και την ινσουλίνη. Και τα δυο οδηγούν στην πρόσληψη K^+ διεγείροντας τη δραστηριότητα της αντλίας $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPάση}$ κυρίως στον σκελετικό μυ, μέσω διαφορετικών οδών σηματοδότησης.

2.2 Υπεργλυκαιμία-Υπερωσμωτικότητα

Η υπεργλυκαιμία και υπερωσμωτικότητα προκαλούν μεταφορά νερού απ' τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Αυτή η κίνηση είναι υπεύθυνη για τη συμμεταφορά νερού (solvent drag) η οποία συμπαρασύρει και κάλιο εκτός του κυττάρου. Επιπρόσθετα, προκαλείται συρρίκνωση του κυττάρου και συνεκδοχικά αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου K^+ . Υπάρχει ένας παλίνδρομος αντανακλαστικός μηχανισμός(feedback) αναστολής της αντλίας της $Na^+/K^+/ATP$ άσης, το οποίο μειώνει την κυτταρική πρόσληψη καλίου, ομαλοποιώντας έτσι το ενδοκυττάριο K^+ . Αυτό δημιουργεί μια διαφορά συγκέντρωσης που επιτρέπει στην ανταλλαγή καλίου ανάμεσα στα δύο διαμερίσματα¹⁷.

2.3 Μεταβολική οξέωση

Η μεταβολική οξέωση σχετίζεται με ανώμαλα επίπεδα καλίου στον ορό. Η οξέωση που προκαλείται από ανόργανα ανιόντα όπως το NH_4Cl και το HCl μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία. Ο μηχανισμός δεν είναι ακριβώς κατανοητός. Τα οργανικά οξέα, όπως το γαλακτικό οξύ, γενικά δεν προκαλούν μετακινήσεις καλίου μεταξύ των κυτταρικών διαμερισμάτων. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να συνυπάρχει με γαλακτική οξέωση, ωστόσο όταν αυτό είναι αποτέλεσμα ιστικής ισχαιμίας προκαλείται κυτταρικός θάνατος και απελευθέρωση του ενδοκυττάρου καλίου στον εξωκυττάριο χώρο^{9,17,18}.

2.4 Άσκηση

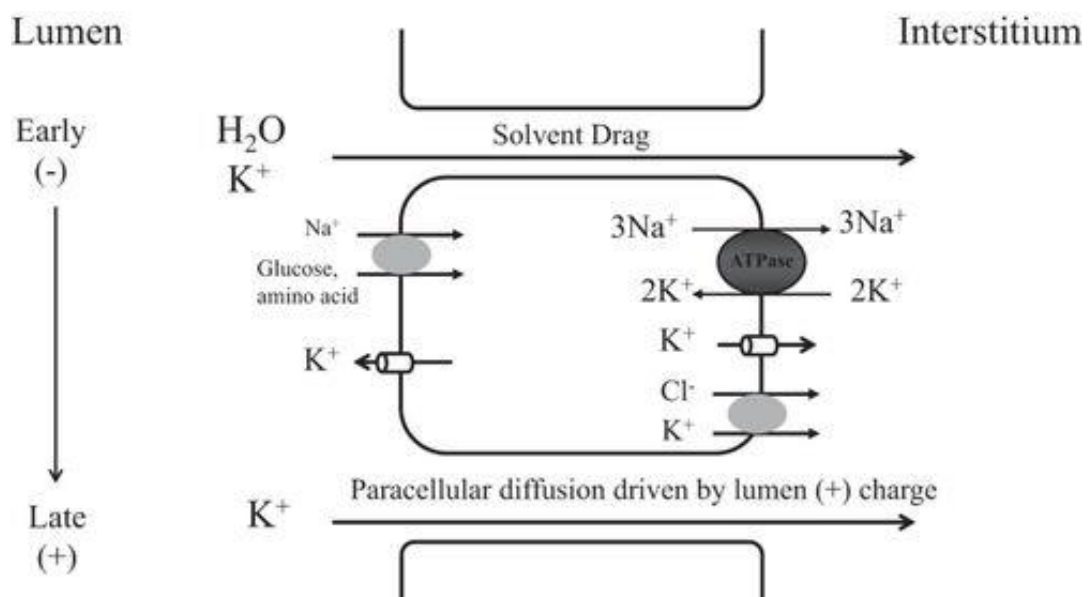
Η άσκηση έχει πολλαπλές επιδράσεις στο K^+ . Η σύσπαση των σκελετικών μυών κατά τη διάρκεια της εντατικής άσκησης καταλήγει σε απελευθέρωση του K^+ . Αυτό με τη σειρά του σηματοδοτεί την έκκριση κατεχολαμινών, που διεγείρει τους α_1 αδρενεργικούς υποδοχείς που προκαλούν μετακίνηση του K^+ εκτός του κυττάρου. Η αύξηση, του εξωκυττάρου K^+ , προκαλεί περαιτέρω αρτηριακή αγγειοδιαστολή στα φυσιολογικά αγγεία, αυξάνοντας έτσι την σκελετική αιματική ροή. Η απελευθέρωση κατεχολαμινών κατά τη διάρκεια της άσκησης ενεργοποιεί επίσης τους β_2 αδρενεργικούς υποδοχείς, οι οποίοι αυξάνουν την πρόσληψη καλίου απ' τους σκελετικούς μύες, ρυθμίζουν το K^+ και ελαχιστοποιούν την προκαλούμενη απ' την άσκηση υπερκαλιαιμία¹⁸.

2.5 Διαχείριση απ' τους νεφρούς.

Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η απέκκριση του K^+ απ' τους νεφρούς καταφέρει να εξισορροπήσει την ποσότητα που λαμβάνεται με τις τροφές (περίπου 1.5 mEq/Kg/ημέρα). Οι νεφροί απεκκρίνουν σχεδόν το 15 % του διηθημένου φορτίου K^+ των 10 mEq/Kg/ημέρα.

Το K^+ διηθείται ελεύθερα κατά μήκος του σπειράματος και στη συνέχεια επαναρροφάται στο προσαγωγό σωληνάριο, στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, ενώ μόνο μια μικρή ποσότητα K^+ φτάνει στον άπω νεφρώνα.

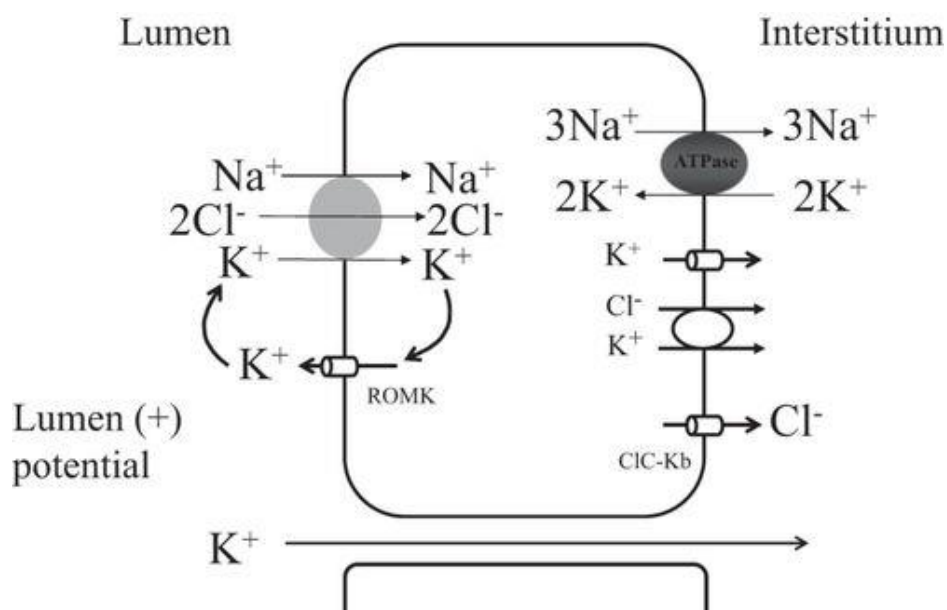
Η επαναρρόφηση K^+ στο εγγύς σωληνάριο διενεργείται κυρίως μέσω της παρακυττάριας οδού και είναι σε αναλογία της ποσότητας νατρίου και ύδατος που επαναρροφάται (Εικ. 2). Η συγκέντρωση K^+ κατά μήκος του εγγύς σωληναρίου παραμένει σχεδόν ίση με αυτή του πλάσματος και αυτό γιατί, καθώς στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ) επαναρροφώνται τα 2/3 του διηθούμενου νερού, επαναρροφώνται επίσης και τα 2/3 (66%) του διηθούμενου K^+ . Αυτή η επαναρρόφηση είναι κυρίως παθητική, και καθοδηγείται απ' το θετικό ηλεκτρικό δυναμικό του σωληναρίου, κυρίως στα τμήματα S2 και S3, και απ' την παρακυττάρια μεταφορά με νερό (solvent drag)¹⁹.



Εικόνα 2. Μηχανισμός επαναρρόφησης του διηθούμενου K^+ στο εγγύς σωληνάριο μέσω της παρακυττάριας οδού καθοδηγούμενη από ταυτόχρονη μετακίνηση διαλύτη (solvent drag).

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (TAL), η επαναρρόφηση είναι τόσο διακυτταρική όσο και παρακυττάρια. Η Na^+/K^+ /ATPάση στην πλαγιοβασική μεμβράνη διατηρεί χαμηλή τη συγκέντρωση νατρίου ενδοκυττάρια (10-30mEq),

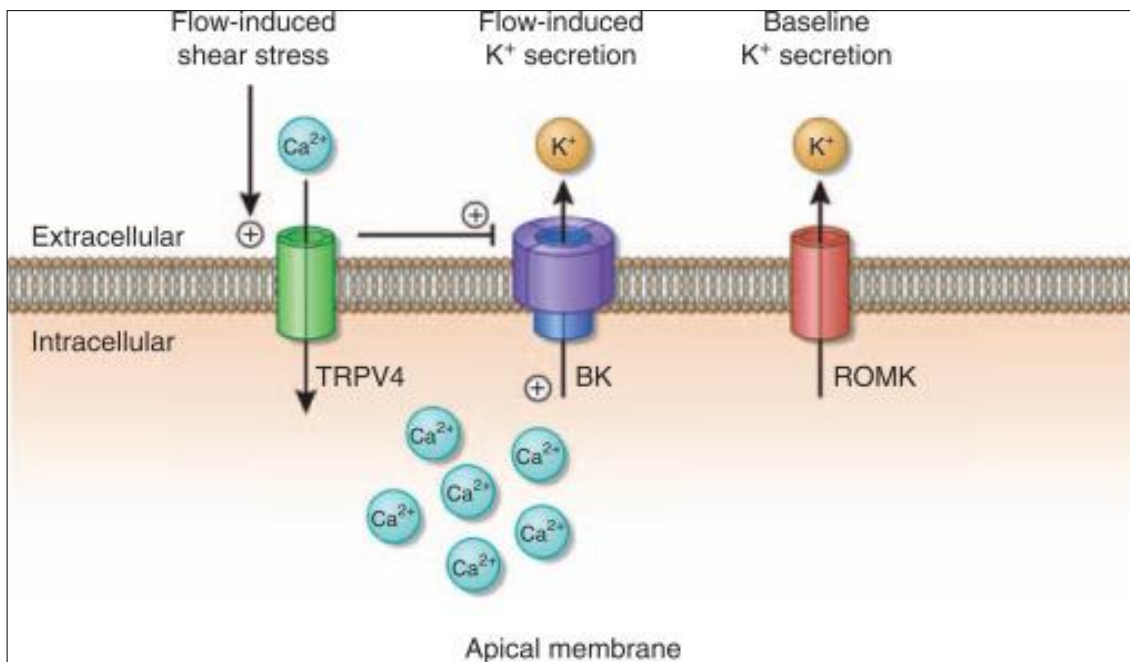
δημιουργώντας έτσι την απαιτούμενη διαφορά συγκέντρωσης για την είσοδο νατρίου εντός του κυττάρου¹⁸. Η διακυτταρική επαναρρόφηση K^+ μεσολαβείται μέσω του συμμεταφορέα $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NK2Cl), ο οποίος εντοπίζεται στην κορυφαία μεμβράνη του σωληναρίου. Τα ιόντα K^+ αρχικά εισέρχονται εντός του κυττάρου, στη συνέχεια όμως μέσω των καναλιών ROMK (renal outer medullary K^+), επιστρέφουν στον αυλό κάνοντάς το K^+ διαθέσιμο εκ νέου για χρήση στο NK2Cl. Ταυτόχρονα οδηγούν στη δημιουργία ηλεκτροθετικού αυλού, ο οποίος με τη σειρά του προωθεί την επαναρρόφηση K^+ μέσω της παρακυττάριας οδού (Εικ. 3)¹⁹. Μερικά ιόντα K^+ , που εισέρχονται στο κύτταρο μέσω του συμμεταφορέα, εξέρχονται απ' αυτό απ' την πλαγιοβασική μεμβράνη για λογαριασμό της διακυτταρικής επαναρρόφησης. Το K^+ μπορεί επίσης να εξέλθει απ' το κύτταρο μέσω ενός αγωγίμου μονοπατιού ή με συμμεταφορά με $2Cl^-$. Το ClC-Kb είναι το πρωτοπαθές μονοπάτι για την εκροή $2Cl^-$ κατά μήκος της πλαγιοβασικής μεμβράνης⁸.



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση της επαναρρόφησης του διηθούμενου καλίου στο παχύ ανιόν σκέλος, μέσω τόσο της παρακυττάριας όσο και της διακυτταρικής οδού.

Η απέκκριση K^+ ξεκινά στο αρχικό τμήμα του άπρω εσπειραμένου σωληναρίου και προοδευτικά αυξάνει σε ένταση στον φλοιϊκό αθροιστικό πόρο. Η ηλεκτρογενής απέκκριση μέσω των καναλιών ROMK είναι ο κύριος εκκριτικός μηχανισμός στον άπρω νεφρώνα. Τα κανάλια Maxi- K^+ ή BK είναι ένας δεύτερος τύπος καναλιών που συμμετέχει στην απέκκριση K^+ σε συνθήκες αυξημένης ροής διηθήματος⁸ (εικόνα 4). Εκτός της ενεργοποίησης των maxi- K^+ καναλιών, η σωληναριακή ροή αυξάνει επίσης και την ηλεκτρογενή απέκκριση K^+ , μέσω της αραιώσης της συγκέντρωσής του μέσα στον αυλό και ενεργοποιώντας την επαναρρόφηση του Na^+ μέσω των επιθηλιακών καναλιών Na^+ (ENaC) (σημείο δράσης της αμιλορίδης)¹⁹.

Τα μηχανικά χαρακτηριστικά της μεταφοράς Na^+ και K^+ στον άπρω νεφρώνα λειτουργούν ως buffer σε πιθανές αυξήσεις της εξωκυττάριας συγκέντρωσης K^+ ύστερα από ένα πρωτεϊνούχο γεύμα, πλούσιο σε κάλιο. Σε αυτή την περίπτωση υπάρχει αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της σωληναριακής ροής υπερδιηθήματος⁹. Η αύξηση στη ροή αλλά και η αυξημένη ποσότητα νατρίου που φθάνει στον άπρω νεφρώνα ενεργοποιεί τα κανάλια maxi- K^+ και ενισχύει την ηλεκτρογενή απέκκριση K^+ μέσω των καναλιών ROMK, αντίστοιχα(εικόνα 4). Η αυξημένη ροή αραιώνει επίσης την συγκέντρωση K^+ στον αυλό, διατηρώντας έτσι τη διαφορά συγκέντρωσης (gradient) για απέκκριση K^+ . Όλα τα ανωτέρω αποτελούν προστατευτικούς μηχανισμούς για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας. Η αυξημένη πρόσληψη K^+ οδηγεί σε συσσώρευσή του στο διάμεσο χώρο του νεφρού μέσω ανακύκλωσης του στο μυελό^{6,19,20}. Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ότι αυτή η αύξηση στη συγκέντρωση K^+ στο διάμεσο χώρο, λειτουργεί αποτρεπτικά στην μεταφορά άλατος στο παχύ ανιόν σκέλος και στο εγγύς σωληνάριο, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε αυξημένη ροή νερού και Na^+ στον άπρω νεφρώνα, οδηγώντας σε περαιτέρω απέκκριση K^+ ^{21,22}.

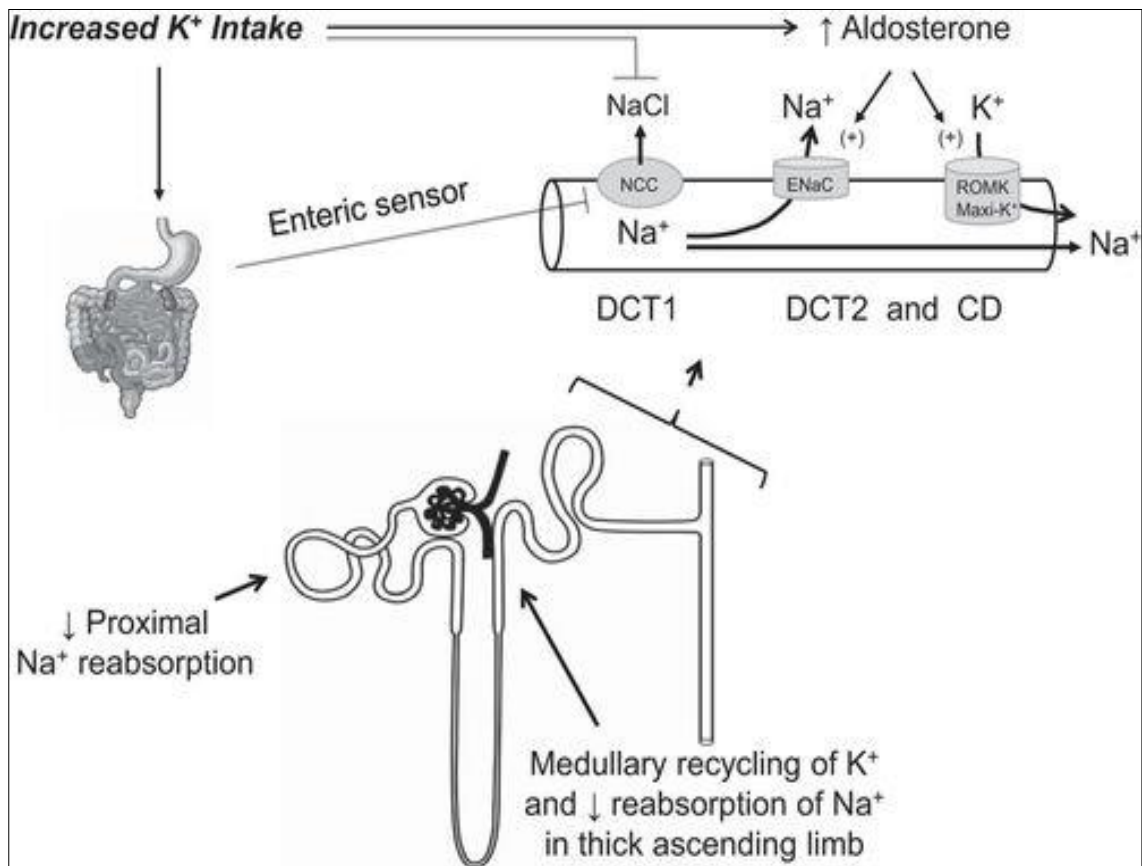


Εικόνα 4. Προτεινόμενος μηχανισμός πρόκλησης καλιούρησης λόγω αυξημένης ροής διηθήματος στην αυλική επιφάνεια των θεμέλιων κυττάρων του αθροιστικού πόρου. Η απέκκριση του K^+ μεσολαβείται μέσω των καναλιών ROMK (Renal Outer Medullary K^+). Η αυξημένη ροή υπερδιηθήματος προκαλεί μηχανικό στρες στην αυλική επιφάνεια οδηγώντας σε ενεργοποίηση του TRPV4 και στη εισροή Ca^{2+} , με συνέπεια την ενεργοποίηση των καναλιώνBK²³.

Ο άπω νεφρώνας ως ανιχνευτής καλίου

Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο συμπεριλαμβάνει ένα εγγύς τμήμα (DCT1) και ένα άπω(DCT2). Στο DCT1, η μεταφορά άλατος καθοδηγείται αποκλειστικά από το θειαζιδικό-ευαίσθητο συμμεταφορέα νατρίου-χλωρίου (NCC), ενώ στο DCT2 η μεταφορά $NaCl$ είναι ηλεκτρο-ουδέτερη και συνυπάρχει η ηλεκτρογενής μεταφορά Na^+ και K^+ ²⁴. Στο DCT2, η ευαισθησία στην αλδοστερόνη, η οποία είναι σημαντική στην ομοίωση του K^+ , ξεκινά και επεκτείνεται στον αθροιστικό πόρο. Τα κύτταρα του DCT1 ασκούν ένα ουσιαστικό, μολονότι έμμεσο, ρόλο στην απέκκριση K^+ ,

γεγονός που υπαγορεύεται απ' το γεγονός ότι αλλαγές στη μεταφορά στο εγγύς DCT ρυθμίζουν την προσφορά NaCl στο αθροιστικό σωληνάριο και στο αθροιστικό πόρο, όπου τα ENaC μεσολαβούν στην ηλεκτρογενή επαναρρόφηση Na⁺ και συνεκδοχική απέκκριση^{5,9,20}(εικόνα 5).



Εικόνα 5. Η αυξημένη πρόσληψη K⁺ αναστέλλει την ηλεκτροουδέτερη μεταφορά NaCl στο εγγύς τμήμα του άπω νεφρώνα (DCT1). Η συνεκδοχική αύξηση στην παροχή Na⁺ και ροής στον άπω νεφρών και στον αθροιστικό πόρο οδηγεί σε ηλεκτρογενή απέκκριση K⁺ μέσω των καναλιών ROMK. Η αλδοστερόνη και η αυξημένη ροή αυξάνουν επίσης την απέκκριση K⁺ μέσω των καναλιών Maxi-K. Αυξημένη έκκριση μπορεί να ξεκινήσει κατά την είσοδο K⁺ στην γαστρεντερική οδό μέσω ενός εντερικού μηχανισμού ανίχνευσης K⁺ που αναστέλλει τη δραστηριότητα του συμμεταφορέα Na⁺/Cl⁻ ορέων (NCC), ανεξαρτήτως της συγκέντρωσής του στο πλάσμα.

Η εντόπιση του DCT1 αμέσως πριν απ' τον αλδοστερονο-ευαίσθητο άπω νεφρώνα το καθιστούν ένα πιο πιθανό σημείο ικανό να ρυθμίσει, σε αλλαγές στην διαιτητική πρόσληψη K^+ , τη μεταφορά Na^+ κατά μήκος του άπω νεφρώνα και να εγγυηθεί ότι η ποσότητα νατρίου που προσφέρεται είναι ακριβώς η ποσότητα που χρειάζεται για να διατηρηθεί η ομοιόσταση του K^+ , χωρίς να προκληθούν ανεπιθύμητα αποτελέσματα στον όγκο. Η διαιτητική πρόσληψη K^+ , που προκαλεί αύξηση K^+ στον ορό, έχει αποτρεπτική επίδραση στην δραστηριότητα του NCC. Ως αποτέλεσμα, η διάθεση Na^+ και η ροή αυξάνονται στα αλδοστερονο-ευαίσθητα καλιοεκκριτικά τμήματα, τα οποία εδράζονται στο τελικό τμήμα του DCT (DCT2) και στον αθροιστικό πόρο. Την ίδια στιγμή, η αύξηση στην συγκέντρωση του K^+ του πλάσματος, κατόπιν της διαιτητικής πρόσληψης, διεγείρει την απελευθέρωση αλδοστερόνης απ' τα επινεφρίδια, η οποία με τη σειρά της προάγει την απέκκριση K^+ ηλεκτρογενώς μέσω των καναλιών ROMK. Τόσο η αυξημένη ροή διηθήματος όσο και η αλδοστερόνη ενεργοποιούν την απέκκριση K^+ μέσω των Maxi-K καναλιών^{24,25}.

Η ανασταλτική δράση του αυξανόμενου K^+ πλάσματος στη δραστηριότητα του NCC μεσολαβείται μέσω αλλαγών στην λειτουργία των with-no-lysine (WNK) κινασών και στις ρυθμιστικές τους πρωτεΐνες SPAK και OhsR1^{26,27}. Οι μελέτες επιβεβαιώνουν ότι διακυμάνσεις στη συγκέντρωση του εξωκυττάριου K^+ ως απάντησή στην διαιτητική πρόσληψη τροποποιούν το δυναμικό τη μεμβράνης οδηγώντας σε αλλαγές στην ενδοκυττάρια συγκέντρωσης Cl^- , το οποίο με τη σειρά του διαμορφώνει τον άξονα των WNK²⁸. Αυξήσεις στην συγκέντρωση K^+ στο πλάσμα εκπολώνουν τα κύτταρα στο DCT1, οδηγώντας σε αύξηση την ενδοκυττάρια Cl^- . Η αύξηση αυτή μεταβάλλει στην δραστηριότητα της WNK4 με τέτοιο τρόπο ώστε η ενεργότητα του NCC να μειώνεται. Αντίθετα, όταν το κάλιο στο ορό είναι χαμηλό, η δράση της NCC αυξάνεται, μειώνοντας έτσι την ροή υπερδιηθήματος και το

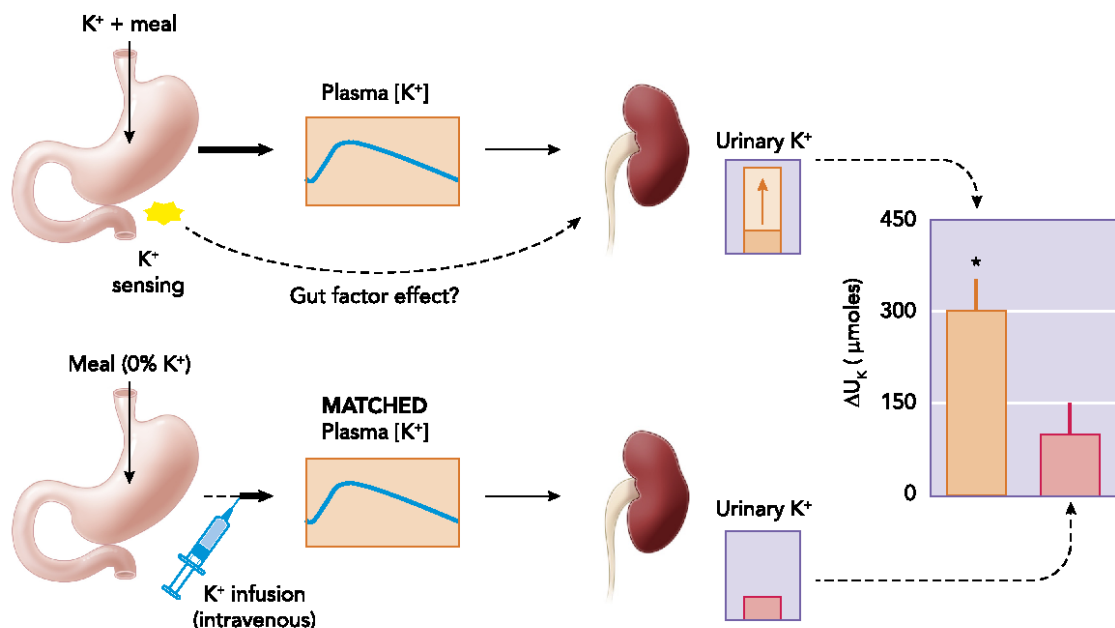
προσφερόμενο Na^+ στα αλδοστερονο-ευαίσθητα καλιοεκκριτικά τμήματα. Η μοναδική ευαισθησία της WNK4 στο Cl^- είναι συνεχής σε αυτό το μοντέλο. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το κανάλι Kir4.1/5.1 στο DCT μπορεί να δρα σαν ανιχνευτής, μέσω του οποίου αλλαγές στο K^+ του πλάσματος οδηγούν σε αλλαγές στην δραστηριότητα του NCC²⁹.

Τροφές πλούσιες σε κάλιο, όπως φρούτα και λαχανικά είναι επίσης πλούσια σε πρόδρομα μόρια των διττανθρακικών ιόντων, και η ποσότητα σε αλκάλια που λαμβάνεται με την κατανάλωση των τροφών αυτών, επηρεάζει τη μεταφορά K^+ στο DCT, ώστε να διευκολύνει την νεφρική απέκκριση και του προσλαμβανομένου φορτίου K^+ ¹⁹. Για παράδειγμα, όταν τα HCO_3^- είτε ενδοαυλικά είτε πλαγιοβασικά και το pH είναι αυξημένα, η αφθονία των ENaC αυξάνεται. Επιπρόσθετα, η αυξημένη δραστηριότητα των ENaC, ROMK, και των maxi- K^+ channels προκαλείται όταν το ενδοκυττάριο pH αυξάνεται. Για το λόγο αυτό, το αλκαλικό pH αποτελεί έναν επιπλέον μηχανισμό που ευοδώνει την απέκκριση του καλίου που λαμβάνεται με τις τροφές.

2.6 Ο ρόλος του εντέρου στη διαχείριση του καλίου.

Η ομοίωση του K^+ διαμορφώνεται επίσης και από το έντερο. Η είσοδος K^+ στο γαστρεντερικό σωλήνα μέσω των τροφών, προκαλεί αύξηση στην απέκκριση του μέσω ενεργοποίησης ενός εντερικού αισθητήρα. Η ικανότητα αυτή της ανίχνευσης K^+ εντός του εντέρου, μπορεί να αποτελεί ένα προσαρμοστικό μηχανισμό που επάγει την καλιούρηση και ρυθμίζει την ομοίωση καλίου. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η κατανάλωση γευμάτων πλούσιων σε κάλιο, διαφέρει απ' την έγχυση καλίου

όσον αφορά τη διατήρηση της ομοιόστασης. Πιο αναλυτικά, η καλιουρητική απάντηση ως απάντηση στη διαιτητική πρόσληψη καλίου είναι μεγαλύτερη απ' αυτήν της ενδοφλέβιας χορήγησης, ακόμα και στην περίπτωση που οι συγκεντρώσεις καλίου του ορού είναι όμοιες^{30,31}. Η γαστρική μεταφορά K^+ οδηγεί σε αποφωσφορυλίωση του συμμεταφορέα Na^+/Cl^- (μέσω των WNK κινασών) στο αρχικό τμήμα του άπω νεφρώνα, με αποτέλεσμα μειωμένη δραστηριότητα του μεταφορέα και ενισχυμένη προσφορά στο αλδοστερονο-ευαίσθητο άπω νεφρώνα³². Τα βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι η εντερική ανίχνευση K^+ μπορεί να προκαλέσει εντερική απέκκριση του ανεξαρτήτως της δράσης της αλδοστερόνης⁵ (feed-forward mechanism)(εικόνα 6). Όπως θα αναλυθεί και παρακάτω, η μείωση της πίεσης από τροφές πλούσιες σε κάλιο είναι αποτέλεσμα του άμεσου φαινομένου νατριούρησης ως απάντησης της διαιτητικής πρόσληψης K^+ .



Εικόνα 6. Αναπαράσταση του μηχανισμού feed-forward κατά τη φυσιολογική διαιτητική πρόσληψη καλίου σε ποντίκια. **Πάνω:** ένα γεύμα με φυσιολογική περιεκτικότητα σε K^+ μπορεί ν' αυξήσει την νεφρική απέκκριση καλίου μέσω αύξησης της συγκέντρωσης του στο πλάσμα ή μέσω ενός μηχανισμού feed-forward ως απάντηση στην εντερική ανίχνευση του διαιτητικού καλίου. **Κάτω:** όταν η ίδια ποσότητα K^+ εγχύεται σε αρουραίους άνευ

γεύματος (χωρίς μηχανισμό feed-forward) η νεφρική απέκκριση είναι σαφώς μικρότερη, υπονοώντας ότι ένα μεγάλο μέρος της συνολικής νεφρικής απέκκρισης οφείλεται στο μηχανισμό feed-forward.

Κατά μήκος του άπω σωληναρίου και του αθροιστικού πόρου, υπάρχει καθαρή απέκκριση καλίου, η οποία διεγείρεται απ' την αλδοστερόνη και την διαιτητική περίσσεια K^+ . Αντίθετα, σε ανεπάρκεια K^+ , η απέκκριση του και προάγεται η επαναρρόφηση του. Η ρύθμιση της νεφρικής απέκκρισης K^+ βρίσκεται στον αθροιστικό πόρο και οφείλεται κυρίως σε αλλαγές στον ρυθμό έκκρισης του K^+ .

Στον αθροιστικό πόρο, η απέκκριση K^+ γίνεται από τα θεμέλια κύτταρα (μέσω καναλιών K^+ της αυλικής επιφάνειας και της $Na^+/K^+/ATP$ άσης της πλαγιοβασικής πλευράς) ενώ η επαναρρόφηση του πραγματοποιείται από τα α-εμβόλιμα κύτταρα μέσω της $H^+/K^+/ATP$ άσης. Η έκκριση K^+ από τα θεμέλια κύτταρα στον αυλό του αθροιστικού πόρου εξαρτάται από παράγοντες που σχετίζονται είτε με τον αυλό είτε με τα κύτταρα.

Οι καθοριστικοί παράγοντες αυλού, που διεγείρουν την απέκκριση K^+ , είναι οι αυξήσεις στη ροή ούρων των σωληναρίων (η οποία μειώνει τη συγκέντρωση ενδοσωληναριακού K^+) και η παροχή του νατρίου και των φτωχά απορροφήσιμων ανιόντων (εκτός από το Cl) στον αθροιστικό πόρο. Η προσφορά Na^+ , και η συνεκδοχική αύξηση της επαναρρόφησης του, προκαλεί απέκκριση K^+ . Η διαδικασία αυτή αυξάνει το αρνητικό ηλεκτρικό δυναμικό του αυλού, διεγείρει τη δραστηριότητα της $Na^+/K^+/ATP$ άσης και που οδηγεί σε αυξημένη συσσώρευση του K^+ εντός των κυττάρων. Η παρουσία στον αθροιστικό πόρο των φτωχά απορροφήσιμων ανιόντων

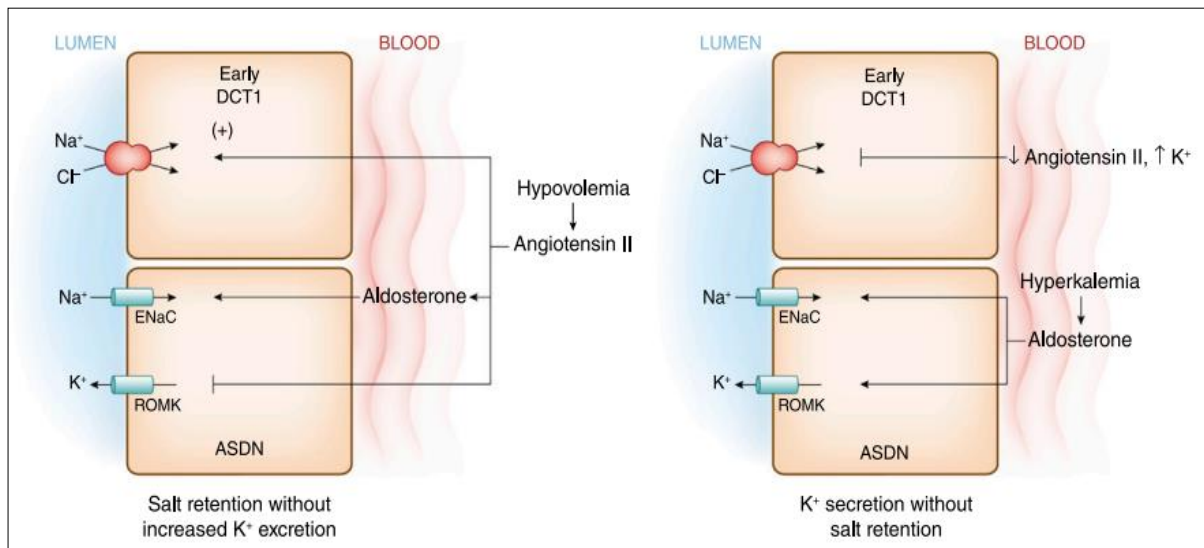
(SO_4^{2-} , περίσσεια HCO_3^- , βήτα υδροξυβουτυρικού ή HPO_4^{2-}) ενισχύει την αρνητικότητα του CD αυλού, ευνοώντας την έκκριση K^+ .

Οι κυτταρικοί καθοριστικοί παράγοντες της απέκκρισης K^+ είναι η δραστικότητα και η αφθονία των καναλιών K^+ , στην αυλική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, και της $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPάσης}$ στη πλαγιοβασική επιφάνεια. Και τα δύο αυτά ενισχύονται κυρίως από την αλδοστερόνη, αλλά και από την ADH και την περίσσεια του καλίου της διατροφής. Η ανεπάρκεια K^+ σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα και έκφραση της $\text{H}^+/\text{K}^+/\text{ATPάσης}$ στην αυλική επιφάνεια των α-εμβόλιμων κυττάρων του αθροιστικού πόρου, τα οποία προωθούν την επαναρρόφηση του K^+ από τον αυλό.

2.7 Το παράδοξο της αλδοστερόνης

Υπό συνθήκες ένδειας όγκου, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση αλδοστερόνης. Η αύξηση στην κυκλοφορούσα αλδοστερόνη διεγείρει την επαναρρόφηση του Na^+ , συνεισφέροντας έτσι στην αποκατάσταση του ενδοκυττάρου όγκου χωρίς αποδεδειγμένη δράση στην απέκκριση K^+ . Σε συνθήκες υπερκαλιαιμίας, η απελευθέρωση αλδοστερόνης μεσολαβείται από άμεση επίδραση του K^+ στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης των επινεφριδίων. Η υποκείμενη αύξηση στην κυκλοφορούσα αλδοστερόνη διεγείρει τη νεφρική απέκκριση K^+ , αποκαθιστώντας έτσι τη συγκέντρωση K^+ στο ορό στα φυσιολογικά, χωρίς τη συνεκδοχική νεφρική επαναρρόφηση Na^+ . Η ικανότητα της αλδοστερόνης να δίνει

σήμα στο νεφρό για να διεγείρει την επαναρρόφηση Na^+ χωρίς απέκκριση K^+ σε καταστάσεις ένδειας όγκου και παράλληλα να διεγείρει την απέκκρισης K^+ χωρίς κατακράτηση Na^+ σε περίπτωση υπερκαλιαιμίας αναφέρεται ως παράδοξο της αλδοστερόνης²⁰ (εικόνα 7).



Εικόνα 7. Το παράδοξο της αλδοστερόνης αναφέρεται στην ικανότητα του νεφρού να διεγείρει την επαναρρόφηση NaCl με ελάχιστη απέκκριση K^+ υπό συνθήκες ένδειας όγκου και απ' την άλλη ενίσχυσης της απέκκρισης του K^+ , χωρίς επαναρρόφηση Na^+ σε συνθήκες υπερκαλιαιμίας²⁰.

3. Κιρκάδιος ρυθμός της απέκκρισης καλίου

Κατά τη διάρκεια του 24ώρου, ο χρόνος και το διάστημα των γευμάτων προκαλεί παραλλαγές στην απέκκριση K^+ , ωστόσο, υπάρχει κιρκάδιος ρυθμός, με αποτέλεσμα η απέκκριση να είναι χαμηλότερη τη νύχτα και νωρίς το πρωί, ενώ αυξάνεται το απόγευμα¹⁹. Ο ρυθμός αυτός υφίσταται για μεταγραφή γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον μηχανισμό της απέκκρισής³³. Η γονιδιακή έκφραση των καναλιών ROMK είναι μεγαλύτερη σε περιόδους

δραστηριότητας και τη μέρα, ενώ η έκφραση της $H^+/K^+/ATP$ άσης είναι υψηλότερη κατά τη ξεκούραση και τη νύχτα, ανταποκρινόμενη στις περιόδους που η νεφρική απέκκριση K^+ αντίστοιχα μεγάλη και χαμηλή¹⁷. Υπάρχει μια «βηματοδοτική» λειτουργία θα έλεγε κανείς, που ρυθμίζει τη μεταφορά K^+ , όπως υποδηλώνεται απ' την έκφραση των γονιδίων εντός των κυττάρων του άπρω νεφρώνα. Ο κερκάδιος ρυθμός είναι τέτοιος που κατά τις ώρες της ημέρας η απέκκριση καλίου ενισχύεται όταν θεωρητικά η πρόσληψη καλίου είναι το μέγιστό της¹⁹. Η κλινική σημασία αυτής της ρυθμικότητας του K^+ αλλά και άλλων ηλεκτρολυτών δεν είναι γνωστή²⁰. Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η δυσαρμονία των κερκάδιων ρυθμών μπορεί να συνεισφέρει στην απουσία βραδινής μείωσης της πίεσης, με ενδεχόμενη ανάπτυξη υπέρτασης καθώς και επιταχυνόμενης εξέλιξης της ΧΝΝ και της καρδιαγγειακής νόσου⁸.

4. Κάλιο της διατροφής και Αρτηριακή Πίεση

Τα πρώιμα χερσαία ζώα κατανάλωναν δίαιτες με υψηλό K^+ και πολύ χαμηλό Na^+ . Για τη διατήρηση του εξωκυττάρου υγρού, τα ζώα ανέπτυξαν γονίδια κατακράτησης νατρίου, συμπεριλαμβανομένων γονιδίων που προτιμούν τα αλμυρά τρόφιμα. Όταν το αλάτι άρχισε να εμπορευματοποιείται από τους ανθρώπους, οι γονιδιακές «συμπεριφορές» αναζήτησης νατρίου, οδήγησαν σε πολύ υψηλή κατανάλωση άλατος⁵. Κατά συνέπεια, παρόλο που η ανθρώπινη φυσιολογία μας έχει ρυθμιστεί για να χειρίζεται δίαιτες υψηλής συγκέντρωσης K^+ και χαμηλής περιεκτικότητας σε $NaCl$, οι τυπικές Δυτικές δίαιτες περιέχουν πολύ λιγότερο K^+ από Na^+ . Για παράδειγμα, καθώς οι άνθρωποι άρχισαν να μεταβαίνουν από τις μη

βιομηχανοποιημένες στις βιομηχανικές κοινωνίες, η διατροφική τους αναλογία K^+/Na^+ μειώθηκε από >1 σε $< 0,5$ ⁵.

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει επανειλημμένα σημαντικές αντίστροφες σχέσεις μεταξύ της διατροφικής αναλογίας K^+/Na^+ και της αρτηριακής πίεσης, είτε αυτό εκτιμάται από την αναλογία K^+/Na^+ ούρων³⁴ ή μέσω ανάκλησης διατροφής του ίδιου του ατόμου. Η εξέλιξη της νεφρικής νόσου αναφέρεται ότι αμβλύνεται με υψηλότερη πρόσληψη K^+/Na^+ σε μερικές³⁵, αλλά όχι όλες τις μελέτες. Μια ερευνητική εργασία σε έφηβες κοπέλες ,που παρακολουθούνταν για 10 χρόνια, δείχνει ότι είναι σημαντική η κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε K^+ κατά τη νεανική ηλικία. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε χαμηλότερος ρυθμός αύξησης της αρτηριακής πίεσης στα κορίτσια με αυξημένη διαιτητική πρόσληψη K^+ , χωρίς ωστόσο να υπάρχει συσχέτιση με το νάτριο της διατροφής³⁶. Μια άλλη πρόσφατη μελέτη σε 500,000 συμμετέχοντες στην Κίνα, εξέτασε τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων (μια πλούσια πηγή K^+) και των καρδιαγγειακών παθήσεων και ανέδειξε ότι όσοι έτρωγαν φρούτα συχνά είχαν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση, γλυκόζη αίματος αλλά και ποσοστό καρδιαγγειακών θανάτων ,συγκριτικά με όσους τα κατανάλωναν σπάνια³⁷. Αν και αυτές οι μελέτες καθιερώνουν συσχετισμούς, μελέτες που περιλαμβάνουν διατροφικές συστάσεις πρόσληψης K^+ ή τη λήψη συμπληρωμάτων εντοπίζουν επίσης παρόμοια οφέλη⁵. Οι διακεκριμένες διατροφικές προσεγγίσεις για τη διακοπή της υπέρτασης (Dietary Approaches to Stop Hypertension-DASH) διερεύνησαν τον αντίκτυπο της κατανάλωσης μιας διατροφής πλούσιας σε λαχανικά, φρούτα και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, σε διάφορα επίπεδα πρόσληψης Na^+ . Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, αν και η αρτηριακή πίεση μειώθηκε ,όταν μειώθηκε το Na^+ , η επίδραση αυτή ενισχύθηκε περισσότερο από τη πλούσια σε K^+ δίαιτα DASH, κυρίως στους ηλικιωμένους, τους Αφροαμερικανούς και

τους υπερτασικούς, σε νατριοευαίσθητους δηλαδή ασθενείς. Η αύξηση και μόνο της διαιτητικής πρόσληψης K^+ , είχε επίσης αποτέλεσμα αλλά όχι στον ίδιο βαθμό με τη διατροφή DASH⁵. Αναμφισβήτητα η πιο σκόπιμη επεμβατική μελέτη διεξήχθη από τους Chang και συνεργάτες³⁸ σε πληθυσμό ηλικιωμένων βετεράνων ανδρών που ζουν σε γηροκομεία στην Ταϊβάν: εμπλουτισμένο με K^+ (49%) αλάτι μαγειρέματος παρέχεται, σε τρεις από τις πέντε κουζίνες. Ως αποτέλεσμα, η πρόσληψη K^+ αυξήθηκε κατά 70% και η πρόσληψη Na μειώθηκε κατά 25%. Εντυπωσιακά, ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου μειώθηκε κατά 40% σε διάστημα 3 ετών στους βετεράνους με μέση ηλικία 75έτη. Ομοίως, οι υπερτασικοί Θιβητιανοί που έλαβαν επιτραπέζιο άλας (25% KCl) παρουσίασαν μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά από 3 μήνες⁵. Συνολικά, αυτές οι μελέτες απεικονίζουν τα καρδιαγγειακά οφέλη από τις δίαιτες με υψηλότερο λόγο K^+/Na^+ ανεξάρτητα από το διαιτητικό Na.

Έχουν εμπλακεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί, όπως η κατακράτηση νατρίου, η ορμονική ενεργοποίηση και η άμεση επίδραση στη λειτουργία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Όπως αναφέρθηκε εκτενώς και στους μηχανισμούς διατήρησης ομοιόστασης του καλίου, τα συμπληρώματα KCl έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν, ενώ η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη KCl ενισχύει, την επαναρρόφηση του NaCl κατά μήκος του DCT, μέσω της ενίσχυσης του NCC⁶. Η διατροφή με K^+ , καθώς και η αύξηση του K^+ στο πλάσμα με έγχυση KCl, οδήγησαν σε αυξημένη απέκκριση Na^+ στα ούρα αρουραίων, σε συνδυασμό με μειωμένη φωσφορυλίωση του NCC. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η πρόσληψη διατροφής K^+ , μέσω αλλαγών στο K^+ του πλάσματος, ρυθμίζει τη δραστηριότητα του NCC και συνεπώς την ισορροπία του NaCl, ενώ γενετικές ασθένειες που οδηγούν στην ενεργοποίηση (σύνδρομο Gordon) και στην αδρανοποίηση (σύνδρομο Gitelman) του NCC, προκαλούν αντίστοιχα υπερκαλιαιμία και υποκαλιαιμία.

5. Διαταραχές καλίου και αίτια αυτών

5.1 Υποκαλιαιμία

5.1.1 Επιδημιολογία

Η υποκαλιαιμία ορίζεται ως η συγκέντρωση του καλίου στον ορό <3.5 mEq/L και είναι συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή των νοσηλευόμενων ασθενών³⁹. Περισσότεροι από το 20% των νοσηλευόμενων έχουν υποκαλιαιμία, όμως μόνο στο 4-5% θεωρείται κλινικά σημαντική^{8,40}. Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες³⁹.

5.1.2 Κλινική εικόνα υποκαλιαιμίας

Η σοβαρότητα της κλινικά εκδηλούμενης υποκαλιαιμίας τείνει να είναι ανάλογη του βαθμού και της διάρκειας των μειωμένων τιμών καλίου στον ορό. Τα συμπτώματα γενικά δεν γίνονται αντιληπτά μέχρις ότου η τιμή K⁺ να πέσει κάτω από 3.0mEq/L, εκτός και αν μειωθεί απότομα ή αν ο ασθενής έχει έναν παράγοντα «ενίσχυσης» όπως η χρήση της δακτυλίτιδας, στην οποία οι ασθενείς έχουν προδιάθεση για αρρυθμίες. Σύμφωνα με τη σοβαρότητα της υποκαλιαιμίας, η συμπτωματολογία μπορεί να ποικίλλει και μπορεί να είναι είτε απύσασ είτε να συνοδεύεται από θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες³⁹. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν με τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας. Πιο συγκεκριμένα, θα μπορούσαμε να κατηγοριοποιήσουμε τις εκδηλώσεις σύμφωνα με το επηρεαζόμενο σύστημα. Οι

επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας στη νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι μεταβολική οξέωση, ραβδομύλυση (σε σοβαρή υποκαλιαιμία) και, σπάνια, βλάβη της σωληναριακής μεταφοράς, χρόνια σωληναριοδιάμεση νόσος και σχηματισμός κύστεων⁴⁰. Όταν το νευρικό σύστημα επηρεάζεται, ο ασθενής μπορεί να πάσχει από μυϊκές κράμπες στα κάτω άκρα, αδυναμία, πάρεση ή ανιούσα παράλυση. Δυσκοιλιότητα ή εντερική πάρεση και αναπνευστική ανεπάρκεια συχνά εμφανίζονται ως σημάδια σοβαρής υποκαλιαιμίας. Τελευταίο αλλά όχι λιγότερο σημαντικό, η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει επιβλαβείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, οδηγώντας σε ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) μεταβολές (κύματα U, επιπέδωση κύματος T και αλλαγές του τμήματος ST), καρδιακές αρρυθμίες (μερικές φορές θανατηφόρες) και καρδιακή ανεπάρκεια⁹.

5.1.3 Αίτια υποκαλιαιμίας Ανακατανομή

Περίπου το 2% του συνολικού καλίου στον οργανισμό είναι εντός του εξωκυττάριου διαμερίσματος. Συνεπώς, μικρές μετακινήσεις καλίου απ' το έξω στο ενδοκυττάριο τμήμα μπορεί να προκαλέσουν υποκαλιαιμία. Επιπρόσθετα, η γλυκογένεση κατά τη διάρκεια της παρεντερικής ή εντερικής σίτισης προκαλεί έκκριση ινσουλίνης, η οποία μετακινεί το K^+ εντός των κυττάρων. Επιπλέον, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των β_2 αδρενεργικών υποδοχέων προκαλώντας είσοδο K^+ ενδοκυττάριο¹⁷. Η διέγερση των β_2 υποδοχέων μπορεί να συμβεί και σε περιπτώσεις θυρεοτοξίκωσης⁴¹.

Μια σπάνια αιτία προκαλούμενης από ανακατανομή, υποκαλιαιμίας, είναι η υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση. Σε αυτή την διαταραχή, χαλαρή παράλυση και

μυϊκή αδυναμία εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της νύχτας ή νωρίς το πρωί, τυπικά μετά την κατάποση μεγάλων γευμάτων υδατανθράκων⁴².

Νεφρικές απώλειες καλίου

Οι νεφρικές απώλειες καλίου είναι η πιο συχνή αιτία υποκαλιαιμίας και ο κατεξοχήν «ένοχος» γι' αυτό είναι τα φάρμακα.

Οι θειαζίδες και τα διουρητικά της αγκύλης μπλοκάρουν την επαναρρόφηση νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle αντίστοιχα. Η επαναρρόφηση δεν συμβαίνει επομένως εγγύτερα του αθροιστικού πόρου και ως εκ τούτου αυξάνει την προσφορά νατρίου στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού πόρου. Αυτό διεγείρει την πρόσληψη Na^+ και την ίδια στιγμή προωθεί την απέκκριση K^+ , και συνεκδοχικά απώλειά του, οδηγώντας στην υποκαλιαιμία. Μεγάλη δόση των πενικιλινών θεωρείται ότι προκαλεί υποκαλιαιμία, λόγω αυξημένης προσφοράς Na^+ στον αθροιστικό πόρο και στα θεμέλια κύτταρα, το οποίο οδηγούν σε καλιούρηση^{9,18}. Ο αντιμυκητιασικός παράγοντας αμφοτερικίνη αυξάνει άμεσα την απέκκριση καλίου απ' τα αθροιστικά σωληνάρια, μέσω άμεσης σύνδεσης στα κύτταρα του αθροιστικού πόρου και δημιουργεί οπές οι οποίες οδηγούν σε απώλεια K^+ ¹⁷. Ο μηχανισμός δράσης των αμινογλυκοσίδων στην πρόκληση υποκαλιαιμίας δεν είναι απολύτως σαφής. Υποστηρίζεται ότι ενεργοποιούν τα κανάλια ROMK προκαλώντας απέκκριση καλίου^{18,40}. Η σισπλατίνη, ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας προκαλεί τόσο υποκαλιαιμία όσο και υπομαγνησαιμία. Η υποκαλιαιμία σχετίζεται με την υπομαγνησαιμία. Το μαγνήσιο μεσολαβεί στην αναστολή των καναλιών ROMK. Σε περιπτώσεις έλλειψης μαγνησίου, η αναστολή των καναλιών ROMK χάνεται, με

αποτέλεσμα να επιτρέπεται η απέκκριση καλίου⁴⁰. Σε συνδυασμό μ' αυτό, είναι η αναστολή της αντλίας $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPάσης}$ από το χαμηλό μαγνήσιο, οδηγώντας σε απέκκριση καλίου μέσω καναλιών K^+ κυρίως στο παχύ ανιόν σκέλος^{9,40}. Το τολουένιο θεωρείται ότι οδηγεί σε απώλεια καλίου μέσω νεφροσωληναριακής οξέωσης (ΝΣΟ)¹⁸. Η γλυκόριζα και διάφορα μείγματα βοτάνων για το βήχα περιέχουν γλυκοριζικό και γλυκορετινικά οξέα. Αυτά πιθανόν έχουν αλατοκορτικοειδική δράση προκαλώντας υποκαλιαιμία. Η διπτανθρακουρία πηγάζει απ' τη μεταβολική οξέωση, την άπω ΝΣΟ ή τη θεραπεία της εγγύς ΝΣΟ (χορήγηση μεγάλης ποσότητας διπτανθρακικών). Η αυξημένη προσφορά διπτανθρακικών στο άπω σωληνάριο αυξάνει την απέκκριση καλίου. Η ένδεια μαγνησίου μπορεί να προκαλέσει αυξημένη νεφρική απέκκριση καλίου και τελικά απώλεια αυτού. Υπό ιδανικές συνθήκες, το ενδοκυττάριο μαγνήσιο αναστέλλει τα κανάλια ROMK στην κορυφαία μεμβράνη του σωληναρίου. Σε περιπτώσεις όμως έλλειψης μαγνησίου, τα κανάλια ROMK δεν χαλιναγωγούνται απ' το μαγνήσιο με τελικό αποτέλεσμα απέκκριση καλίου. Την έλλειψη μαγνησίου θα πρέπει να την υποπτευθεί κανείς, όταν η χορήγηση καλίου δεν διορθώνει την υποκαλιαιμία³⁹. Τα εγγενή ελλείματα μεταφοράς καλίου είναι σπάνια. Τα σύνδρομα Bartter, Gitelman και Liddle είναι μερικές τέτοιες καταστάσεις, ενώ υπάρχουν και γενετικά ελλείματα τα οποία προκαλούν αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης όπως η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, ο θεραπευθείς με γλυκορτικοειδή αλδοστερονισμός και το σύνδρομο περίσσειας αλατοκορτικοειδών, η μελέτη των οποίων ξεπερνά τους στόχους αυτής της εργασίας⁴⁰.

Εξωνεφρικές απώλειες καλίου

Το δέρμα και η γαστρεντερική οδός εκκρίνουν μικρές ποσότητες καλίου. Η υπερβολική εφίδρωση ή η χρόνια διάρροια μπορεί να προκαλέσουν απώλειες καλίου. Ομοίως, οι έμετοι και οι ρινογαστρικοί καθετήρες αναρρόφησης μπορεί να οδηγήσουν σε υποκαλιαιμία παρότι τα γαστρικά υγρά περιέχουν μόνο 5–8 mEq/L καλίου. Αυτό σχετίζεται με την συνεκδοχική μεταβολική αλκάλωση, και διπτανθρακουρία, και την μείωση του ενδοαγγειακού όγκου η οποία προκαλεί δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και αυξημένες απώλειες καλίου.

Ψευδοϋποκαλιαιμία

Η ψευδοϋποκαλιαιμία είναι η πλασματική πτώση K^+ ορού σε ασθενείς με χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία και αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων $>10^5/\mu L$, όταν το λαμβανόμενο δείγμα αίματος παραμένει σε θερμοκρασία δωματίου. Τότε τα παθολογικά λευκοκύτταρα, που περιέχονται στο δείγμα του αίματος, προσλαμβάνουν κάλιο, όταν το αίμα αποθηκεύεται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα σε θερμοκρασία δωματίου¹⁷.

5.1.4 Θεραπεία υποκαλιαιμίας

Η θεραπεία της υποκαλιαιμίας έχει 4 στόχους: (α) μείωση απώλειας καλίου, (β) αναπλήρωση των αποθηκών καλίου, (γ) αξιολόγηση πιθανής τοξικότητας και (δ) προσδιορισμός της αιτίας, προκειμένου να αποφευχθούν μελλοντικά επεισόδια, εάν είναι δυνατόν. Ο κύριος στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι η διαχείριση της υποκείμενης νόσου ή η εξάλειψη του αιτιολογικού παράγοντα. Διακοπή καθαρτικών,

χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών(αν απαιτείται διουρητική θεραπεία, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια), θεραπεία διάρροιας ή εμέτων, χρήση αναστολέων H2 στους ασθενείς με ρινογαστρική αναρρόφηση και αποτελεσματικό έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, εάν υπάρχει γλυκοζουρία, είναι μερικά μέτρα προς αυτή την κατεύθυνση³⁹. Το αν χορηγηθεί πόσιμο ή ενδοφλέβιο κάλιο, αυτό πρέπει να αποφασιστεί σύμφωνα με τη σοβαρότητα της υποκαλιαιμίας. Αξίζει να τονισθεί ότι μείωση καλίου κατά 1 mEq/L, αντιπροσωπεύει έλλειμμα καλίου περίπου 200–400 mEq. Ωστόσο, αυτός ο υπολογισμός θα μπορούσε είτε να υπερεκτιμά είτε να υποτιμά το πραγματικό έλλειμμα. Ασθενείς με επίπεδα καλίου 2,5–3,5mEq/L(δηλαδή ήπια έως μέτρια υποκαλιαιμία), μπορεί να χρειαστούν μόνο από του στόματος αντικατάσταση καλίου. Εάν τα επίπεδα καλίου είναι λιγότερο από 2,5 mEq/L, θα πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβιο κάλιο υπό στενή παρακολούθηση, συνεχές ΗΚΓ και σειριακές μετρήσεις επιπέδων καλίου. Η ενδοφλέβια οδός θα πρέπει επίσης να είναι η επιλογή μας σε ασθενείς με σοβαρή ναυτία, έμετο ή κοιλιακή δυσφορία⁴⁰. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, το κάλιο πρέπει να είναι αντικατασταθεί πολύ προσεκτικά και η νεφρολογική ομάδα θα πρέπει να ενημερωθεί, εάν ο ασθενής βρίσκεται σε αιμοκάθαρση ή αν έχει σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Χορήγηση καλίου από του στόματος πρέπει να συνοδεύεται με άφθονα υγρά (μεταξύ 100 και 250 mL νερού, ανάλογα με τη μορφή του δισκίου καλίου) και είναι καλύτερα να χορηγείται με ή μετά τα γεύματα ³⁹. Σχετικά με την ενδοφλέβια θεραπεία, ο 0,9% φυσιολογικός ορός (Normal saline, N/S) είναι το προτιμητέο διάλυμα έγχυσης, καθώς ο 5% dextrose (D/W) μπορεί να προκαλέσει διακυτταρική μετακίνηση καλίου στα κύτταρα. Είναι επίσης σημαντικό να διορθωθούν τα επίπεδα μαγνησίου στον ορό, προκειμένου να επιτευχθεί επαρκής θεραπεία της υποκαλιαιμίας²⁰. Ο μέγιστος ρυθμός ενδοφλέβιας χορήγησης K⁺ από περιφερική φλέβα είναι 10 mEq/hr⁴³. Για

χορηγήσεις $KCl > 10 mEq/hr$, είτε από περιφερική είτε από κεντρική γραμμή, συστήνεται παρακολούθηση με ΗΚΓ⁴³. Κατά την έγχυση K^+ μέσω κεντρικής γραμμής, μπορούν να επιτευχθούν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις και σε γρηγορότερη ροή-συγκεντρώσεις 20-40 mEq ανά 100 mL σε μέγιστη ροή 40 mEq/hr, μέσω κεντρικής γραμμής έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια^{44,45}. Εκτενής περιγραφή της θεραπείας της υποκαλιαιμίας φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Υποκαλιαιμία	Θεραπεία	Σχόλια
Ήπια (3-3,4 mEq/L)	Ταμπλέτες καλίου (72mmol/μέρα) ή ενδοφλέβια έγχυση καλίου 25ml(75mmol/μέρα)	<ul style="list-style-type: none"> ●Συνήθως ασυμπτωματική ●Παρακολούθηση των επιπέδων καθημερινά και προσαρμογή της δόσης ●Αν δεν είναι ανεκτή η από του στόματος αγωγή τότε συστήνεται η ενδοφλέβια
Μέτρια (2,5-2,9mEq/L)	Ταμπλέτες καλίου (96mmol/μέρα) ή ενδοφλέβια έγχυση καλίου 25ml (100mmol/μέρα)	<ul style="list-style-type: none"> ●ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα ●Παρακολούθηση των επιπέδων καθημερινά και προσαρμογή της δόσης ●Αν δεν είναι ανεκτή η από του στόματος αγωγή τότε συστήνεται η ενδοφλέβια
Σοβαρή (2,5mEq/L ή συμπτωματική)	ενδοφλέβια έγχυση 40mmol KCl σε 1L 0.9% NaCl	<ul style="list-style-type: none"> ●Βασικός ρυθμός χορήγησης-10mmol/h ●Μέγιστος ρυθμός:20mmol/h ●Έλεγχος επιπέδων μαγνησίου ●Αν ο ασθενής είναι υπομαγνησιαιμικός - έναρξη 4ml $MgSO_4$ 50%(8mmol)διαλυμένα σε 10ml NaCl 0.9% σε 20', μετά την αναπλήρωση μαγνησίου έγχυση 40mmol KCl

Πίνακας 1.Θεραπεία υποκαλιαιμίας ανάλογα με τη βαρύτητα³⁹.

5.2 Υπερκαλιαιμία

5.2.1 Επιδημιολογία

Η υπερκαλιαιμία συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΣΡΑΑ ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ). Λιγότερο από 1% των υγιών ενηλίκων αναπτύσσει υπερκαλιαιμία⁴⁰.

5.2.2 Κλινικές εκδηλώσεις υπερκαλιαιμίας

Η τοξικότητα της υπερκαλιαιμίας είναι αποτέλεσμα της επίδρασής της στην εκπόλωση των ηλεκτρικά ενεργών κυτταρικών μεμβρανών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών και σκελετικών μυών. Οι καρδιακές εκδηλώσεις υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν τα οξύαιχμα T κύματα, την παράταση του διαστήματος PR και τη διεύρυνση του QRS, ακολουθούμενες από απώλεια κολπικής δραστηριότητας, κοιλιακή μαρμαρυγή και ασυστολία⁴⁰. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) μεταβολές της υπερκαλιαιμίας είναι ανάλογες του καλίου στον ορό, με μια γενική έννοια και μπορεί να εμφανιστούν σε 46% έως 64% των ασθενών με επίπεδα καλίου ορού, μεγαλύτερα από 6,0 mEq/L. Η κοιλιακή μαρμαρυγή ή η ασυστολία, ωστόσο, μπορεί να είναι η αρχική ΗΚΓ εκδήλωση σοβαρής υπερκαλιαιμίας ενώ επίπεδα καλίου μεγαλύτερα από 9 mEq/L δεν οδηγούν πάντα σε αλλαγές στο ΗΚΓ⁹.

Οι νευρομυϊκές εκδηλώσεις υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν διάρροια, κοιλιακό άλγος, μυαλγίες και χαλαρή παράλυση των άκρων. Παράγοντες που μπορούν να ενισχύσουν τις επιβλαβείς επιδράσεις της υπερκαλιαιμίας σχετίζονται τόσο με το ρυθμό ανάπτυξής της όσο και με την παρουσία άλλων μεταβολικών διαταραχών, όπως μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία ή υπονατρίαμια⁴⁶.

Η δυνητικά θανατηφόρα επίδραση της υπερκαλιαιμίας στον καρδιακό μυ προκαλεί μεγάλη ανησυχία. Το ποσοστό θνησιμότητας, από υπερκαλιαιμία, σε νοσοκομειακούς ασθενείς κυμαίνεται από 1,7% έως 41% και παρά το γεγονός ότι απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση, η θεραπεία συχνά δεν παρέχεται ή είναι ανεπαρκής⁴⁶. Σε μια μελέτη 406 ασθενών με κάλιο ορού μεγαλύτερο από 6,0 mEq/L, αποδείχθηκε ότι περίπου το 10% των ασθενών δεν έλαβαν οποιαδήποτε θεραπεία

ενώ το 26% των ασθενών δεν ήταν υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση· άλλες μελέτες έχουν επίσης αποδείξει την απουσία επαρκούς θεραπευτικής παρέμβασης για υπερκαλιαιμία⁴⁷.

5.2.3 Αίτια υπερκαλιαιμίας

Η υπερκαλιαιμία μπορεί αν είναι το αποτέλεσμα ψευδοϋπερκαλιαιμίας, ανακατανομής του καλίου απ' το ενδο στο εξωκυττάριο υγρό καθώς και δυσαρμονίας μεταξύ της πρόσληψης και της απέκκρισης.

Ψευδοϋπερκαλιαιμία

Μετά τη φλεβοκέντηση είναι δυνατό να εξέλθει κάλιο απ' τα ερυθροκύτταρα. Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη απελευθερώνεται μέσα στο πλάσμα απ' τα κατεστραμμένα ερυθροκύτταρα, φαινόμενο το οποίο ονομάζεται αιμόλυση. Παρουσία αιμόλυσης, το αναφερόμενο κάλιο στο πλάσμα δεν είναι αντιπροσωπευτικό του πραγματικού καλίου. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινά και πρέπει να πραγματοποιείται επαναλαμβανόμενη μέτρηση καλίου στον ορό. Η ισχαιμία από δύσκολη φλεβοτομή ή άσκηση του άκρου παρουσία περιόδου μπορεί να οδηγήσει σε ασυνήθιστα αυξημένες τιμές καλίου. Το κάλιο μπορεί επίσης να απελευθερωθεί από άλλα κυτταρικά στοιχεία που υπάρχουν στο αίμα ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της πήξης, με σοβαρή λευκοκυττάρωση (>70.000 /cm³) ή θρομβοκυττάρωση. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με αριθμό αιμοπεταλίων $500-1000 \times 10^3$ έχουν ψευδοϋπερκαλιαιμία¹⁷.

Ανακατανομή

Η υπεργλυκαιμία από έλλειψη ινσουλίνης και η υπερωσμωτικότητα είναι σημαντικές αιτίες μετακίνησης του καλίου απ' τον ενδο στο εξωκυττάριο χώρο. Επιπλέον, φάρμακα όπως οι β2 αναστολείς, οι αναστολείς του ΣΡΑΑ και των αλατοκορτικοειδών είναι συνήθεις αιτιολογικοί παράγοντες στην πρόκληση υπερκαλιαιμίας.

Πρόσληψη καλίου

Γενικά, η υπερβολική διαιτητική πρόσληψη δεν προκαλεί χρόνια υπερκαλιαιμία και αυτό γιατί ο νεφρός καταφέρνει να αποβάλλει την περίσσεια καλίου. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να συμβεί ακόμα όταν ένα εξωγενές φορτίο K^+ της τάξης των 2.5mEq/kg per os ή 40 mEq/L/hr ενδοφλεβίως δοθεί οξέως. Ακόμα και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αυτές οι δόσεις είναι αρκετά μεγάλες για να υπερνικήσουν τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς στο σώμα. Το εξωγενές K^+ με την μορφή των φαρμάκων που περιέχουν κάλιο(π.χ. αντιβιοτικά, κιτρικό κάλιο, συμπληρώματα ασβεστίου με κάλιο), της χαμηλής δίαιτας σε Na^+ , των υποκατάστατων αλατιού που περιέχουν κάλιο αποκτούν κλινική σημασία στο περίπτωση της νεφρικής δυσλειτουργίας⁴⁸. Είναι σαφές ότι υπάρχουν άλλοι παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας όταν η νεφρική απέκκριση είναι μειωμένη.

Μειωμένη νεφρική απέκκριση

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, υπάρχει ελλιπής απέκκριση καλίου. Όπως θ' αναλυθεί και παρακάτω, στη ΧΝΝ, η νεφρική έκκριση K^+ απ' τους άπω νεφρώνες διατηρείται έως ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης να ελαττωθεί στα 10–20 ml/min¹⁷.

Η υπερκαλιαιμία είναι μια κοινή επιπλοκή της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB), όταν η βλάβη αφορά τον άπω νεφρώνα και επεκτείνεται έως τον αθροιστικό πόρο, και συγκεκριμένα στα κύτταρα που ευθύνονται για την απέκκριση K^+ . Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να προκληθεί από οξεία σωληναριακή νέκρωση λόγω ισχαιμίας ή τοξινών ή από φλεγμονή του σωληναροδιάμεσου χώρου⁴⁹. Η υπερκαλιαιμία είναι ένα πρώιμο εύρημα στην οξεία αποφρακτική ουροπάθεια, επειδή η αυξημένη σωληναριακή πίεση διαταράσσει τον άπω νεφρώνα, οδηγώντας σε απώλεια της ηλεκτρικής κινητήριας δύναμης για την έκκριση K^+ . Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της μειωμένης έκφρασης και δραστηριότητας της $Na^+/K^+/ATPάσης$ και μπορεί να διαρκέσει μήνες ή και χρόνια μετά την λύση της απόφραξης⁴⁰. Θεωρείται ότι οφείλεται σε παρατεινόμενο έλλειμα στον αθροιστικό πόρο, όπου η απέκκριση είναι ελαττωμένη.

Οι ξαφνικές μειώσεις του GFR αποτελούν περιοριστικό παράγοντα για την απέκκριση K^+ σε ασθενείς με ONB. Σε ασθενείς με ολιγουρία, η μειωμένη προσφορά αλατιού και νερού στον άπω νεφρώνα, συμβάλλει περαιτέρω στη μειωμένη έκκριση K^+ . Η τοξικότητα της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ONB αναπτύσσεται με μέτριες αυξήσεις στη συγκέντρωση K^+ στο πλάσμα, επειδή η αύξηση είναι γρήγορη. Σε αντίθεση με ό, τι συμβαίνει στη ΧΝΝ, υπάρχει ανεπαρκής χρόνος για την ανάπτυξη

προσαρμοστικών μηχανισμών σε κυτταρικό επίπεδο για τον μετριασμό της τοξικότητας⁴⁹. Η ενδογενής απελευθέρωση του K⁺ στον εξωκυττάριο χώρο λόγω της διάσπασης των ιστών, όπως στην ραβδομύωση ή σε ρυθμίσεις αυξημένου καταβολισμού ή μετατόπισης κυττάρων λόγω οξέωσης, επιδεινώνει περαιτέρω την υπερκαλιαιμία^{5,17,50}.

Τα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν επίσης την απέκκριση καλίου και παρατίθενται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα με τον αντίστοιχο μηχανισμό τους¹⁷.

Κατηγορία	Παράδειγμα	Μηχανισμός
Φάρμακα που περιέχουν κάλιο	Χλωριούχο κάλιο	Αυξημένη πρόσληψη καλίου
B-αναστολείς	Προπανολόλη, μετοπρολόλη, ατενολόλη	Αναστολή απελευθέρωσης ρενίνης
Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ)	Ραμιπρίλη, περινδοπρίλη, λισινοπρίλη	Αναστολή μετατροπής αγγειοτενσίνης I σε II
Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης	Ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη, κανεσαρτάνη	Αναστολή του υποδοχέα της Αγγειοτενσίνης I, απ' την Αγγειοτενσίνη II
Αναστολείς ρενίνης	Αλίσκιρένη	Αναστολή ρενίνης οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή αγγειοτενσίνης II
Ηπαρίνη	Νατριούχος ηπαρίνη	Αναστολή συνθάσης αλδοστερόνης, (ρυθμο-ρυθμιστικό ένζυμο στη σύνθεση αλδοστερόνης)
Ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης	Σπιρονολακτόνη, επλερενόνη	Αναστολή υποδοχέα αλδοστερόνης
Καλιοσυντηρητικά διουρητικά	Αμιλοριδίη, τριαμερένη	Αναστολή καναλιών ENaC στην αυλική επιφάνεια του αθροιστικού πόρου
ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2	Ιβουπροφαίνη	Ελάττωση απέκκρισης καλίου στον αθροιστικό πόρο, μέσω αναστολής των προσταγλανδινών. Αναστολή ρενίνης.
Καρδιακές γλυκοσίδες	Διγοξίνη	Αναστολή Na ⁺ /K ⁺ /ATPάσης
Αναστολείς καλσινευρίνης	Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους	Αναστολή Na ⁺ /K ⁺ /ATPάσης, απαραίτητη στην απέκκριση καλίου στον αθροιστικό πόρο

Πίνακας 2. Φαρμακευτικοί παράγοντες που προκαλούν υπερκαλιαιμία¹⁷

5.2.4 Θεραπεία υπερκαλιαιμίας

Η επιτακτικότητα της θεραπείας της υπερκαλιαιμίας ποικίλει με την παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων, την τιμή του καλίου και την αιτία της υπερκαλιαιμίας. Με βάση τα παραπάνω διακρίνουμε τις εξής περιπτώσεις:

A)Επείγουσα υπερκαλιαιμία: στην κατηγορία αυτή ανήκουν ασθενείς που χρήζουν επείγουσας αντιμετώπισης, με ταχέως δρώσες θεραπείες(π.χ. γλυκονικό ασβέστιο, ινσουλίνη με γλυκόζη) σε συνδυασμό με μέτρα απομάκρυνσης του καλίου από τον οργανισμό(π.χ. αιμοκάθαρση, ρητίνες ή διουρητικά). Τέτοιοι ασθενείς είναι οι κάτωθι:

•**Ασθενείς με κλινικά σημεία και συμπτώματα υπερκαλιαιμίας.** Οι πιο σοβαρές αφορούν τη μυϊκή παράλυση, τις διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας και τις καρδιακές αρρυθμίες συμπεριλαμβανομένης της φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας, του ιδιοκοιλιακού ρυθμού, της κοιλιακής ταχυκαρδίας, της κοιλιακή μαρμαρυγή και της ασυστολίας. Αυτές οι εκδηλώσεις εμφανίζονται για $K^+ \geq 7$ mEq/L σε χρόνια υπερκαλιαιμία ή πιθανόν σε χαμηλότερα επίπεδα καλίου όταν αύξηση στην τιμή του είναι απότομη.

•**Ασθενείς με σοβαρή υπερκαλιαιμία (K^+ ορού >6.5 mEq/L),** ειδικά αν υπάρχει βλάβη ιστού, αιμορραγία πεπτικού ακόμα και χωρίς κλινική συμπτώματα.

•**Μερικοί ασθενείς με μετρίου βαθμού υπερκαλιαιμία (>5.5 mEq/L),** οι οποίοι έχουν σημαντική διαταραχή της νεφρικής δυσλειτουργίας, και συνεχιζόμενη νεφρική βλάβη ιστών (π.χ. ραβδομυόλυση, σύνδρομο λύσης όγκου κ.α.), ή απορρόφηση καλίου (αιμορραγία πεπτικού) ή σοβαρή μεταβολική οξέωση χωρίς χάσμα ανιόντων ή αναπνευστική οξέωση.

B) Ασθενείς που χρήζουν άμεσης θεραπείας(διόρθωση καλίου εντός 6-12ωρών).

Εδώ ανήκουν οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, που προσέρχονται εκτός των προγραμματισμένων ημερών κάθαρσης, ασθενείς με οριακή διούρηση καθώς και υπερκαλιαιμικοί ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να χειρουργηθούν. Μέτρα, όπως η έγχυση διπτανθρακικών ή ορού 5% D/W ή αιμοκάθαρση μπορεί να είναι τα κατάλληλα σε αυτήν την περίπτωση.

Γ) Ασθενείς που μπορεί να μειώσουν αργά το κάλιο. Οι περισσότεροι ασθενείς με

υπερκαλιαιμία έχουν χρόνιες, ήπιες ($\leq 5,5$ mEq / L) ή μέτριες (5,5 έως 6,5 mEq/L) αυξήσεις του καλίου στον ορό λόγω ΧΝΝ ή λόγω χρήσης φαρμάκων που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Αυτοί οι ασθενείς δεν απαιτούν επείγουσα μείωση του καλίου στον ορό και συχνά μπορούν να αντιμετωπιστούν με διατροφική τροποποίηση, χρήση διουρητικών (εάν ενδείκνυται), θεραπεία χρόνιας μεταβολικής οξέωσης ή αναστροφή παραγόντων που μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, υποογκαιμία). Σε ορισμένες περιπτώσεις, φάρμακα που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ μειώνονται ή διακόπτονται και συνταγογραφούνται φάρμακα που αποβάλλουν το κάλιο με γαστρεντερική ανταλλαγή κατιόντων, για χρόνια χρήση.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της επείγουσας υπερκαλιαιμίας

Η θεραπεία της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει συνοπτικά τα εξής⁴⁶:

- Ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου, για σταθεροποίηση του δυναμικού των μεμβρανών.

- Ενδοφλέβια ινσουλίνη (τυπικά μαζί με ενδοφλέβια γλυκόζη για να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία) για να προάγει την είσοδο καλίου στα κύτταρα.
- Θεραπείες για ταχεία απομάκρυνση της περίσσειας καλίου απ' τον οργανισμό (π.χ. διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά διουρητικά εάν η νεφρική λειτουργία δεν είναι σοβαρά επηρεασμένη, ιοντοανταλλακτικές ρητίνες ή αιμοκάθαρση).
- αντιμετώπιση των αναστρέψιμων αιτιών υπερκαλιαιμίας, όπως διόρθωση της υπογκαιμίας, διακοπή φαρμάκων που αυξάνουν το κάλιο του ορού (π.χ. ΜΣΑΦ, αποκλειστές του ΣΡΑΑ).

Παρακολούθηση

Απαιτείται συνεχής καρδιακή παρακολούθηση και ΗΚΓ σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία που απαιτούν άμεση θεραπεία. Το κάλιο του ορού θα πρέπει να μετράται 1-2 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ενώ όσοι ασθενείς λαμβάνουν και ινσουλίνη με ή χωρίς δεξτρόζη θα πρέπει να ελέγχονται ωριαία για την τιμή σακχάρου για 6 ώρες, προκειμένου να προληφθεί η υπογλυκαιμία.

Άμεσα δρώσες θεραπείες αντιμετώπισης υπερκαλιαιμίας

i) Ασβέστιο: η δράση του ενδοφλέβιου χορηγούμενου ασβεστίου ξεκινά εντός λεπτών αλλά με μικρό χρόνο ζωής (30-60 λεπτά). Ως αποτέλεσμα, δεν θα πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία για την υπερκαλιαιμία αλλά θα πρέπει να συνδυάζεται με θεραπείες που οδηγούν σε ενδοκυττάρια μετακίνηση καλίου. Η χορήγηση του

ασβεστίου θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 30-60λεπτά, εάν η επείγουσα υπερκαλιαιμία παραμένει και το ασβέστιο του ορού δεν αυξάνεται και είναι ιδιαίτερα σημαντική η χρήση του σε περίπτωση δακτυλίτιδας. Μπορεί να δοθεί είτε ως γλυκονικό ασβέστιο είτε ως χλωριούχο. Το δεύτερο περιέχει τριπλάσια συγκέντρωση στοιχειακού ασβεστίου συγκριτικά με το γλυκονικό (13.6 έναντι 4.6 mEqσε 10 mL, 10% διαλύματος). Ωστόσο προτιμάται το γλυκονικό επειδή το χλωριούχο προκαλεί τοπικό ερεθισμό στο σημείο της έγχυσης και η πιθανή εξαγγείωση μπορεί να προκαλέσει νέκρωση του ιστού πέριξ. Η συνήθης δόση γλυκονικού ασβεστίου είναι 1000 mg (10 mL, 10% διαλύματος) σε έγχυση 2-3 λεπτών. Η αντίστοιχη δόση του χλωριούχου είναι 500-1000 mg (5 με 10 mL, 10% διαλύματος), επίσης εντός 2-3 λεπτών. Σε περίπτωση ΗΚΓ αλλοιώσεων, οι ανωτέρω δόσεις επαναλαμβάνονται εντός 5 λεπτών. Τέλος, είναι αντένδειξη συγχορήγηση απ' την ίδια φλέβα με διάλυμα διπτανθρακικών, λόγω της καθίζησης ανθρακικού ασβεστίου⁹.

ii) Ινσουλίνη και γλυκόζη: Ένα συνήθως χρησιμοποιούμενο σχήμα συγχορήγησης ινσουλίνης και γλυκόζης είναι 10 έως 20 μονάδες κανονικής ινσουλίνης σε 500 mL 10% δεξτρόζης, χορηγούμενη ενδοφλεβίως για 60 λεπτά. Ένα άλλο σχήμα αποτελείται από bolus ένεση 10 μονάδων κανονικής ινσουλίνης, ακολουθούμενη αμέσως από 50 mL 50% δεξτρόζης (25 g γλυκόζης). Ωστόσο, η υπογλυκαιμία εμφανίζεται μεταξύ 6,1 και 17,5% των ασθενών που έλαβαν ινσουλίνη και γλυκόζη, για την αποφυγή αυτής της επιπλοκής, συνιστάται επόμενη έγχυση 10% δεξτρόζης σε 50 έως 75 mL/hr και στενή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα κάθε ώρα για πέντε έως έξι ώρες. Δεν συνιστάται η χορήγηση γλυκόζης χωρίς ινσουλίνη, καθώς η απελευθέρωση της ενδογενούς ινσουλίνης μπορεί να είναι μεταβλητή και τα επιτευχθέντα επίπεδα ινσουλίνης είναι γενικά χαμηλότερα μόνο με

έγχυση γλυκόζης. Επιπλέον, σε ευαίσθητους ασθενείς (κυρίως διαβητικούς ασθενείς με υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό), η υπέρτονη γλυκόζη, απουσία ινσουλίνης, μπορεί να αυξήσει έντονα τη συγκέντρωση καλίου στον ορό αυξάνοντας την ωσμωτικότητα πλάσματος, η οποία προάγει την κίνηση νερού και καλίου έξω από τα κύτταρα. Η επίδραση της ινσουλίνης ξεκινά σε 10 έως 20 λεπτά, κορυφώνεται στα 30 έως 60 λεπτά και διαρκεί τέσσερις έως έξι ώρες. Σε σχεδόν όλους τους ασθενείς, η συγκέντρωση καλίου στον ορό μειώνεται κατά 0,5 έως 1,2 mEq/L⁹.

Απομάκρυνση καλίου από το σώμα

Οι αποτελεσματικοί τρόποι που περιγράφονται παραπάνω μειώνουν προσωρινά τη συγκέντρωση καλίου στον ορό. Κατά συνέπεια, απαιτείται πρόσθετη θεραπεία για την απομάκρυνση της περίσσειας καλίου από τον οργανισμό, εκτός από ασθενείς που έχουν αναστρέψιμη υπερκαλιαιμία που οφείλεται σε αυξημένη απελευθέρωση καλίου από κύτταρα λόγω, για παράδειγμα, μεταβολικής οξέωσης ή ανεπάρκειας ινσουλίνης και υπεργλυκαιμίας. Οι τρεις διαθέσιμες μέθοδοι για την απομάκρυνση καλίου είναι τα διουρητικά, οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες (π.χ., πατιρομέρη (patiomer), νατριούχο σουλφονικό πολυστυρένιο (Kayexalate) και νατριούχο κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο (sodium zirconium cyclosilicate) που δεσμεύουν το κάλιο έναντι άλλων κατιόντων όπως Na^+ και Ca^{2+} και η αιμοκάθαρση⁴⁰.

Η αιμοκάθαρση ενδείκνυται σε υπερκαλιαιμικούς ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Προτιμάται η αιμοκάθαρση, καθώς ο ρυθμός απομάκρυνσης καλίου είναι πολλές φορές ταχύτερος απ' ό,τι με την περιτοναϊκή κάθαρση. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει 25 έως 50 mEq καλίου ανά ώρα,

με μεταβλητότητα βάσει της αρχικής συγκέντρωσης καλίου στον ορό, του τύπου και της επιφάνειας του χρησιμοποιούμενου διαλύτη, του ρυθμού ροής του αίματος, του ρυθμού ροής του προϊόντος διάλυσης, της διάρκειας της αιμοκάθαρσης, της συγκέντρωσης καλίου της αιμοκάθαρσης και της μυϊκής μάζας του ασθενούς. Η αύξηση της συγκέντρωσης καλίου στον ορό εμφανίζεται μετά από αιμοκάθαρση σε όλους τους ασθενείς, στους οποίους αφαιρείται το κάλιο, καθώς η μείωση του καλίου στον ορό κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης δημιουργεί μια κλίση για την μετακίνηση του από το κύτταρο. Έτσι, η συγκέντρωση καλίου στον ορό συνήθως δεν πρέπει να μετράται αμέσως μετά την ολοκλήρωση της αιμοκάθαρσης, καθώς τα αποτελέσματα είναι πιθανό να είναι παραπλανητικά. Η αναπήδηση (rebound) μετά την αιμοκάθαρση είναι πιο έντονη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε οξεία αιμοκάθαρση για υπερκαλιαιμία λόγω μαζικής απελευθέρωσης καλίου από τραυματισμένα κύτταρα (π.χ. λύση όγκου, ραβδομύλυση) και μετά από τακτική συντήρηση αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με υψηλή συγκέντρωση καλίου στον ορό προ κάθαρσης. Οι ασθενείς που έχουν αυξημένο rebound, μπορεί να απαιτούν καθημερινή αιμοκάθαρση ή συνεχή θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας για να αποφύγουν την υποτροπιάζουσα σοβαρή υπερκαλιαιμία⁴⁰.

Ασθενείς που έχουν μέτρια υπερκαλιαιμία και είτε φυσιολογική νεφρική λειτουργία είτε ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, συνήθως μπορούν να αντιμετωπιστούν χωρίς αιμοκάθαρση. Η θεραπεία τέτοιων ασθενών περιλαμβάνει τυπικά μια ρητίνη ή διουρητικό, εκτός από την αντιστροφή της αιτίας της υπερκαλιαιμίας. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να διορθωθεί σε αυτούς τους ασθενείς σε διάστημα ημερών έως εβδομάδων, ανάλογα με την κλινική περίπτωση. Το κάλιο στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται σε ισοδύναμο χρονικό διάστημα, ώστε να

παρακολουθείται η ανταπόκριση στη θεραπεία και να ανιχνεύεται πιθανή ιατρογενής υποκαλιαιμία.

Ιοντοανταλλακτικές ρητίνες

Το patiomer και το sodium zirconium cyclosilicate είναι δύο νέες ρητίνες, μη απορροφήσιμες που ανταλλάσσουν ασβέστιο ή νάτριο και υδρογόνο, αντίστοιχα, αν και δεν είναι ακόμα διαθέσιμες στην ελληνική αγορά. Εναλλακτικά, χρησιμοποιούμε σουλφονικό πολυστυρένιο το οποίο ωστόσο έχει ορισμένους περιορισμούς. Δεν πρέπει να χορηγείται, με ή χωρίς σορβιτόλη, στους ακόλουθους ασθενείς, επειδή ενδέχεται να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εντερικής νέκρωσης⁹:

1. Μετεγχειρητικοί ασθενείς
2. Ασθενείς με ειλεό ή που λαμβάνουν οπιούχα
3. Ασθενείς με απόφραξη λεπτού ή παχέος εντέρου
4. Ασθενείς με υποκείμενη νόσο του εντέρου, π.χ. ελκώδης κολίτιδα ή Clostridium difficile κολίτιδα

Άλλες θεραπείες

Βήτα-2-αδρενεργικοί αγωνιστές. Όπως και η ινσουλίνη, οι β-2-αδρενεργικοί αγωνιστές οδηγούν το κάλιο στα κύτταρα αυξάνοντας τη δραστηριότητα της αντλίας $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPάση}$ στον σκελετικό μυ. Οι βήτα-2-αδρενεργικοί υποδοχείς στον σκελετικό μυ ενεργοποιούν επίσης τον εσωτερικά κατευθυνόμενο NK2C1 συμμεταφορέα, ο

ο οποίος μπορεί να αντιπροσωπεύει το ένα τρίτο της απόκρισης πρόσληψης στις κατεχολαμίνες. Οι β-2-αδρενεργικοί αγωνιστές μπορούν να είναι αποτελεσματικοί στην οξεία θεραπεία της υπερκαλιαιμίας, μειώνοντας τη συγκέντρωση καλίου στον ορό κατά 0,5 έως 1,5 mEq/L. Η αλβουτερόλη, η οποία είναι σχετικά επιλεκτική για τους βήτα-2-αδρενεργικούς υποδοχείς, μπορεί να χορηγηθεί από 10 έως 20 mg σε 4 mL αλατούχου διαλύματος με νεφελοποίηση σε διάστημα 10 λεπτών (δηλαδή 4 έως 8 φορές τη δόση που χρησιμοποιείται για τη βρογχοδιαστολή). Η μέγιστη επίδραση παρατηρείται εντός 30 λεπτών με ενδοφλέβια έγχυση και στα 90 λεπτά με νεφελοποίηση. Οι πιθανές παρενέργειες των β-2 αγωνιστών περιλαμβάνουν ήπια ταχυκαρδία και την πιθανή πρόκληση στηθάγχης σε ευαίσθητα άτομα. Έτσι, αυτοί οι παράγοντες πρέπει πιθανώς να αποφεύγονται σε ασθενείς με ενεργή στεφανιαία νόσο⁴⁶.

Διττανθρακικό νάτριο: Το διττανθρακικό νάτριο έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα στη μείωση του καλίου στον ορό στην οξεία ρύθμιση, ακόμη και σε ασθενείς με μεταβολική οξέωση. Επομένως, δεν χρησιμοποιούμε τη θεραπεία με διττανθρακικό άλας ως τη μόνη θεραπεία στην οξεία αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας. Η αύξηση του συστηματικού pH με διττανθρακικά οδηγεί σε απελευθέρωση ιόντων υδρογόνου από τα κύτταρα ως μέρος της ρυθμιστικής αντίδρασης. Αυτή η αλλαγή συνοδεύεται από μετακίνηση του καλίου προς τα κύτταρα για να διατηρηθεί η ηλεκτρο-ουδετερότητα. Η παρατεταμένη θεραπεία φαίνεται να είναι ευεργετική σε ασθενείς με μεταβολική οξέωση. Επιπρόσθετα, η οξεία ή χρόνια θεραπεία με αλκάλια μπορεί να δικαιολογηθεί για τη θεραπεία της οξυαιμίας, ανεξάρτητης από την υπερκαλιαιμία. Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχει

πιθανός κίνδυνος οι πολλαπλές δόσεις μπορεί να οδηγήσουν σε υπερνατριαιμία αλλά και σε υπερφόρτωση όγκου⁴⁶.

6. Υπερκαλιαιμία στην ΧΝΝ

Η υπερκαλιαιμία είναι ασυνήθης στους ασθενείς με ΧΝΝ έως ότου ο GFR μειωθεί κάτω από 15-20 mL/min⁵¹. Η ικανότητα του νεφρού να διατηρεί μια σχετικά φυσιολογική συγκέντρωση καλίου στο πλάσμα, παρά την εντυπωσιακή έκπτωση νεφρικής μάζας, οφείλεται σε έναν προσαρμοστικό επιταχυνόμενο ρυθμό απέκκρισης K⁺ των εναπομεινάντων νεφρώνων. Αυτή η προσαρμοστικότητα πιστεύεται ότι είναι ανάλογη αυτής που συμβαίνει σε υγιείς ασθενείς που υπόκεινται σε μεγάλη διαιτητική πρόσληψη K⁺⁵⁰. Σε πειραματικά μοντέλα, το μακροχρόνια προσλαμβανόμενο φορτίο καλίου, οδηγούσε σε ενίσχυση της απεκκριτικής ικανότητας του άπω νεφρώνα με αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια καλίου ανεξαρτήτως της συγκέντρωσής του στο πλάσμα. Αυτό επιτυγχάνεται με κυτταρική υπερτροφία, αύξηση της μιτοχονδριακής πυκνότητας και πολλαπλασιασμό της πλαγιοβασικής μεμβράνης των κυττάρων του άπω νεφρώνα και των θεμέλιων κυττάρων του αθροιστικού πόρου αλλά και ενίσχυση της δραστηριότητας της Na⁺/K⁺/ATPάσης. Η ροή υπερδιηθήματος και η προσφορά Na⁺ στη ΧΝΝ αυξάνονται στον άπω νεφρώνα των εναπομεινάντων νεφρώνων⁵⁰. Παρόμοιος μηχανισμός έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως διουρητικά της αγκύλης με αποτέλεσμα να εμφανίζεται αντίσταση, γνωστό και ως φαινόμενο “φρεναρίσματος” (braking phenomenon), υπερτροφία δηλαδή του άπω νεφρώνα και χορήγηση και δεύτερου διουρητικού (πχ θειαζίδη) προκειμένου αυτό να υπερνικηθεί⁵².

Η γαστρεντερική απέκκριση K⁺ παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του συνολικής ποσότητας K⁺ στον οργανισμό με την εξέλιξη της ΧΝΝ. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, περίπου 80-100 mEq K⁺ απομακρύνονται σε κάθε συνεδρία (έως 300 mEq/βδομάδα), ενώ η διαιτητική πρόσληψη είναι συνήθως 400-

500 mEq/βδομάδα^{50,53}. Μια προσαρμοστική αύξηση της γαστρεντερικής απέκκρισης K^+ , κυρίως του κόλου, επιτρέπει τη σταθεροποίηση της ποσότητας K^+ στο σώμα⁵³. Η προσαρμογή αυτή περιλαμβάνει πρόσληψη K^+ απ' την πλαγιοβασική μεμβράνη, ακολουθούμενη από απέκκρισή του στον αυλό μέσω του καναλιού $K_{Ca}1.1$ (large-conductance Ca^{2+} -activated BK channel), το οποίο ενισχύεται απ' την αλδοστερόνη αλλά και άλλους μεσολαβητές. Η μειωμένη εντερική απέκκριση εξηγεί την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας σε ανεφρικούς ασθενείς, ύστερα απ' τη χορήγηση αναστολέων του συστήματος PAA⁵³.

Παρά τις προσαρμογές που συμβαίνουν στο νεφρό και στο γαστρεντερικό, οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν μειωμένη δυνατότητα να αυξήσουν περαιτέρω την απέκκριση K^+ όταν υπάρχει εξωγενές φορτίο καλίου, με αποτέλεσμα να προκαλείται υπερκαλιαιμία ακόμα και σε ηπίου βαθμού αυξημένη πρόσληψη K^+ . Όταν ο GFR μειώνεται σε λιγότερο από 15-20 mL/min, η σταθερή κατάσταση (steady-state) της συγκέντρωσης καλίου στο πλάσμα αυξάνεται απότομα με κάθε σταδιακή μείωση του GFR. Η ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας όταν ο GFR είναι πολύ λιγότερο επηρεασμένος, υποδηλώνει την έκθεση σε επιπρόσθετους παράγοντες που μειώνουν την απέκκριση K^+ , όπως μειωμένη προσφορά Na^+ στον άπω νεφρώνα (όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια ή την οξεία σπειραματονεφρίτιδα), διαταραχές στην αλατοκορτικοειδική δραστηριότητα ή παθολογικός αθροιστικός πόρος.

Παθήσεις ή και φάρμακα μπορούν να διακόπτουν το σύστημα PAA και να οδηγούν σε ανεπαρκή αλατοκορτικοειδική δραστηριότητα. Μια κοινή αιτία υπερκαλιαιμίας με μόνο μικρή μείωση στο GFR και φυσιολογική πρόσληψη K^+ είναι ο υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, σύνδρομο που εμφανίζεται συχνά στη διαβητική νεφροπάθεια και στη διάμεση νεφρική νόσο.

Σε ασθενείς με νεφρίτιδα του Λύκου, αποφρακτική ουροπάθεια ή δρεπανοκυτταρική αναιμία, η σωληναριακή βλάβη συχνά συμβαίνει στο εγγύς τμήμα του άπω νεφρώνα και συμμετέχει στην ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας με μικρές μειώσεις στο GFR και φυσιολογικά επίπεδα αλδοστερόνης. Η μειωμένη έκκριση ρενίνης προκαλεί υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό συχνά συνυπάρχει στις ανωτέρω καταστάσεις⁵⁰.

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά μειώνουν την καλιοαπεκκριτική ικανότητα του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου. Η αμιλορίδη και η τριαμερένη μπλοκάρουν την επαναρρόφηση Na^+ μέσω των καναλιών ENaC, καθιστώντας τον αυλό λιγότερο ηλεκτροαρνητικό, μειώνοντας έτσι την κινητήρια δύναμη για απέκκριση K^+ . Η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών. Αρκετά αντισυλληπτικά περιέχουν δοσπιρενόνη, ένα προγεστανοειδές με ήπιες αντι-αλατοκορτικοειδικές δράσεις και αντιαδρογονικές ιδιότητες, γι' αυτό θα πρέπει να ελέγχεται η συγκέντρωση K^+ στον ορό όταν συγχωρηγούνται μαζί με άλλους παράγοντες που εμπλέκονται με το ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ⁹.

7. Μεταμόσχευση νεφρού και πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης υπερκαλιαιμίας

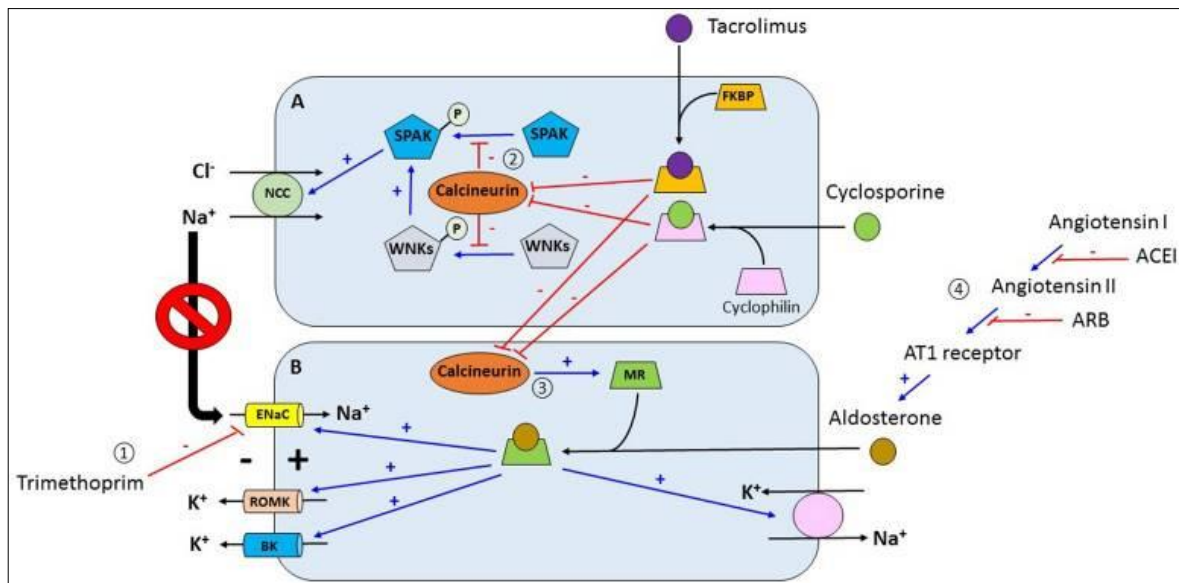
Η υπερκαλιαιμία είναι μια συχνή διαταραχή της μεταμόσχευσης νεφρού, με αναφερόμενη επίπτωση 25 -44%, σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων που λαμβάνουν αναστολείς καλσινευρίνης (CNIs)^{54,55}. Οι αναστολείς καλσινευρίνης είναι ανοσοκατασταλτικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως τόσο στην πρόληψη των επεισοδίων απόρριψης του μεταμοσχευμένου νεφρού όσο και στη θεραπεία αυτοάνοσων παθήσεων. Στις βασικές τους επιπλοκές ανήκουν η υπέρταση και η δυσλειτουργία των νεφρικών σωληναρίων, με εκδηλώσεις υπερκαλιαιμίας, ασβεστιουρίας και οξέωσης⁵⁶. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ομοιάζουν με την οικογενή υπερκαλιαιμική υπέρταση, γνωστή και ως σύνδρομο Gordon, μια γενετική νόσο που χαρακτηρίζεται από υπερδραστηριότητα του συμμεταφορέα Na^+/Cl^- και προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τις WNK κινάσες⁵⁷.

Η καλσινευρίνη φυσιολογικά μειώνει την δραστηριότητα του NCC στο DCT1 μέσω αποφωσφορυλίωσης, έτσι η αναστολή της οδηγεί σε φωσφορυλίωση και άρα ενεργοποίηση του συμμεταφορέα Na^+/Cl^- . Το επαναρροφούμενο NaCl στη συνέχεια προκαλεί υπέρταση και έκπτυξη του όγκου. Ως αποτέλεσμα καταστέλλονται τα επίπεδα της κυκλοφορούσας ρενίνης και αλδοστερόνης, μειώνεται η προσφορά Na^+ στον αλδοστερονο-ευαίσθητο άπω νεφρώνα και συνεπώς ελαττώνεται η απέκκριση K^+ ⁵⁰. Όπως διαπιστώνεται από πειραματικά μοντέλα, η υδροχλωροθειαζίδη, ένας αναστολέας του NCC, αναστρέφει την προκαλούμενη από CNIs υπέρταση. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και στον άνθρωπο, αποδεικνύοντας ότι οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων υπό τακρόλιμους είχαν μεγαλύτερη κλασματική απέκκριση

χλωρίου ως απάντηση στην βενδροφλουμεθειαζίδη, συγκριτικά με κείνους που δεν λάμβαναν τακρόλιμους⁵⁷.

Η εικόνα 8 απεικονίζει τους συνηθέστερους μηχανισμούς πρόκλησης υπερκαλιαιμίας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο είναι η κύρια αιτία για την εμφάνιση υψηλών τιμών K^+ σε λήπτες με καλώς λειτουργόν μόσχευμα. Η χρήση της τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης(TMP/SMX), στις συνήθεις δόσεις συνεισφέρει στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας μέσω αναστολής των $ENaC$ ⁵⁸ αλλά η επίπτωση είναι χαμηλή, ειδικά όταν το σκεύασμα περιλαμβάνει χορήγηση για προφύλαξη από πνευμονοκύστη ή λοιμώξεων ουροποιητικού. Η χρήση πενταμιδίνης μπορεί επίσης να προκαλέσει υπερκαλιαιμία με παρόμοιο μηχανισμό⁵⁹. Η χρήση αναστολέων συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων σε παραλήπτες νεφρικού μοσχεύματος, αλλά ο κίνδυνος απειλητικής για τη ζωή υπερκαλιαιμίας είναι επίσης διπλάσιος σε σύγκριση με τους λήπτες που δεν χρησιμοποιούν τα φάρμακα αυτά⁶⁰. Οι αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs) όπως η τακρόλιμους και η κυκλοσπορίνη θεωρούνται οι κύριοι παράγοντες στην ανάπτυξη της υπερκαλιαιμίας στους μεταμοσχευμένους. Οι Derpe και Heering έδειξαν ότι οι CNIs αναστέλλουν τη μεταγραφική δραστηριότητα του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, προκαλώντας μείωση της έκφρασης του, με αποτέλεσμα ανοχή στην αλδοστερόνη^{61,62}. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς υπό CNIs ενδέχεται να εμφανίζουν σημεία υποαλδοστερονισμού παρά τα φυσιολογικά επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα. Ο Hoorn EJ και οι συνεργάτες υποστήριξαν ένα νέο μηχανισμό ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας σε λήπτες μοσχευμάτων νεφρού, αποδεικνύοντας ότι το τακρόλιμους ενεργοποιεί τον ευαίσθητο στη θειαζίδη μεταφορέα NCC στο DCT που οδηγεί σε υπερκαλιαιμία και υπέρταση παρόμοια με αυτή που εμφανίζεται στο σύνδρομο

Gordon⁵⁷. Επιπλέον, φαίνεται ότι το τακρόλιμους προκαλεί αυτό το αποτέλεσμα κυρίως αναστέλλοντας άμεσα την καλσινευρίνη στα κύτταρα DCT. Εάν αυτή η ιδέα επικυρωθεί περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες, τα θειαζιδικά διουρητικά ίσως αποτελέσουν μια πιο ελκυστική και στοχευμένη επιλογή για υπερκαλιαιμία σ αυτούς του ασθενείς^{17,50}.



Εικόνα 8. (1)Η τριμεθοπρίμη αναστέλλει τα ENaC στο άπω νεφρώνα και στο αθροιστικό πόρο.(2)Το τακρόλιμους και η κυκλοσπορίνη συνδέονται στο FKBPκαι στην κυκλοφιλλίνη αντίστοιχα, δημιουργώντας σύμπλοκα. Αυτά τα σύμπλοκα αναστέλλουν την καλσινευρίνη που είναι μια φωσφατάση. (3)ενεργοποίηση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών(MR) απ' την αλδοστερόνη αυξάνει την δραστηριότητα των πρωτεϊνών που σχετίζονται με την απέκκριση καλίου στον άπω νεφρώνα , συμπεριλαμβανομένων των καναλιών ENaC, ROMK, BK, και της αντλίας Na⁺/K⁺/ATPάσης. Επιπλέον, η καλσινευρίνη αυξάνει την έκφραση του MR. **(A)** Άπω εσπειραμένο σωληναριακό κύτταρο. **(B)** Θεμέλιο κύτταρο του αθροιστικού πόρου.⁶³

8. Πόσο μελετημένη είναι η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας στη μεταμόσχευση?

Όπως αναφέρθηκε, η υπερκαλιαιμία είναι μία απ' τις πιο συχνές ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην κλινική πράξη. Η σοβαρού βαθμού υπερκαλιαιμία είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή διαταραχή, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ανωμαλίες της καρδιακής αγωγιμότητας, με αποτέλεσμα αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο^{64,65}. Αν και είναι σχετικά σπάνια στο γενικό πληθυσμό, είναι μια βασική επιπλοκή τόσο της οξείας νεφρικής βλάβης, όσο και της χρόνιας ειδικά όταν ο eGFR είναι $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ^{51,66,67}. Παρά το ότι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είναι per se αιτία της αύξησης του καλίου, επιδεινώνεται ακόμα περισσότερο από επιπρόσθετους παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, η βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, και η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη καλίου, αλλά κυρίως απ' την χρήση φαρμάκων που αυξάνουν το κάλιο του ορού: αυτά περιλαμβάνουν κυρίως τους αναστολείς του ΣΡΑΑ και τους β-αναστολείς οι οποίοι είναι ουσιαστικοί στην θεραπεία των διάφορων συννοσηροτήτων, όπως υπέρταση, πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια^{49,68-70}. Πολλαπλές σειρές μελετών αναφέρουν ότι η υπερκαλιαιμία είναι βασικός παράγοντας που οδηγεί σε μείωση της δόσης των αναστολέων του ΣΡΑΑ και των β-αναστολέων στην κλινική πρακτική⁷¹ ως αποτέλεσμα, τα τελευταία χρόνια δύο νέοι παράγοντες μείωσης του καλίου φαίνεται να ελαττώνουν αποτελεσματικά και με ασφάλεια τα επίπεδα καλίου, και αναμένεται να επιτρέψουν την καταλληλότερη χρήση των καρδιαγγειακών φαρμάκων⁷².

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η θεραπεία εκλογής για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ), καθώς σχετίζεται με τουλάχιστον 2 φορές υψηλότερο προσδόκιμο ζωής και βελτιωμένη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τις μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης. Παρά τη σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, η συντριπτική πλειονότητα των μεταμοσχευμένων ασθενών δεν ανακτούν φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Επιπλέον, εξακολουθούν να έχουν μεγαλύτερο φορτίο συν-νοσηρότητας και υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό^{73,74}. Παράγοντες όπως ο μετα-μεταμοσχευτικός σακχαρώδης διαβήτης (Post Transplant Diabetes Mellitus), η αυξημένη όρεξη που οδηγεί σε υψηλή πρόσληψη καλίου και η ανάγκη για χρήση καρδιοπροστατευτικών φαρμάκων όπως αναστολείς μετατροπής ενζύμου αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, οι β-αποκλειστές και οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών, σε συνδυασμό με τη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους είναι όλοι οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ομοιόσταση του καλίου και στους λήπτες μοσχευμάτων νεφρού^{75,63}.

Παρά το γεγονός ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μοιράζονται πολλούς απ' τους παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας με τους μη-αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΝ, οι μελέτες που διερευνούν την επίδραση της υπερκαλιαιμίας σε μεταμοσχευμένους είναι λιγοστές και με μικρό αριθμό ασθενών, ενώ σχετικά μεγάλες μελέτες έχουν διεξαχθεί προκειμένου ν' απαντήσουν σε συγκεκριμένα ερωτήματα. Για παράδειγμα, μία αναδρομική μελέτη αξιολόγησε τη σχέση ανάμεσα στη χρήση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους με την υπονατρία και υπερκαλιαιμία σε 125 λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού⁷⁶, μια cross-sectional μελέτη αξιολόγησε τον επιπολασμό και τα αίτια της νεφρικής σωληναριακής οξέωσης στην

όψιμη μεταμοσχευτική περίοδο⁷⁷, ενώ η μεγαλύτερη μελέτη ασχολήθηκε με τις επιπτώσεις των αΜΕΑ και των ανταγωνιστών ΑΤΙΙ στην υπερκαλιαιμία⁷⁸. Σκοπός λοιπόν της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογηθεί cross-sectional ο επιπολασμός και οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου υπερκαλιαιμίας ανάμεσα σε μια πληθώρα παραμέτρων όπως δημογραφικοί, εργαστηριακοί, κλινικοί, σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που παρακολουθούνται στα εξωτερικά ιατρεία ενός τριτοβάθμιου πανεπιστημιακού νοσοκομείου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Υλικό και μέθοδοι

Πρόκειται για μια εγκάρσια συγχρονική μελέτη (cross-sectional study) σε σταθερούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι παρακολουθούνται τακτικά στο εξωτερικό ιατρείο μεταμόσχευσης της Νεφρολογικής Κλινικής και Μεταμόσχευσης Νεφρού, του Γενικού νοσοκομείου Λαϊκό, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Πρόκειται για το μεγαλύτερο μεταμοσχευτικό κέντρο στην Ελλάδα, όπου διενεργούνται 80-90 μεταμοσχεύσεις ετησίως και εξυπηρετεί συνολικά έναν πληθυσμό 1500 μεταμοσχευμένων νεφρού.

Οι λήπτες των νεφρικών μοσχευμάτων παρακολουθούνται τακτικά στα εξωτερικά ιατρεία σε μεσοδιαστήματα που κυμαίνονται από 1 βδομάδα έως 6 μήνες. Σε κάθε επίσκεψη, λαμβάνεται ένας πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου του καλίου, καθώς και των επιπέδων της ανοσοκαταστολής. Ομοίως σε κάθε επίσκεψη, καταγράφονται στο φάκελο κάθε ασθενούς όλα τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ,αλλά και η λοιπή φαρμακευτική αγωγή, το βάρος και η πίεση.

Για τους σκοπούς αυτής της μελέτης, συλλέξαμε δεδομένα ,εντός ενός μονού χρονικού σημείου (δηλαδή, κατά την πρώτη προγραμματισμένη επίσκεψη κατά τη διάρκεια μιας προκαθορισμένης περιόδου 6 μηνών, από την 1^η Σεπτεμβρίου 2019 έως την 31^η Μαρτίου 2020), όλων των κλινικά σταθερών ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού, που προσέρχονται τακτικά στην κλινική μεταμοσχεύσεων των εξωτερικών ιατρείων, και έχουν ολοκληρώσει τουλάχιστον ένα χρόνο από τη χειρουργική επέμβαση, ενώ ταυτόχρονα φέρουν πλήρεις πληροφορίες για τις κύριες μεταβλητές

που μας ενδιέφερε να μελετήσουμε. Το πρωτόκολλο μελέτης εγκρίθηκε από τον υπεύθυνο Προστασίας Δεδομένων του ΓΝΑ Λαϊκό (αριθμός. πρωτοκόλλου 105/18-01-2021).

1.1 Συλλογή Δεδομένων

Όλα τα δεδομένα της μελέτης για κάθε άτομο καταγράφηκαν, κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης επίσκεψης, σε σχετικά διαγράμματα και μεταφέρθηκαν σε ένα ειδικά διαμορφωμένο ηλεκτρονικό φύλλο συλλογής δεδομένων. Συλλέξαμε δεδομένα ελέγχου ρουτίνας σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης, καθώς και ηλικία κατά την ημερομηνία της εξέτασης, ύψος και βάρος για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)), την αιτία ΧΝΝ, τον χρόνο παραμονής σε αιμοκάθαρση προ μεταμόσχευσης, τις συννοσηρότητες (υπέρταση, διαβήτης, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική νόσος, ΧΑΠ, περιφερική αρτηριακή νόσος) και τις συνήθεις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους (κάλιο, νάτριο, ουρία, κρεατινίνη κ.λπ.) για κάθε συμμετέχοντα. Καταγράψαμε επίσης πληροφορίες που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση νεφρού, όπως ασυμβατότητα ABO μεταξύ δότη και λήπτη, ευαισθητοποίηση HLA, ηλικία δότη, διαφορά ηλικίας μεταξύ δότη και λήπτη, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση (PTDM), είδος μεταμόσχευσης (πτωματική ή ζώσα), επίπεδα αναστολέων καλσινευρίνης (CNIs) και επίπεδα mTOR αναστολέων (mammalian target of rapamycin inhibitors). Καταγράψαμε τα τρέχοντα ανοσοκατασταλτικά σχήματα που αποτελούνται από CNIs (τακρόλιμους και λιγότερο συχνά κυκλοσπορίνη), αντιμεταβολίτες, mTORis και κορτικοστεροειδή. Επιπλέον, συλλέξαμε πληροφορίες σχετικά με τα συγχορηγούμενα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που παρεμβαίνουν στη ρύθμιση του καλίου, όπως αΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ATII, αναστολείς

ρενίνης, αναστολείς αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη και επλερενόνη), β-αποκλειστές, θειαζιδικά διουρητικά, διουρητικά της αγκύλης, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή αναστολείς κυκλοοξυγενάσης, από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες και ινσουλίνη, ηπαρίνη, τριμεθοπρίμη, διγοξίνη, ιοντοανταλλακτικές ρητίνες και διπτανθρακικά.

1.2 Ορισμοί

Για λόγους που σχετίζονται με την κοινή κλινική πρακτική και σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, η υπερκαλιαιμία ταξινομήθηκε ως εξής: επίπεδα καλίου στον ορό >5 mEq/L και περαιτέρω ως κάλιο στον ορό >5 mEq/L με ταυτόχρονη χρήση σουλφονικού πολυστυρένιου ή κάλιο $\geq 5,2$ mEq/L ή κάλιο $\geq 5,5$ mEq/L. Η υποκαλιαιμία ορίστηκε ως κάλιο στον ορό $<3,5$ mEq/L. Εκτός από το παραπάνω όριο υπερκαλιαιμίας, εξετάσαμε το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα καλίου στον ορό $<3,5$, $\geq 3,5$ - ≤ 5 , >5 - $<5,5$ και $\geq 5,5$ mEq/L. Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) υπολογίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης CKD-EPI⁷⁹.

2. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το Statistical Package for Social Sciences 23 (SPSS Inc, Chicago, IL). Η κανονικότητα κατανομής, για ποσοτικές μεταβλητές, εξετάστηκε χρησιμοποιώντας το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν, ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (mean \pm SD) ή διάμεση τιμή (interquartile range, ενδοτεταρτημοριακό εύρος), σύμφωνα με την κανονικότητα της κατανομής· οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Οι συγκρίσεις για ποσοτικές παραμέτρους πραγματοποιήθηκαν με το Student t-test ή το τεστ Mann-Whitney, ενώ για ποιοτικές παραμέτρους

χρησιμοποιήθηκε το chi-square ή το Fisher's exact test. Επιπλέον διεξήχθη μονοπαραγοντική ανάλυση και πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση των διαφόρων παραμέτρων, που πιθανώς παρεμβαίνουν στην ομοίωση του καλίου, έχοντας ως όριο για τον ορισμό της υπερκαλιαιμίας $K^+ > 5$ mEq/L. Οι μεταβλητές δοκιμάστηκαν για αλληλεπιδράσεις και συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών, εάν $p < 0,2$ σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Οι λόγοι αποδόσεων (Odds ratio, OR) αναφέρονται με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CIs).

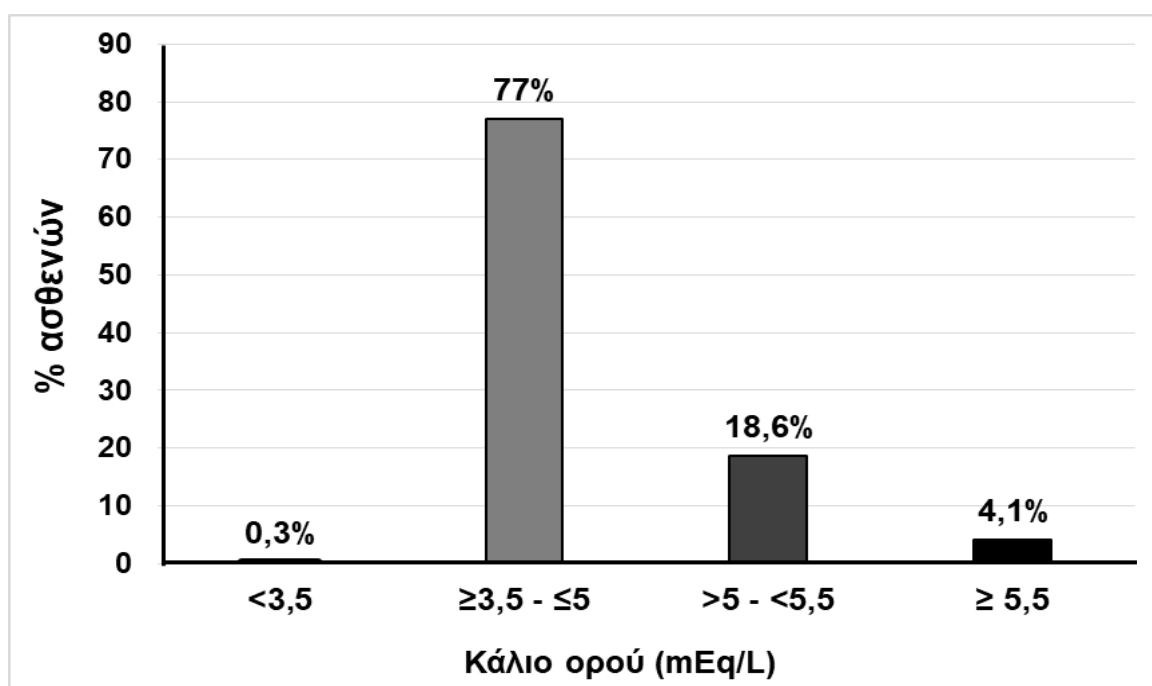
3. Αποτελέσματα

3.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Από τους συνολικά 668 ασθενείς που είχαν προγραμματισμένη επίσκεψη, κατά τη διάρκεια της προκαθορισμένης περιόδου, 58 ασθενείς αποκλείστηκαν καθώς είχαν παρακολουθηθεί για λιγότερο από ένα έτος από τη μεταμόσχευση. Άλλοι 23 ασθενείς αποκλείστηκαν καθώς χάθηκαν κατά την παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία, ενώ 3 ακόμη ασθενείς εντάχθηκαν εκ νέου σε αιμοκάθαρση και 2 άλλοι ασθενείς απεβίωσαν πριν από την επίσκεψή τους στα ιατρεία. Έτσι, ο τελικός πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 582 ασθενείς, οι κλινικοί και δημογραφικοί χαρακτήρες των οποίων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Από τη συνολική κοορτή, 369 ασθενείς ήταν άνδρες (63,4%), η μέση ηλικία ήταν $52,4 \pm 13,5$ έτη, ο μέσος eGFR $55,8 \pm 20,1$ ml/min/1,73m² και το χρονικό διάστημα υπό αιμοκάθαρση, πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού, ήταν $4,7 \pm 4,1$ έτη αντίστοιχα.

3.2 Επιπολασμός υπερκαλιαιμίας

Η μέση τιμή των επιπέδων καλίου στην ομάδα ασθενών μας, ήταν $4,63 \pm 0,48$ mEq/L. Ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας στο συνολικό πληθυσμό, που ορίστηκε ως κάλιο στον ορό >5 meq/L, ήταν 22,7% (132 στους συνολικά 582 ασθενείς). Μόνο 4 ασθενείς έλαβαν σουλφονικό πολυστυρένιο, όλοι οι οποίοι είχαν κάλιο ορού >5 meq/L. Έτσι, ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας, που ορίζεται ως κάλιο >5 με ταυτόχρονη χρήση σουλφονικού πολυστυρένιου, ήταν και πάλι 22,7%. Ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας που ορίστηκε ως κάλιο $\geq 5,2$ και $\geq 5,5$ ήταν 14,4% (84 ασθενείς) και 4,1% (24 ασθενείς) αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα καλίου στον ορό ≥ 6 meq/L. Η κατανομή των επιπέδων καλίου στον ορό στον πληθυσμό που μελετήθηκε φαίνεται στο γράφημα 1. Συνολικά μόνο 2 ασθενείς (0,3%) είχαν επίπεδα καλίου $<3,5$ meq/L. Ένα άλλο 77% είχε φυσιολογικά επίπεδα καλίου ($\geq 3,5$ - ≤ 5 meq/L), ενώ το 18,6% και 4,1%, είχε επίπεδα καλίου στον ορό >5 - $<5,5$ meq/L και $\geq 5,5$ meq/L, αντίστοιχα.



Γράφημα 1. Κατανομή του καλίου του ορού στον υπό μελέτη πληθυσμό.

3.3 Παράγοντες σχετιζόμενοι με υπερκαλιαιμία

Στις μονοπαραγοντικές συγκρίσεις (Πίνακας 3), τα άτομα με κάλιο ορού >5mEq/L ήταν πιο συχνά άνδρες, σε σύγκριση με εκείνα με κάλιο ≤5 mEq/L (77,2% έναντι 60,7% $p=0,011$). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με την ηλικία, τον ΔΜΣ, τα έτη υπό αιμοκάθαρση, το φορτίο συν-νοσηρότητας και την κύρια αιτία νεφρικής νόσου. Τα επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΒΡ ήταν επίσης συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων. Ωστόσο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, παρατηρήθηκαν ορισμένες διαφορές μεταξύ ομάδων σε συνήθεις βιοχημικές παραμέτρους, με τους ασθενείς, με υψηλό κάλιο, να έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού και χαμηλότερο eGFR ($48,3 \pm 18,1$ έναντι $58,0 \pm 20,1$, $p<0,001$) από άτομα με φυσιολογικό κάλιο. Επιπλέον, υπήρχαν λεπτές αλλά σημαντικές διαφορές στην τιμή του νατρίου, του φωσφόρου και της γλυκόζης στον ορό ($101,6 \pm 22,5$ έναντι $98,8 \pm 21,1$, $p<0,001$).

Πίνακας 3. Δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού μελέτης σε ασθενείς με ή χωρίς αυξημένες τιμές καλίου.

	Σύνολο	Κάλιο≤5.0 meq/L	Κάλιο>5.0 meq/L	P*
N	582	450 (77.3%)	132 (22.7%)	-
Ηλικία(έτη)	52.4±13.5	52.5±13.5	51.9±13.6	0.669
Άρρεν φύλο (ν,%)	369(63.4%)	273 (60.7%)	96 (72.7%)	0.011
Ύψος (m)	1.69±0.11	1.69±0.11	1.70±0.12	0.602
Βάρος (kg)	73.4±15.1	73.4±15.2	73.2±15.0	0.894
ΔΜΣ (kg/m²)	25.4±3.7	25.4±3.9	25.1±3.2	0.424
Έτη σε αιμοκάθαρση	4.7±4.1	4.7±4.1	4.9±4.2	0.638
Πρωτοπαθής αιτία ΧΝΝ(ν,%)				
Σπειραματικές νόσοι (ν,%)	170 (29.2%)	134 (29.8%)	36 (27.3%)	0.770

Σακχ. Διαβήτης (ν,%)	19 (3.3%)	13 (2.9%)	6 (4.5%)	
Αρτηριακή Υπέρταση(ν,%)	40 (6.9%)	30 (6.7%)	10 (7.6%)	
Κληρονομικές παθήσεις(ν,%)	138 (23.7%)	112 (24.9%)	26 (19.7%)	
Αποφρακτική ουροπάθεια(ν,%)	52 (8.9%)	40 (8.9%)	12 (9.1%)	
Άλλα	21 (3.6%)	16 (3.6%)	5 (3.8%)	
Άγνωστη(ν,%)	142 (24.4%)	105 (23.3%)	37 (28.0%)	
Συν-νοσηρότητες[ν (%)]				
Αρτηριακή Υπέρταση(ν,%)	362 (62.2%)	280 (62.2%)	82 (62.1%)	0.983
Σακχ. Διαβήτης(ν,%)	13 (2.2%)	8 (1.8%)	5 (3.8%)	0.183
Δυσλιπιδαιμία (ν, %)	128 (22.0%)	99 (22.0%)	29 (22.0%)	0.994
ΣΝ(ν, %)	43 (7.4%)	36 (8.0%)	7 (5.3%)	0.298
ΑΕΕ(ν, %)	11 (1.9%)	9 (2.0%)	2 (1.5%)	0.719
Καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό ΚΕ(ν,%)	12 (2.1%)	7 (1.6%)	5 (3.8%)	0.155
ΧΑΠ(ν,%)	12 (2.1%)	8 (1.8%)	4 (3.0%)	0.483
Περιφερική αγγειακή νόσος(ν,%)	11 (1.9%)	8 (1.8%)	3 (2.3%)	0.719
ΣΑΠ στο ιατρείο(mmHg)	125.0±13.1	124.9±13.3	125.5±12.4	0.604
ΔΑΠ στο ιατρείο(mmHg)	76.6±7.0	76.5±6.9	76.7±7.2	0.726
WBC (κύτ/ml)	7520 [3023]	7460 [3065]	7585 [2790]	0.797
PLT (κύτ/ml)	221,000 [76,500]	221,000 [75,250]	219,000 [79,500]	0.719
Hb (gr/dl)	13.0±1.7	13.1±1.7	12.8±1.8	0.121
Ουρία(mg/dl)	61.4±28.8	57.9±27.3	73.2±30.6	0.185
Κρεατινίνη(mg/dl)	1.47±0.53	1.40±0.50	1.70±0.59	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m²)	55.8±20.1	58.0±20.1	48.3±18.1	<0.001
Κάλιο (mEq/l)	4.63±0.48	4.44±0.35	5.27±0.20	0.133
Νάτριο(mEq/l)	140.5±2.9	140.6±3.0	140.2±2.7	<0.001
Ασβέστιο(mg/dl)	9.5±0.6	9.5±0.6	9.7±0.6	0.149
Φώσφορος(mg/dl)	3.2±0.7	3.2±0.7	3.2±0.6	0.007
Ουρικό οξύ(mg/dl)	6.6±1.3	6.5±1.3	7.0±1.4	0.390
Γλυκόζη(mg/dl)	99.4±21.4	98.8±21.1	101.6±22.5	<0.001
Ολική χοληστερόλη(mg/dl)	193[47]	194 [48]	186 [47]	0.038
Τριγλυκερίδια(mg/dl)	134[79]	134 [79]	133 [78]	0.637
LDL (mg/dl)	105[41]	106[45]	100[34]	0.112
HDL (mg/dl)	57[17]	57[17]	56[19]	0.038
iPTH (pg/ml)	91[77]	89[77]	95[84]	0.476

Συντομογραφίες: ΔΜΣ-δείκτης μάζας σώματος, ΧΝΝ-χρόνια νεφρική νόσος, ΣΝ-στεφανιαία νόσος, ΧΑΠ-χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, eGFR-estimated glomerular filtration rate, ΣΑΠ-συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ-διαστολική αρτηριακή πίεση, LDL-low density lipoprotein, HDL-high density lipoprotein, iPTH-intact parathyroid hormone.

*P-value για τις συγκρίσεις μεταξύ των 2 ομάδων καλίου

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει πληροφορίες σχετικά με τη χρήση φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που παρεμβαίνουν στην ομοιόσταση του καλίου. Η χρήση των αΜΕΑ (27,3% έναντι 18,2%, $p=0,023$) ήταν πιο συχνή ενώ η χρήση των ανταγωνιστών ATII (11,4% έναντι 6,7%, $p = 0,076$) οριακά πιο συχνή σε ασθενείς με υψηλό κάλιο. Σε αντίθεση, η χρήση θειαζίδης και των διουρητικών της αγκύλης ήταν λιγότερο συνήθης (3% έναντι 10,9%, $p=0,006$). Όπως συζητήθηκε παραπάνω, μόνο 4 ασθενείς, όλοι στην ομάδα υψηλού καλίου, χρησιμοποιούσαν σουλφονικό πολυστυρένιο. Το ποσοστό των ασθενών που χρησιμοποιούν β-αποκλειστές, ινσουλίνη, από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες, ηπαρίνη, διπτανθρακικά, β2 αγωνιστές, δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Σημειωτέον, κανένα από τα άτομα της μελέτης δεν έλαβε αναστολέα ρενίνης, τορσεμίδη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και πενταμιδίνη κατά τη στιγμή της μελέτης.

Πίνακας 4. Χρήση των κοινά συνταγογραφούμενων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων και όσων μπορούν να επηρεάσουν την ομοιόσταση καλίου, σε ασθενείς με ή χωρίς αυξημένα επίπεδα καλίου.

	Κάλιο ≤ 5.0 mEq/L	Κάλιο > 5.0 mEq/L	P
N	450 (77.3)	132 (22.7)	-
αΜΕΑ (v,%)	82 (18.2%)	36 (27.3%)	0.023
Ανταγωνιστές ATII (v,%)	30 (6.7%)	15 (11.4%)	0.076
CCBs (v,%)	163 (36.2%)	40 (30.3%)	0.210

β-αναστολείς (v, %)	154 (34.2%)	40 (30.3%)	0.401
Θειαζίδες ή διουρητικά της αγκύλης(v,%)	49 (10.9%)	4 (3.0%)	0.006
Καλιοσυντηρητικά διουρητικά(v,%)	6 (1.3%)	0 (0.0%)	0.345
α-αναστολείς(v, %)	31 (6.9%)	16 (12.1%)	0.052
Κεντρικώς δρώντα(v, %)	17 (3.8%)	6 (4.5%)	0.691
Από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες(v,%)	26 (5.8%)	5 (3.8%)	0.371
Ινσουλίνη (v,%)	17 (3.8%)	9 (6.8%)	0.137
Σινακαλσέτη(v, %)	83 (18.4%)	24 (18.2%)	0.945
Ανάλογα της βιταμίνης D(v, %)	128 (28.4%)	42 (31.8%)	0.454
EPO (v, %)	26 (5.8%)	10 (7.6%)	0.451
Ηπαρίνη(v, %)	3 (0.7%)	2 (1.5%)	0.318
Τριμεθοπρίμη(v, %)	8 (1.8%)	3 (2.3%)	0.719
Διγοξίνη(v, %)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1.000
Σουλφονικό πολυστυρένιο(v, %)	0 (0.0%)	4 (3.0%)	0.003
Στατίνες(v, %)	94 (20.9%)	24 (18.2%)	0.496
Διπτανθρακικό νάτριο(v, %)	9 (6.8%)	23 (4.0%)	0.055
β2 αγωνιστές(v, %)	2 (1.5%)	3 (0.5%)	0.130
Κλοπιδογρέλη(v, %)	1 (0.8%)	14 (2.4%)	0.209
Ασπιρίνη(v, %)	48 (10.7%)	12 (9.1%)	0.601
NOACs (n, %)	23 (5.1%)	7 (5.3%)	0.930

Συντομογραφίες: αΜΕΑ- αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, CCBs- calcium channel blockers, EPO-ερυθροποιητίνη,NOACs-Novel oral anticoagulants

Όσον αφορά στους παράγοντες που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση (Πίνακας 5), δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ούτε ως προς την ηλικία του δότη και του λήπτη ή τη διαφορά ηλικίας του δότη-λήπτη, ούτε ως προς τα έτη μετά τη μεταμόσχευση. Παρομοίως, η προέλευση του νεφρικού αλληλομοσχεύματος (πρωματική ή ζώσα), η ασυμβατότητα του συστήματος ABO, η ευαισθητοποίηση HLA και η ανάπτυξη PTDM ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων. Επιπλέον,

ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και MMF, καθώς και τα επίπεδα και των δύο CNIs δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, η μόνη διαφορά που παρατηρήθηκε ήταν ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα καλίου στο ορό, ήταν λιγότερο πιθανό να λαμβάνουν mTORis σε σύγκριση με εκείνους με κάλιο ορού ≤ 5 mEq/L (3,8% έναντι 11,1%, $p = 0,011$).

Πίνακας 5. Παράγοντες σχετιζόμενοι με μεταμόσχευση νεφρού, σε ασθενείς μη ή χωρίς αυξημένες τιμές καλίου.

	Σύνολο	Κάλιο ≤ 5.0 mEq/L	Κάλιο >5.0 mEq/L	P
Ηλικία τη στιγμή της μεταμόσχευσης(έτη)	44.8 \pm 13.4	45.1 \pm 13.5	43.9 \pm 12.9	0.377
Έτη από τη μεταμόσχευση	5.2 [9.1]	5.3 [8.7]	4.6 [10.8]	0.644
Ηλικία δότη(έτη)	52.5 \pm 14.2	52.4 \pm 14.2	53.2 \pm 14.3	0.557
Ηλικιακή διαφορά δότη και λήπτη(έτη)	7.9 [26.3]	7.0 [26.7]	9.9 [25.4]	0.217
Πτωματική μεταμόσχευση(v,%)	166 (28.5%)	128 (28.4%)	38 (28.8%)	0.939
Ευαισθητοποίηση HLA(v,%)	29 (5.0%)	24 (5.3%)	5 (3.8%)	0.473
ABO ασυμβατότητα (v,%)	14 (2.4%)	11 (2.4%)	3 (2.3%)	0.910
PTDM (v,%)	44 (9.8%)	14 (10.6%)	58 (10.0%)	0.780
Στεροειδή(v, %)	539 (92.6%)	420 (93.3%)	119 (90.2%)	0.219
Τακρόλιμους(v, %)	483 (83.0%)	376 (83.6%)	107 (81.1%)	0.502
Κυκλοσπορίνη(v, %)	53 (9.1%)	36 (8.0%)	17 (12.9%)	0.087
MMF (n, %)	556 (95.5%)	428 (95.1%)	128 (97.0%)	0.363
mTORis (n, %)	55 (9.5%)	50 (11.1%)	5 (3.8%)	0.011
Επίπεδα τακρόλιμους	6.2 [1.6]	6.2 [1.7]	6.3 [1.7]	0.111
Επίπεδα κυκλοσπορίνης C0	159.6 \pm 60.9	156.5 \pm 56.3	165.2 \pm 69.6	0.592

Επίπεδα κυκλοσπορίνηςC2	521.6±171.9	499.9±172.8	561.0±167.1	0.183
Επίπεδα mTORis	5.5±1.1	5.5±1.2	5.5±0.7	0.977

Συνομογραφίες: PTDM-post transplant diabetes mellitus, MMF-mycophenolate mofetil, mTORis-mammalian target of rapamycin inhibitors

Επιπλέον, πραγματοποιήσαμε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, η οποία συμπεριέλαβε ως εξαρτώμενη μεταβλητή την τιμή καλίου του ορού >5 mEq/L καθώς επίσης και διάφορους δημογραφικούς, κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες, που είχαν προηγουμένως ταυτοποιηθεί από την μονοπαραγοντική ανάλυση, ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η ηλικία, ο ΔΜΣ, οι συν-νοσηρότητες, η αιτία της ΧΝΝ και η αιμοκάθαρση, καθώς και τα περισσότερα από τα φάρμακα που εξετάστηκαν, δεν συσχετίστηκαν με υψηλότερες πιθανότητες υπερκαλιαιμίας. Αυτό συνέβη επίσης για παράγοντες που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση, όπως η ηλικία του δότη και του λήπτη, τα έτη από τη μεταμόσχευση, ο ανοσολογικός κίνδυνος και η ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Έτσι, οι μόνες μεταβλητές που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με υψηλότερες πιθανότητες υπερκαλιαιμίας σε πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν το φύλο των ανδρών (adjusted OR 2.020, 95% CI 1.264-3.227) και η χρήση αναστολέων ΣΡΑΑ (συμπεριλαμβανομένων των αΜΕΑ, των ανταγωνιστών ATII και ανταγωνιστών αλδοστερόνης) (adjusted OR 1.628, 95% CI 1.045-2.536), ενώ το υψηλότερο eGFR (adjusted OR 0.967, 95% CI 0.955-0.979) και η χρήση μη καλιοσυντηρητικών διουρητικών συσχετίστηκαν με χαμηλότερες πιθανότητες υπερκαλιαιμίας (OR 0,40, 95% CI 0,046-0,430).

Πίνακας 6. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων που πιθανόν σχετίζονται με κάλιο ορού >5 mEq/L στο συνολικό δείγμα ασθενών.

Παράμετρος	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	Unadjusted Odds Ratio	95% CI	P	Adjusted Odds Ratio	95% CI	P
Ηλικία (έτη)	0.997	0.983-1.011	0.668			
Άρρεν φύλο	1.729	1.128-2.650	0.012	2.020	1.264-3.227	0.003
ΔΜΣ (kg/m ²)	0.979	0.929-1.031	0.423			
Έτη υπό αιμοκάθαρση	1.011	0.966-1.058	0.638			
Υπέρταση	0.996	0.667-1.485	0.983			
Σακχαρώδης διαβήτης	2.175	0.699-6.765	0.179	3.438	0.943-12.531	0.061
δυσλιπιδαιμία	0.998	0.625-1.595	0.994			
ΣΝ	0.644	0.280-1.483	0.301			
Καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό ΚΕ	2.492	0.778-7.984	0.124	3.283	0.876-12.305	0.078
ΧΑΠ	1.727	0.512-5.826	0.379			
eGFR(αύξηση σε ml/min/1.73m ²)	0.973	0.963-0.984	<0.001	0.967	0.955-0.979	<0.001
Έτη από τη μεταμόσχευση	1.012	0.985-1.039	0.391			
Ευαισθητοποίηση HLA	0.699	0.261-1.869	0.475			
CNIs	1,430	0.650-3.145	0,374			
Στεροειδή	0.654	0.331-1.293	0.222			
MMF	1.645	0.557-4.861	0.368			
Αντιδιαβητικά δισκία	0.642	0.242-1.706	0.374			
Ινσουλίνη	1.864	0.811-4.284	0.143	1.227	0.481-3.132	0.668
Αναστολείς του ΣΡΑΑ	1.735	1.152-2.615	0.008	1.628	1.045-2.536	0.031
Διουρητικά	0.256	0.091-0.722	0.010	0.140	0.046-0.430	0.001
β-αναστολείς	0.836	0.550-1.271	0.401			
Ηπαρίνη	2.292	0.379-13.865	0.366			
Διπτανθρακικό νάτριο	2.279	0.963-5.390	0.061	1.475	0.588-3.702	0.408
β2 αγωνιστές	6.908	0.621-76.785	0.116	8.325	0.414-167.237	0.166

Συνοτομογραφίες: ΔΜΣ- δείκτης μάζας σώματος, ΣΝ-στεφανιαία νόσος, ΧΑΠ-αποφρακτική ουροπάθεια, eGFR-estimated glomerular filtration rate, CNIs-calcineurin inhibitors, MMF-mycophenolate mofetil

4. Συζήτηση

Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να εξετάσει τον επιπολασμό της υπερκαλιαιμίας σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού και να αξιολογήσει πιθανές συσχετίσεις με παράγοντες που μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνισή του. Ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας στον τρέχοντα πληθυσμό που εξετάστηκε για $K^+ > 5$ mEq/L ήταν περίπου 23%, ενώ μόνο το 4,1% είχε επίπεδα καλίου $> 5,5$ mEq/L. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ήπια υπερκαλιαιμία είναι συχνή σε σταθερούς λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού, δεν συμβαίνει όμως το ίδιο και με τη μέτρια έως σοβαρή υπερκαλιαιμία, η οποία είναι ασυνήθης. Μεταξύ ενός ευρέος φάσματος δημογραφικών, κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών που εξετάστηκαν, μόνο ένα μικρό σύνολο παραγόντων συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την υπερκαλιαιμία. Το άρρεν φύλο και η χρήση αναστολέων του ΣΡΑΑ, συσχετίστηκαν με υψηλότερες πιθανότητες, ενώ ο υψηλός eGFR και η χρήση διουρητικών συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες για την εμφάνιση της ανωτέρω διαταραχής. Κανένας από τους παράγοντες που σχετίζονται με τη διαδικασία και τα φάρμακα για τη μεταμόσχευση δεν επηρέασε τα ποσοστά υπερκαλιαιμίας.

Όσον αφορά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, υπάρχει έλλειψη μελετών που να αξιολογούν το συνολικό επιπολασμό και τους καθοριστικούς παράγοντες της υπερκαλιαιμίας. Οι περισσότερες μελέτες στον τομέα αυτό, εξετάζουν συγκεκριμένα ζητήματα ή μελετούν ασθενείς κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι και τα δύο CNIs αυξάνουν τα επίπεδα καλίου αναστέλλοντας την $Na^+/K^+/ATP$ άση στην πλαγιοβασική μεμβράνη του άπω νεφρώνα.

Επιπλέον, έχει περιγραφεί η υπερδιέγερση του συµµεταφορέα NK2Cl του άπρω νεφρικού σωληναρίου απ' το τακρόλιµους αλλά όχι από την κυκλοσπορίνη⁸⁰.

Οι Higgins και συνεργάτες µελέτησαν αναδροµικά 125 λήπτες νεφρού κατά την πρώιµη µετα-µεταµοσχευτική περίοδο, δηλαδή τις πρώτες 90 ηµέρες µετά την µεταµόσχευση, συγκρίνοντας την επίδραση των δύο CNIs στα επίπεδα νατρίου και καλίου. Τα επίπεδα καλίου στον ορό ήταν σηµαντικά υψηλότερα στους λήπτες που έλαβαν τακρόλιµους, σε σύγκριση µε εκείνους που έλαβαν κυκλοσπορίνη και αυτό το φαινόµενο ήταν ακόµη πιο εµφανές µεταξύ εκείνων µε ταυτόχρονη υπονατριαιµία⁷⁶.

∆εδοµένου του γεγονότος ότι στη σύγχρονη εποχή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, το τακρόλιµους αντικατέστησε σχεδόν εξ ολοκλήρου την κυκλοσπορίνη, µε περισσότερο από το 90% των ληπτών µεταµόσχευσης νεφρού να εξέρχονται σήµερα από τις µονάδες µεταµόσχευσης µε ανοσοκατασταλτικά σχήµατα βασιζόµενα στο τακρόλιµους, µελέτες σύγκρισης µεταξύ των δύο CNIs, σχετικά µε συγκεκριµένες παρενέργειες είναι σχεδόν απύσες⁸¹.

Σε µια κοορτή 816 ληπτών νεφρικών µοσχευµάτων, µια µελέτη αξιολόγησε την επίδραση διαφόρων τιµών των κατώτερων επιπέδων τακρόλιµους (trough levels), κατά την πολύ πρώιµη περίοδο µετά τη µεταµόσχευση (2 πρώτες εβδοµάδες)⁸². Τα πρωτογενή καταληκτικά σηµεία περιλάµβαναν την καθυστερηµένη λειτουργία µοσχεύµατος (delayed graft function, DGF) και τη διάρκεια παραµονής στο νοσοκοµείο, ενώ τα δευτερογενή αφορούσαν στην υπερκαλιαιµία και στην αποδεδειγµένη, µε βιοψία, οξεία απόρριψη (biopsy proven acute rejection, BPAR). Αν και τα trough levels του τακρόλιµους ήταν υψηλότερα από 10ng/ml, στις τρεις από τις τέσσερις οµάδες που ερευνήθηκαν, δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά υπερκαλιαιµίας µεταξύ των οµάδων (24, 27 και 26% αντίστοιχα). Αξίζει να σηµειωθεί

ότι το κατώτατο όριο για υπερκαλιαιμία σε αυτή τη μελέτη ορίστηκε στα 6 mEq/L. Κατά τη διάρκεια της όψιμης περιόδου μετά τη μεταμόσχευση (περισσότερο από 12 μήνες), μια άλλη cross sectional μελέτη εξέτασε τον επιπολασμό και τους παράγοντες κινδύνου για νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ) σε μια ομάδα 576 σταθερών ληπτών με καλά διατηρημένη νεφρική λειτουργία⁷⁷. ΝΣΟ βρέθηκε στους 76 από τους 576 ασθενείς (13%). Υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε σε συνολικά 32 ασθενείς, 11 με άπω ΝΣΟ τύπου 1 (υπερκαλιαιμικός τύπος) και 21 με ΝΣΟ τύπου 4. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η μελέτη έδειξε επίσης υψηλότερη συσχέτιση της ανοσοκαταστολής που βασίζεται στο τακρόλιμους, σε σύγκριση με αυτήν που βασίζεται στην κυκλοσπορίνη, με την ανάπτυξη ΝΣΟ. Τέλος, οι Mitterbauer και συνεργάτες διεξήγαγαν μια μελέτη κοορτής σε 2041 λήπτες μεταμοσχευμένου νεφρού, που δεν αξιολόγησαν τον επιπολασμό της υπερκαλιαιμίας, αλλά συνέκριναν προοπτικά τα επίπεδα καλίου στον ορό μεταξύ των ατόμων με έναντι χωρίς θεραπεία με αΜΕΑ / ανταγωνιστές ΑΤΙΙ, χρησιμοποιώντας ένα γενικό γραμμικό μοντέλο μικτών επιδράσεων⁷⁸. Η συνολικά προσαρμοσμένη εκτιμώμενη διαφορά καλίου στον ορό ,μεταξύ των ληπτών με έναντι χωρίς θεραπεία αΜΕΑ / ανταγωνιστές ΑΤΙΙ, ήταν 0,08 mmol/l ($p < 0,001$). Παράλληλα, τα διουρητικά συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κάλιο κατά 0,11 mmol/l ($p < 0,001$) ενώ η κάθε μείωση GFR κατά 10 ml/min οδήγησε σε αύξηση καλίου κατά 0,04 mmol/l ($p < 0,001$).

Αντίθετα με την μεταμόσχευση, ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου χωρίς αιμοκάθαρση έχει εξεταστεί διεξοδικά. Σε μια cross sectional ανάλυση των ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων που περιλάμβαναν 1.216 άτομα με τιμές eGFR 30-60, 15-30 και < 15 ml/min/1,73m², ο επιπολασμός για τιμές καλίου στον ορό > 5 mEq/L, αυξήθηκε από περίπου 10% σε 18% και 22%, αντίστοιχα⁸³. Σε μια άλλη μελέτη κοορτής 1038 ασθενών με ΧΝΝ, ο επιπολασμός

της υπερκαλιαιμίας (κάλιο στον ορό >5 mmol/L ή πρόσληψη ιοντοανταλλακτικής ρητίνης) ήταν στο 17% για τον συνολικό πληθυσμό, αυξανόμενος από 2% σε 42% καθώς ο eGFR μειωνόταν από >60 ml/min/1,73m² σε <20 ml/min/1,73m²⁸⁴. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, το άρρεν φύλο και η χρήση αναστολέων ΣΡΑΑ συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την υπερκαλιαιμία. Σε μια άλλη μελέτη 238 ασθενών, που παρακολουθούνταν στο εξωτερικό νεφρολογικό ιατρείο αντιμετώπισης της ΧΝΝ, με μέσο eGFR $14,5 \pm 4,8$ ml/min/1,73m², αναφέρεται ότι ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας ήταν 53,8%, 31,5% και 8,5% για επίπεδα καλίου στον ορό >5 , $>5,5$ και >6 mEq/L αντίστοιχα, ενώ eGFR <15 ml/min/1,73m² συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την υπερκαλιαιμία⁵¹. Σε έναν πληθυσμό 360 ασθενών με ΧΝΝ και μέσο eGFR στα 43ml/min/1,73m², η υπερκαλιαιμία (κάλιο στον ορό >5 mmol/L ή πρόσληψη ιοντοανταλλακτικής ρητίνης) ήταν στο 21,7%, ενώ στο στάδιο 4 της ΧΝΝ, το κάπνισμα και η χρήση αΜΕΑ συσχετίστηκαν με αυξημένες πιθανότητες υπερκαλιαιμίας⁶⁹. Μια άλλη μελέτη περίπου 13.500 ασθενών με eGFR <60 ml/min/1,73m², κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για κάθε 5 ml/min/1,73m² πτώση του eGFR, οι ασθενείς είχαν 26% υψηλότερο κίνδυνο για υπερκαλιαιμία (οριζόμενη ως κάλιο $>5,5$ mEq/L)⁸⁵. Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας είναι ελαφρώς υψηλότερος από τις περισσότερες από τις προαναφερθείσες μελέτες, δηλαδή 22,7% για $K^+ >5$ mEq/L για έναν πληθυσμό με μέσο eGFR στα 56 ml/min/1,73m², ωστόσο, η εμφάνιση της μετρίου βαθμού υπερκαλιαιμίας ($K^+ >5,5$ mEq/L) ήταν χαμηλή. Επιπλέον, τα ευρήματά μας στην πολυπαραγοντική ανάλυση είναι σε μεγάλο βαθμό συνεπή με τα προηγούμενα αποτελέσματα, δείχνοντας ότι το άρρεν φύλο και οι αναστολείς ΣΡΑΑ συσχετίστηκαν με υψηλότερες πιθανότητες, ενώ ο διατηρημένος eGFR με χαμηλότερες πιθανότητες για εμφάνιση υπερκαλιαιμίας αντίστοιχα.

Από όσα γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη cross sectional μελέτη που αξιολογεί τον επιπολασμό και τους παράγοντες κινδύνου της υπερκαλιαιμίας, σε μια μεγάλη ομάδα σταθερών ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού κατά την όψιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο. Η μελέτη σχεδιάστηκε προσεκτικά προκειμένου να εκτιμηθεί ένα ευρύ φάσμα δημογραφικών, εργαστηριακών και βιοχημικών παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα καλίου. Επιπλέον, αξιολόγησε ταυτόχρονα όλα τα φάρμακα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη ρύθμιση του καλίου και διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση νεφρού, που μπορεί επίσης να επηρεάσουν. Ωστόσο, αυτή είναι μια cross sectional ανάλυση, επομένως δεν μπορούσαμε να διαπιστώσουμε συσχετισμούς αιτίας και αποτελέσματος μεταξύ της υπερκαλιαιμίας και των παραγόντων που εξετάστηκαν. Ο αναδρομικός σχεδιασμός της μελέτης επίσης, δεν μας επέτρεψε να εκτιμήσουμε εάν προηγούμενες ιατρικές αποφάσεις (π.χ. διακοπή των αΜΕΑ ή ανταγωνιστών ΑΤΙΙ, αλλαγή ανοσοκαταστολής, συνταγογράφηση διουρητικών ή χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου) με στόχο την αλλαγή των επιπέδων καλίου στον ορό είχαν προηγηθεί της τρέχουσας έρευνας. Σε κάθε περίπτωση, η μελέτη αποσκοπούσε στην καταγραφή της πραγματικής καθημερινής κλινικής πρακτικής. Τέλος, η μελέτη μας πραγματοποιήθηκε σε ένα κέντρο, και αν και πιστεύουμε ότι το δείγμα μας είναι αντιπροσωπευτικό του μέσου λήπτη μεταμόσχευσης νεφρού ενός ευρωπαϊκού κέντρου μεταμόσχευσης, δεν είναι σαφές εάν οι παρατηρήσεις μας θα μπορούσαν να γενικευτούν σε άλλους πληθυσμούς με μεταμόσχευση νεφρού με πολύ διαφορετικές διατροφικές συνήθειες ή στρατηγικές θεραπείας.

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη δείχνει ότι η υπερκαλιαιμία είναι αρκετά συχνή σε σταθερούς λήπτες αλληλομοσχευμάτων νεφρού. Ωστόσο, η μέτρια και σοβαρή υπερκαλιαιμία είναι μάλλον σπάνια, γεγονός που πιθανότατα σχετίζεται με την καλά

διατηρημένη νεφρική λειτουργία στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών. Μεταξύ ενός μεγάλου συνόλου δημογραφικών, κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων που εξετάστηκαν, οι παράμετροι που σχετίζονται ανεξάρτητα με την υπερκαλιαιμία σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν σε μεγάλο βαθμό παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς με ΧΝΝ. Για παράδειγμα, το άρρεν φύλο και οι αναστολείς ΣΡΑΑ συσχετίστηκαν με υψηλότερες πιθανότητες, ενώ ο διατηρημένος eGFR και τα κοινά διουρητικά (θειαζιδικά διουρητικά και διουρητικά της αγκύλης) με χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης υπερκαλιαιμίας. Παράλληλα, δεν υπήρχε καμία επίδραση των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων στα επίπεδα καλίου στον ορό. Αξίζει να τονιστεί ότι είναι απαραίτητο να διεξαχθούν προοπτικές μελέτες για την αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης της υπερκαλιαιμίας, στην επιλογή και την συμμόρφωση των συνιστάμενων φαρμάκων, όπως οι αναστολείς ΣΡΑΑ, καθώς και της συσχέτιση της με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Larry Jameson J, Loscalzo J, Loscalzo CD of MJ, Harrison TR. Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders, 2e. McGraw-Hill Publishing; 2013. Accessed January 18, 2021. <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4959474>
2. Maxwell AP. So you want to be a Nephrologist. *Ulster Med J.* 2010;79(3):154-155.
3. Epstein M. John P. Merrill: The Father of Nephrology as a Specialty. *CJASN.* 2009;4(1):2-8. doi:10.2215/CJN.04830908
4. Balcı AK, Koksall O, Kose A, et al. General characteristics of patients with electrolyte imbalance admitted to emergency department. *World Journal of Emergency Medicine.* 2013;4(2):113. doi:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2013.02.005
5. McDonough AA, Youn JH. Potassium Homeostasis: The Knowns, the Unknowns, and the Health Benefits. *Physiology (Bethesda).* 2017;32(2):100-111. doi:10.1152/physiol.00022.2016
6. Zacchia M, Abategiovanni ML, Stratigis S, Capasso G. Potassium: From Physiology to Clinical Implications. *Kidney Dis.* 2016;2(2):72-79. doi:10.1159/000446268
7. Goodman CA, Bennie JA, Leikis MJ, McKenna MJ. Unaccustomed Eccentric Contractions Impair Plasma K⁺ Regulation in the Absence of Changes in Muscle Na⁺,K⁺-ATPase Content. *Quintas LEM, ed. PLoS ONE.* 2014;9(6):e101039. doi:10.1371/journal.pone.0101039
8. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *CJASN.* 2015;10(6):1050-1060. doi:10.2215/CJN.08580813
9. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders.* 5th ed. McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2001.
10. Field MJ, Stanton BA, Giebisch GH. Influence of ADH on renal potassium handling: A micropuncture and microperfusion study. *Kidney International.* 1984;25(3):502-511. doi:10.1038/ki.1984.46
11. Catterall W. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science.* 1988;242(4875):50-61. doi:10.1126/science.2459775
12. DeFronzo RA, DeFronzo RA, Bia M, Birkhead G. Epinephrine and potassium homeostasis. *Kidney International.* 1981;20(1):83-91. doi:10.1038/ki.1981.108
13. Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, Mees EJD. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney International.* 1990;38(5):942-947. doi:10.1038/ki.1990.295
14. Hené RJ, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Adaptation to chronic potassium loading in normal man. *Miner Electrolyte Metab.* 1986;12(3):165-172.

15. Lee FN, Oh G, McDonough AA, Youn JH. Evidence for gut factor in K⁺ homeostasis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007;293(2):F541-F547. doi:10.1152/ajprenal.00427.2006
16. Oh K-S, Oh YT, Kim S-W, Kita T, Kang I, Youn JH. Gut sensing of dietary K⁺ intake increases renal K⁺ excretion. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011;301(2):R421-R429. doi:10.1152/ajpregu.00095.2011
17. Srinivasa V. Potassium and Its Disorders. In: Mahmood U, ed. *Fluid and Electrolyte Disorders*. IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.86848
18. Taal MW, Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner & Rector's the Kidney*. 9th ed. Elsevier/Saunders; 2012.
19. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Advances in Physiology Education*. 2016;40(4):480-490. doi:10.1152/advan.00121.2016
20. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *CJASN*. 2015;10(6):1050-1060. doi:10.2215/CJN.08580813
21. Stokes JB. Consequences of potassium recycling in the renal medulla. Effects of ion transport by the medullary thick ascending limb of Henle's loop. *J Clin Invest*. 1982;70(2):219-229. doi:10.1172/JCI110609
22. Brandis M, Keyes J, Windhager EE. Potassium-induced inhibition of proximal tubular fluid reabsorption in rats. *Am J Physiol*. 1972;222(2):421-427. doi:10.1152/ajplegacy.1972.222.2.421
23. Wu RS, Marx SO. The BK potassium channel in the vascular smooth muscle and kidney: α - and β -subunits. *Kidney International*. 2010;78(10):963-974. doi:10.1038/ki.2010.325
24. McCormick JA, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Compr Physiol*. 2015;5(1):45-98. doi:10.1002/cphy.c140002
25. Ellison DH, Terker AS, Gamba G. Potassium and Its Discontents: New Insight, New Treatments. *JASN*. 2016;27(4):981-989. doi:10.1681/ASN.2015070751
26. Liu Z, Xie J, Wu T, Truong T, Auchus RJ, Huang C-L. Downregulation of NCC and NKCC2 cotransporters by kidney-specific WNK1 revealed by gene disruption and transgenic mouse models. *Human Molecular Genetics*. 2011;20(5):855-866. doi:10.1093/hmg/ddq525
27. Cheng C-J, Truong T, Baum M, Huang C-L. Kidney-specific WNK1 inhibits sodium reabsorption in the cortical thick ascending limb. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2012;303(5):F667-F673. doi:10.1152/ajprenal.00290.2012
28. Terker AS, Zhang C, Erspamer KJ, Gamba G, Yang C-L, Ellison DH. Unique chloride-sensing properties of WNK4 permit the distal nephron to modulate potassium homeostasis. *Kidney International*. 2016;89(1):127-134. doi:10.1038/ki.2015.289
29. Wang W-H. Basolateral Kir4.1 activity in the distal convoluted tubule regulates K secretion by determining NaCl cotransporter activity: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2016;25(5):429-435. doi:10.1097/MNH.0000000000000248

30. Lee FN, Oh G, McDonough AA, Youn JH. Evidence for gut factor in K⁺ homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(2):F541-547. doi:10.1152/ajprenal.00427.2006
31. Oh K-S, Oh YT, Kim S-W, Kita T, Kang I, Youn JH. Gut sensing of dietary K⁺ intake increases renal K⁺ excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(2):R421-429. doi:10.1152/ajpregu.00095.2011
32. Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML. Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion. *Kidney International*. 2018;93(1):41-53. doi:10.1016/j.kint.2017.08.018
33. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension*. 2006;48(2):219-224. doi:10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa
34. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Ijaz A, et al. Association of Urinary Sodium/Potassium Ratio with Blood Pressure: Sex and Racial Differences. *CJASN*. 2012;7(2):315-322. doi:10.2215/CJN.02060311
35. Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Urinary Potassium Excretion and Renal and Cardiovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Renal Function. *CJASN*. 2015;10(12):2152-2158. doi:10.2215/CJN.00980115
36. Bundgaard H, Schmidt TA, Larsen JS, Kjeldsen K. K⁺ supplementation increases muscle [Na⁺ -K⁺ -ATPase] and improves extrarenal K⁺ homeostasis in rats. *Journal of Applied Physiology*. 1997;82(4):1136-1144. doi:10.1152/jappl.1997.82.4.1136
37. Du H, Li L, Bennett D, et al. Fresh Fruit Consumption and Major Cardiovascular Disease in China. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1332-1343. doi:10.1056/NEJMoa1501451
38. Chang H-Y, Hu Y-W, Yue C-SJ, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(6):1289-1296. doi:10.1093/ajcn/83.6.1289
39. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect*. 2018;7(4):R135-R146. doi:10.1530/EC-18-0109
40. Feehally J, ed. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Sixth edition. Elsevier; 2019.
41. Kampmann J, Svendsen T, Skovsted L, Hansen MJ. Beta 2-adrenoceptor agonists and thyroid hormones. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1982;14(3):447-448. doi:10.1111/j.1365-2125.1982.tb02006.x
42. Cheng C-J, Kuo E, Huang C-L. Extracellular Potassium Homeostasis: Insights from Hypokalemic Periodic Paralysis. *Seminars in Nephrology*. 2013;33(3):237-247. doi:10.1016/j.semnephrol.2013.04.004
43. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2005;62(16):1663-1682. doi:10.2146/ajhp040300
44. Hamill RJ, Robinson LM, Wexler HR, Moote C. Efficacy and safety of potassium infusion therapy in hypokalemic critically ill patients: *Critical Care Medicine*. 1991;19(5):694-699. doi:10.1097/00003246-199105000-00016

45. Kruse JA, Clark VL, Carlson RW, Geheb MA. Concentrated Potassium Chloride Infusions in Critically Ill Patients with Hypokalemia. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1994;34(11):1077-1082. doi:10.1002/j.1552-4604.1994.tb01984.x
46. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: A Review. *J Intensive Care Med*. 2005;20(5):272-290. doi:10.1177/0885066605278969
47. Paice B, Gray JM, McBride D, Donnelly T, Lawson DH. Hyperkalaemia in patients in hospital. *BMJ*. 1983;286(6372):1189-1192. doi:10.1136/bmj.286.6372.1189
48. Saxena K. Clinical Features and Management of Poisoning Due to Potassium Chloride. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1989;4(6):429-443. doi:10.1007/BF03259924
49. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014;34(3):333-339. doi:10.1016/j.semnephrol.2014.04.008
50. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;74(5):682-695. doi:10.1053/j.ajkd.2019.03.427
51. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1234-1241. doi:10.2215/CJN.01150112
52. Masella C, Viggiano D, Molfino I, et al. Diuretic Resistance in Cardio-Nephrology: Role of Pharmacokinetics, Hypochloremia, and Kidney Remodeling. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(5):915-927. doi:10.1159/000502648
53. Batlle D, Boobés K, Manjee KG. The Colon as the Potassium Target: Entering the Colonic Age of Hyperkalemia Treatment? *EBioMedicine*. 2015;2(11):1562-1563. doi:10.1016/j.ebiom.2015.10.027
54. Einollahi B, Nemati E, Rostami Z, Teimoori M, Ghadian AR. Electrolytes Disturbance and Cyclosporine Blood Levels among Kidney Transplant Recipients. *Int J Organ Transplant Med*. 2012;3(4):166-175.
55. Jones JW, Gruessner RW, Gores PF, Matas AJ. Hypoaldosteronemic hyporeninemic hyperkalemia after renal transplantation. *Transplantation*. 1993;56(4):1013-1015.
56. Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Kim HT, Cho WH. Primary immunosuppression with tacrolimus in kidney transplantation: Three-year follow-up in a single center. *Transplantation Proceedings*. 2004;36(7):2082-2083. doi:10.1016/j.transproceed.2004.08.006
57. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med*. 2011;17(10):1304-1309. doi:10.1038/nm.2497
58. Choi MJ, Fernandez PC, Patnaik A, et al. Trimethoprim-Induced Hyperkalemia in a Patient with AIDS. *N Engl J Med*. 1993;328(10):703-706. doi:10.1056/NEJM199303113281006
59. Kleyman TR. A Mechanism for Pentamidine-Induced Hyperkalemia: Inhibition of Distal Nephron Sodium Transport. *Ann Intern Med*. 1995;122(2):103. doi:10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00004

60. Shin J-I, Palta M, Djamali A, Kaufman DB, Astor BC. The Association Between Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Outcomes in Renal Transplant Recipients: The Wisconsin Allograft Recipient Database (WisARD). *Transplantation*. 2016;100(7):1541-1549. doi:10.1097/TP.0000000000000938
61. Heering P, Kurschat C, Vo D, Klein-Vehne N, Fehsel K, Ivens K. Aldosterone resistance in kidney transplantation is in part induced by a down-regulation of mineralocorticoid receptor expression¹. *Clin Transplant*. 2004;18(2):186-192. doi:10.1046/j.1399-0012.2003.00154.x
62. Deppe CE, Heering PJ, Viengchareun S, Grabensee B, Farman N, Lombès M. Cyclosporine A and FK506 Inhibit Transcriptional Activity of the Human Mineralocorticoid Receptor: A Cell-Based Model to Investigate Partial Aldosterone Resistance in Kidney Transplantation. *Endocrinology*. 2002;143(5):1932-1941. doi:10.1210/endo.143.5.8821
63. De Waele L, Van Gaal P-J, Abramowicz D. Electrolytes disturbances after kidney transplantation. *Acta Clinica Belgica*. 2019;74(1):48-52. doi:10.1080/17843286.2018.1549193
64. Weiner ID, Wingo CS. Hyperkalemia: a potential silent killer. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(8):1535-1543.
65. Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(2):387-393. doi:10.1053/j.ajkd.2010.01.020
66. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med*. 1998;158(8):917-924. doi:10.1001/archinte.158.8.917
67. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The Frequency of Hyperkalemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. *Arch Intern Med*. 2009;169(12):1156. doi:10.1001/archinternmed.2009.132
68. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *The American Journal of Medicine*. 2000;109(4):307-314. doi:10.1016/S0002-9343(00)00496-4
69. Loutradis C, Tolika P, Skodra A, Avdelidou A, Sarafidis PA. Prevalence of Hyperkalemia in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Nested Case-Control Study. *Am J Nephrol*. 2015;42(5):351-360. doi:10.1159/000442393
70. Weir MR, Rolfe M. Potassium Homeostasis and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors. *CJASN*. 2010;5(3):531-548. doi:10.2215/CJN.07821109
71. Pappoe LS, Winkelmayr WC. ACE inhibitor and angiotensin II type 1 receptor antagonist therapies in elderly patients with diabetes mellitus: are they underutilized? *Drugs Aging*. 2010;27(2):87-94. doi:10.2165/11316430-000000000-00000
72. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(14):2205-2215. doi:10.1517/14656566.2015.1083977

73. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303
74. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney Transplantation Halts Cardiovascular Disease Progression in Patients with End-Stage Renal Disease. *Am J Transplant.* 2004;4(10):1662-1668. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00573.x
75. Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Renal Transplant Recipient. *Front Med.* 2018;5:261. doi:10.3389/fmed.2018.00261
76. Higgins R. Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004;19(2):444-450. doi:10.1093/ndt/gfg515
77. Schwarz C, Benesch T, Kodras K, Oberbauer R, Haas M. Complete renal tubular acidosis late after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(9):2615-2620. doi:10.1093/ndt/gfl211
78. Mitterbauer C, Heinze G, Kainz A, Kramar R, Hörl WH, Oberbauer R. ACE-inhibitor or AT2-antagonist therapy of renal transplant recipients is associated with an increase in serum potassium concentrations. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1742-1746. doi:10.1093/ndt/gfm864
79. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
80. Mohebbi N, Mihailova M, Wagner CA. The calcineurin inhibitor FK506 (tacrolimus) is associated with transient metabolic acidosis and altered expression of renal acid-base transport proteins. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2009;297(2):F499-F509. doi:10.1152/ajprenal.90489.2008
81. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplantation Reviews.* 2017;31(1):10-17. doi:10.1016/j.trre.2016.10.006
82. Andreoni K. Effect of different tacrolimus levels on early outcomes after kidney transplantation. *Ann Transplant.* 2014;19:68-75. doi:10.12659/AOT.889858
83. Drion I, Joosten H, Dikkeschei LD, Groenier KH, Bilo HJG. eGFR and creatinine clearance in relation to metabolic changes in an unselected patient population. *Eur J Intern Med.* 2009;20(7):722-727. doi:10.1016/j.ejim.2009.07.002
84. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):164-171. doi:10.1681/ASN.2008020159
85. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic Complications in Elderly Adults with Chronic Kidney Disease. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(2):310-315. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03818.x