

## Ανασκοπήσεις

### Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε διαβητικούς ασθενείς

Μ. Ελισάφ  
Κ.Χ. Σιαμόπουλος

#### Περίληψη

Πολύ συχνά, διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές των ηλεκτρολυτών του ορού οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην κλινική εικόνα των ασθενών, την εξέλιξη της νόσου και τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι διαταραχές αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε απορρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση και υπερωσμωτικό μη κετωσικό κόμα. Οι ασθενείς αυτοί έχουν σημαντικό έλλειμμα  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  και φωσφόρου. Σημαντικό ποσοστό διαβητικών ασθενών εμφανίζει υπερκαλιαιμία η οποία οφείλεται στο σύνδρομο του υπορένιναιμικού υποαλδοστερονισμού. Η τιμή του  $Na^+$  του ορού στους περισσότερους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατηρείται στα φυσιολογικά επίπεδα εξαιτίας της παρουσίας μηχανισμών που τείνουν να μεταβάλλουν την τιμή του  $Na^+$  του ορού σε αντίθετες κατευθύνσεις. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν μεταβολές του  $Cl^-$  του ορού και είτε αυξάνονται με αντίστοιχες μεταβολές του  $Na^+$ , είτε οφείλονται στην εμφάνιση υπερχλωραιμικού τύπου μεταβολικής οξέωσης.

#### 1. Εισαγωγή

Πολύ συχνά, διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές των ηλεκτρολυτών του ορού οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην κλινική εικόνα των ασθενών, την εξέλιξη της νόσου και τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι διαταραχές αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε απορρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) και υπερωσμωτικό μη κετωσικό κόμα (ΥΚ). Επιπλέον, οι διαβητικοί ασθενείς ενώ έχουν σημαντικά ελλείμματα ηλεκτρολυτών π.χ.  $K^+$ , οι τιμές τους στον ορό πολλές φορές βρίσκονται στα φυσιολογικά επίπεδα ή είναι και αυξημένες. Έτσι, είναι δυνατό να οδηγηθούμε σε διαγνωστικά και θεραπευτικά σφάλματα τα οποία έχουν πολλές φορές καταστρεπτικές συνέπειες για τον ασθενή. Αποκτά λοιπόν ιδιαίτερα αξία η γνώση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, η κατανόηση των παθοφυσιολογικών τους μηχανισμών και η σωστή θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

#### 2. Διαταραχές του μεταβολισμού του $K^+$

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, σχετικά καλά ρυθμι-

σμένοι διαβητικοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές του  $K^+$  του οργανισμού ούτε παθολογικές τιμές του  $K^+$  του ορού<sup>1</sup>. Ωστόσο, απορρυθμισμένοι διαβητικοί ασθενείς και ιδιαίτερα ασθενείς με ΔΚΟ και ΥΚ εμφανίζουν σημαντικό έλλειμμα  $K^+$  το οποίο ανέρχεται σε 3-5 mmol/Kg βάρους σώματος και σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατό να υπερβαίνει τα 10 mmol/Kg<sup>2</sup>. Το σημαντικό αυτό έλλειμμα οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη  $K^+$  (π.χ. λόγω της ναυτίας και των εμέτων που συνοδεύουν τη διαβητική κετοξέωση), σε απώλεια  $K^+$  από τους εμέτους ή σπανιότερα από τις διαρροϊκές κενώσεις (π.χ. σε ασθενείς με διαβητική διάρροια) αλλά κύρια σε απώλεια  $K^+$  από τους νεφρούς εξαιτίας της ωσμωτικής διούρησης. Επιπλέον, η απώλεια ενδοκυττάριου  $K^+$  εξαιτίας της πρωτεϊνολύσης και της γλυκογονόλυσης παίζει σημαντικό ρόλο στην απώλεια  $K^+$  από τον οργανισμό<sup>2,3</sup>. Ωστόσο, τέτοιοι ασθενείς είναι δυνατό να έχουν φυσιολογική ή και αυξημένη (στο 1/3 των περιπτώσεων) τιμή  $K^+$  του ορού<sup>2,5</sup>. Αυτό το παράδοξο εύρημα οφείλεται σε έξοδο  $K^+$  από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο και σε μειωμένη νεφρική απέκκριση  $K^+$  (Πίν. 1).

Όπως είναι γνωστό, η ινσουλίνη προάγει τη είσοδο  $K^+$  στα κύτταρα των σκελετικών μυών και του ήπατος αυξάνοντας τη δραστηριότητα της  $K^+ - Na^+ - ATPάσης$ <sup>7,9</sup>. Η δράση αυτή της ινσουλίνης παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του  $K^+$  του ορού<sup>1,8,10,11</sup>. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την έξοδο  $K^+$  από τα κύτταρα.

Η υπερωσμωτικότητα<sup>12-14</sup> η οποία οφείλεται στην υπεργλυκαιμία προκαλεί έξοδο  $H_2O$  από τα κύτταρα για την αποκατάσταση της ωσμωτικής ισορροπίας. Η ενδοκυττάρια αυτή απώλεια  $H_2O$  αυξάνει τη συγκέντρωση του  $K^+$  στον ενδοκυττάριο χώρο και ευνοεί τη λόγω διαφοράς συγκέντρωσης παθητική έξοδο του  $K^+$  από τα κύτταρα διαμέσου των διαύλων  $K^+$  της κυτταρικής μεμβράνης. Επιπλέον, οι δυνάμεις συνοχής οι οποίες αναπτύσσονται ανάμεσα στο  $H_2O$  και στις διαλυ-

τές ουσίες προάγουν την έξοδο του  $K^+$  μαζί με το  $H_2O$  διαμέσου των διαύλων  $H_2O$  στις κυτταρικές μεμβράνες. Το φαινόμενο αυτό είναι ανεξάρτητο της διαφοράς συγκέντρωσης ή της διαφοράς δυναμικού όσον αφορά το  $K^+$  ή άλλες διαλυτές ουσίες<sup>12,14</sup>.

Σε ασθενείς με μεταβολική οξέωση ένα σημαντικό ποσοστό  $H^+$  εξουδετερώνεται από ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα. Επειδή το κυριότερο ανιόν του εξωκυττάριου χώρου, δηλαδή το  $Cl^-$ , εισέρχεται στα κύτταρα σε περιορισμένο βαθμό, για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας υπάρχει μετακίνηση  $K^+$  και  $Na^+$  από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο<sup>15,16</sup>. Ωστόσο, σε περιπτώσεις οργανικών οξέωσεων (όπως είναι η κετοξέωση) φαίνεται ότι υπάρχει πολύ μικρή αύξηση του  $K^+$  του ορού<sup>15,17,18</sup>. Αυτό συμβαίνει διότι τα οργανικά ανιόντα (π.χ. το β-υδροξυβουτυρικό) εισέρχονται μαζί με τα  $H^+$  στα κύτταρα, έτσι ώστε δεν απαιτείται έξοδος  $K^+$  από τα κύτταρα<sup>15</sup>. Υποστηρίζεται επίσης από πειραματικές μελέτες ότι τα οργανικά ανιόντα μπορεί να χρησιμεύουν ως υπόστρωμα στα παγκρεατικά κύτταρα για τη σύνθεση ινσουλίνης<sup>19</sup>, η οποία στη συνέχεια προάγει την είσοδο  $K^+$  στα κύτταρα και αντிரρόκει την άμεση δράση της οξυαιμίας. Ωστόσο, τα πειραματικά αυτά δεδομένα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη αφού σε ασθενείς με κετοξέωση η βασική διαταραχή είναι η ανεπάρκεια ινσουλίνης.

Η μειωμένη απέκκριση  $K^+$  από τα νεφρικά σωληνάρια οφείλεται: 1) στο σύνδρομο του υπορενιναμικού υποαλδοστερονισμού<sup>20</sup> και 2) σε εκλεκτική διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης του  $K^+$ . Η διαταραχή αυτή φαίνεται ότι είναι αντιστρεπτή και αφορά διαβητικούς ασθενείς με βαριά υπεργλυκαιμία<sup>21</sup>. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οφείλεται σε μείωση της αγωγιμότητας της αυλικής μεμβράνης των σωληνιαριακών κυττάρων στον άπω νεφρόνα, εξαιτίας ενζυμικής γλυκοξυλίωσης των διαύλων  $Na^+$  και  $K^+$ . Είναι επίσης πιθανό, η πρωτοπαθής διαταραχή να είναι η μείωση της δραστηριότητας της  $K^+ - Na^+ - ATPάσης$  ή η μειωμένη παραγωγή  $ATP$ <sup>21</sup>.

Αν και το σημαντικό ελλείμμα  $K^+$  δεν είναι αρχικά εμφανές, σημαντικά βαθμού υποκαλιαιμία θα παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ασθενή καθώς η χρησιμοποιούμενη ινσουλίνη προάγει την είσοδο  $K^+$  στα κύτταρα τόσο έμεσα, όσο και άμεσα μειώνοντας την υπεργλυκαιμία. Για την πρόληψη σοβαρής και επικίνδυνης υποκαλιαιμίας θα πρέπει να χρησιμοποιείται 20-

**Πίνακας 1.** Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα του  $K^+$  του ορού σε διαβητικούς ασθενείς

- Ανεπάρκεια ινσουλίνης
- Υπερωσμωτικότητα
- Μεταβολική οξέωση
- Μειωμένη νεφρική απέκκριση  $K^+$

40 mmol ΚCl στα ενδοφλέβια χορηγούμενα υγρά σε ασθενή που έχει διούρηση και επίπεδα  $K^+$  του ορού μικρότερα των 4.5 mmol/L. Η ανάγκη για χορήγηση  $K^+$  είναι υπερεπείγουσα σε ασθενείς που έχουν υποκαλιαιμία πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σ' αυτούς η χορήγηση ΚCl πρέπει να γίνει άμεσα διότι υπάρχει κίνδυνος θανατηφόρου μείωσης των επιπέδων του  $K^+$  του ορού κατά την έναρξη της θεραπείας. Ο ρυθμός χορήγησης του ΚCl μπορεί να φθάσει τα 20-40 mmol/h σε ασθενείς που έχουν σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες. Είναι εύλογο ότι τέτοιες μεγάλες δόσεις είναι ασφαλέστερες όταν χορηγηθούν από το στόμα. Σε περιπτώσεις ενδοφλέβιας χορήγησης πρέπει να χορηγούνται σε μεγάλη περιφερική φλέβα και να αποφεύγεται η χορήγηση από υποκλείδιο καθετήρα διότι η τοπική συσσώρευση  $K^+$  μπορεί να έχει κατάστρεπτικές συνέπειες στην καρδιακή αγωγή. Κατά τη διάρκεια της αγωγής απαιτούνται συχνά ηλεκτροκαρδιογραφήματα καθώς και συχνές μετρήσεις του  $K^+$  του ορού<sup>22,24</sup>.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, διαβητικοί ασθενείς είναι δυνατό να έχουν το σύνδρομο του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού. Είναι γνωστό ότι η αλδοστερόνη παίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοιοστάση του  $K^+$  και αυξάνει την έκκριση του  $K^+$  και του  $H^+$  από τα θηλιεπία κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων<sup>25</sup>. Είναι ο υποαλδοστερονισμός ο οποίος οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή ή και δράση της αλδοστερόνης, έχει ως αποτέλεσμα την υπερκαλιαιμία και τη μεταβολική οξέωση (νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV). Η πλειοψηφία των ατόμων με το σύνδρομο του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού έχει ήπιου ή μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (απαραίτητη για την εμφάνιση της υπερκαλιαιμίας) και καθαρή κρεατινίνη 20-75 ml/min ενώ μόνο το 85% των ασθενών αυτών έχει μειωμένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος<sup>26,27</sup>. Η μειωμένη δραστηριότητα ρενίνης θεωρείται ότι είναι η βασική διαταραχή στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Στον πίνακα 2 φαίνονται οι πιθανοί μηχανισμοί μειωμένης δραστηριότητας ρενίνης σε διαβητικούς ασθενείς. Η διαταραχή της παραγωγής προσταγλανδινών παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς και είναι γνωστό ότι οι προσταγλανδίνες παράγουν την έκκριση της ρενίνης και διεκκινούν την απελευθέρωση της αλδοστερόνης από την αγγειοτασίνη II<sup>28</sup>. Η έκλυση του εγκεφαλικού όγκου, τόσο άμεσα, όσο και διεγείροντας την έκκριση του κοιλιακού νευροϋποφάρμκου πεπτιδίου, καταστέλλει την απελευθέρωση της ρενίνης και της αλδοστε-

**Πίνακας 2.** Πιθανοί μηχανισμοί μειωμένης δραστηριότητας ρενίνης σε διαβητικούς ασθενείς

- 
- Μειωμένη σύνθεση προσταγλανδινών
  - Υπερογκαϊμία
  - Διαταραχή μετατροπής προρενίνης σε ρενίνη
  - Δυσλειτουργία αυτόνομου νευρικού συστήματος
  - Δυσλειτουργία μηχανισμού σπειραματοσωληναριακής παλίνδρομης αλληλορύθμισης
  - Υπερκαλιαιμία
- 

ρόνης. Η υπερογκαϊμία σε διαβητικούς ασθενείς οφείλεται στην αυξημένη συμπεριφορά  $Na^+$  και γλυκόζης (λόγω της αύξησης του διηθημένου φορτίου γλυκόζης) στα εγγύς σπειραμάτια σωληνάκια καθώς και στη συνυπάρχουσα υπερινσοουλιναιμία, σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου II, η οποία αυξάνει την επαναρρόφηση του  $Na^+$  στα άπω και στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια<sup>29,30</sup>. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι σε διαβητικούς ασθενείς υπάρχει διαταραχή της μετατροπής της αδρανούς προρενίνης σε ρενίνη. Αν και ο μηχανισμός αυτής της διαταραχής δεν είναι ξεκαθαρισμένος, είναι πιθανό να οφείλεται σε άμεση βλάβη των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής που παράγουν ρενίνη<sup>31</sup>. Άλλοι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για τη μειωμένη δραστηριότητα ρενίνης σε διαβητικούς ασθενείς είναι η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος εξαιτίας του διαβήτη<sup>32</sup> και η δυσλειτουργία του μηχανισμού της σπειραματοσωληναριακής παλίνδρομης αλληλορύθμισης. Η οσμωτική δράση της γλυκόζης σε όχι καλά ρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς είναι πιθανό να βλάπτει αυτό το μηχανισμό, με αποτέλεσμα την καταστολή της έκκρισης της ρενίνης<sup>33</sup>. Τέλος, είναι γνωστό ότι η υπερκαλιαιμία οποιουδήποτε αιτιολογίας καταστέλλει την έκκριση ρενίνης. Όπως ήδη αναφέρθηκε, διαβητικοί ασθενείς είναι δυνατό να έχουν υπερκαλιαιμία εξαιτίας μιας ποικιλίας μηχανισμών στους οποίους θα πρέπει να προστεθούν και ορισμένα χορηγούμενα φάρμακα τα οποία αυξάνουν την τιμή του  $K^+$  του ορού, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι β-αποκλειστές, τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι ανιμιστολές του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης I<sup>34,35</sup>.

Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται ότι η διαταραχή αφορά τα πνευμάτια, καθώς και ορισμένοι ασθενείς ενώ έχουν φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης πλάσματος<sup>36,37</sup> παρουσιάζουν μειωμένη απελευθέρωση αλδοστερόνης σε ανταπό-

κριση στην αγγειοτασίνη II<sup>30</sup>. Είναι πιθανό, σ' αυτήν την περίπτωση να υπάρχει ατροφία της σπειροειδούς ζώνης των επινεφριδίων λόγω έλλειψης ινσουλίνης, η οποία είναι ένας τροφικός παράγοντας αυτών των κυττάρων<sup>30</sup>. Διατυπώθηκε η άποψη ότι η ινσουλινοπενία μειώνει την πρόσληψη K<sup>+</sup> από τα κύτταρα της σπειραματικής ζώνης με αποτέλεσμα ενδοκυττάρια έλλειψη K<sup>+</sup> η οποία μειώνει στη συνέχεια τη διεγερτική δράση της αγγειοτασίνης II και της ACTH στην έκκριση της αλδοστερόνης<sup>31,44</sup>.

Αν και οι ασθενείς με υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό έχουν ασυμπτωματική υπερκαλιαιμία, είναι πιθανό να εμφανιστεί επικίνδυνη υπερκαλιαιμία όταν σε τέτοιους ασθενείς χορηγηθούν καλιοσυντηρητικά διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, β-αποκλειστές ή αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης I. Σε μια μάλιστα πρόσφατη θεώρηση του προβλήματος της υπέρτασης σε διαβητικούς ασθενείς, προτάθηκε η επιλογή του πρώτου φαρμάκου να γίνεται μετά τον προσδιορισμό του K<sup>+</sup> του ορού. Σύμφωνα με αυτή την άποψη, σε υπερκαλιαιμικούς ασθενείς σαν πρώτο βήμα θα πρέπει να χορηγείται ανταγωνιστής Ca<sup>++</sup> ενώ σε νορμοκαλιαιμικούς ασθενείς αναστολέας του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης I<sup>45</sup>.

Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι η υπερκαλιαιμία σε διαβητικούς ασθενείς είναι πιθανό να οφείλεται σε αντίσταση των νεφρικών σωληναρίων στη δράση της αλδοστερόνης<sup>46</sup>.

### 3. Διαταραχές του μεταβολισμού του Na<sup>+</sup>

Σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία υπάρχουν ποικίλες μεταβολές του Na<sup>+</sup> του ορού. Ο μη καλά ρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης με γλυκοζουρία είναι το πιο συχνό αίτιο ωσμωτικής διούρησης στην κλινική πράξη. Κατά τη διάρκεια της ωσμωτικής διούρησης παρατηρείται μεγαλύτερη απώλεια H<sub>2</sub>O σε σχέση με την απέκκριση των διαλυτών ουσιών (K<sup>+</sup> και Na<sup>+</sup>) με αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής του Na<sup>+</sup> του ορού εκτός αν υπάρχει ταυτόχρονη αύξηση της πρόσληψης H<sub>2</sub>O η οποία όμως είναι συνήθως μειωμένη στους διαβητικούς ασθενείς λόγω της συνυπάρχουσας ναυτίας ή των εμέτων που συνοδεύουν την ΔΚΟ<sup>47</sup>. Επιπλέον, όταν υπάρχει σημαντικού βαθμού κετονουρία, για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας υπάρχει αυξημένη απέκκριση κατιόντων (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) για να αντρροπεί η απώλεια των αρνητικά φορτισμένων κετονοσωμάτων<sup>48</sup>.

Και σ' αυτή την περίπτωση υπάρχει μεγαλύτερη απώλεια ύδατος σε σχέση με τις απεκκρινόμενες διαλυτές ουσίες. Ωστόσο, η αύξηση αυτή της τιμής του Na<sup>+</sup> του ορού αντρροπείται από τη μετακίνηση H<sub>2</sub>O από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο εξαιτίας της υπερωσμωτικότητας η οποία οφείλεται στην υπεργλυκαιμία. Έχει υπολογιστεί ότι για κάθε αύξηση κατά 62 mg/dl της τιμής της γλυκόζης του ορού, παρατηρείται μείωση της τιμής του Na<sup>+</sup> του ορού κατά 1 mmol/L<sup>49</sup>. Επιπλέον, συχνά μη καλά ρυθμισμένοι διαβητικοί ασθενείς έχουν υπερλιπιδαιμία η οποία είναι δυνατό να μειώσει ψευδώς την τιμή του Na<sup>+</sup> του ορού (ψευδοϋπονατρίαζία). Η παρουσία λιπαιμικού ορού θα πρέπει να κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη στην κατεύθυνση της ψευδοϋπονατρίαζίας. Η διάγνωσή της θα επιβεβαιωθεί με τη μέτρηση της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος (Posm) η οποία παρά την υπονατρίαζία θα βρίσκεται στα φυσιολογικά επίπεδα<sup>50</sup>.

Ο προσδιορισμός και η σωστή αξιολόγηση της τιμής του Na<sup>+</sup> του ορού σε περιπτώσεις βαριάς υπεργλυκαιμίας έχει ιδιαίτερη αξία. Αν και, τόσο η υπερνατρίαζία όσο και η υπεργλυκαιμία προκαλούν υπερωσμωτικότητα, εντούτοις σημαντικού βαθμού αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων παρατηρείται μόνο όταν υπάρχει υπερνατρίαζία. Αυτό συμβαίνει για δύο λόγους: α) η γλυκόζη είναι σε θέση να εισέλθει στα εγκεφαλικά κύτταρα ακόμα και όταν δεν υπάρχει ινσουλίνη, με επακόλουθο τη μείωση της κυτταρικής αφυδάτωσης, β) υπάρχει μεγαλύτερη προσαρμοστικότητα των εγκεφαλικών νευρώνων στην υπεργλυκαιμία σε σχέση με την υπερνατρίαζία λόγω συσσώρευσης στα κύτταρα ηλεκτρολυτών καθώς και αμινοξέων, ιδιαίτερα ταυρίνης και άλλων αταυτοποίητων διαλυτών ουσιών των καλούμενων «ιδιογενών ωσμωλίων». Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η υπερνατρίαζία προκαλεί σημαντική αφυδάτωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα και φαίνεται ότι είναι ο υπεύθυνος μηχανισμός για τα συμπτώματα των ασθενών με υπερωσμωτικό μη κετωικό κόμα<sup>51</sup>. Στην πλειοψηφία όμως των περιπτώσεων η τιμή του Na<sup>+</sup> του ορού βρίσκεται στα φυσιολογικά επίπεδα. Γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να προσδιορίζεται η διορθωμένη για το βαθμό της υπεργλυκαιμίας τιμή Na<sup>+</sup> του ορού<sup>19</sup>. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με τη διορθωμένη για το βαθμό της υπεργλυκαιμίας τιμή Na<sup>+</sup> του ορού<sup>54,56</sup>. Σ' αυτή την περίπτωση, η θεραπεία θα

πρέπει να κατευθυνθεί στη διόρθωση της υπερνατριάμιας (υπερτονικής αφυδάτωσης) με τη χορήγηση π.χ. ημισότονου φυσιολογικού ορού (N/2).

Τα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι δυνατόν να μεταβάλλουν την τιμή του  $\text{Na}^+$  του ορού. Σημαντικό ποσοστό διαβητικών ασθενών χρησιμοποιεί σουλφονουλορίες. Η χλωροπροπαμίδη, ένα παλαιότερο φάρμακο της ομάδας αυτής, είναι το συχνότερο αίτιο του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) που οφείλεται σε φάρμακα και προκαλεί σημαντικού βαθμού υπονατριάμια στο 4% των ασθενών<sup>57</sup>. Το φάρμακο φαίνεται ότι ενισχύει τη δράση της ADH πιθανώς αυξάνοντας την επαναρρόφηση  $\text{NaCl}$  στη μυελώδη μοίρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Η δράση αυτή αυξάνει την ωσμωτικότητα του μυελικού διάμεσου χώρου. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η χλωροπροπαμίδη δρα άμεσα στα αθροιστικά σωληνάκια και προκαλεί μια μεγαλύτερη του φυσιολογικού αύξηση της εξαρτώμενης από την ADH δραστηριότητα της αδενυλικυκλάσης και της παραγωγής του κυκλικού  $\text{AMP}^{38,60}$ . Ορισμένα φυσιολογικά άτομα διατηρούν χαμηλά επίπεδα ADH (2 ng/ml) παρά την παρουσία υποωσμωτικότητας. Είναι πολύ πιθανό ότι τέτοια άτομα παρουσιάζουν υπονατριάμια μετά τη χορήγηση του φαρμάκου<sup>57,60</sup>. Η ταυτόχρονη χορήγηση ενός ακόμα φαρμάκου που προκαλεί υπονατριάμια (όπως π.χ. τα θειαζιδικά διουρητικά) αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης υπονατριάμιας<sup>57,61</sup>. Άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα, όπως η τόλαζαμίδη και η ακετοεξαμίδη, έχουν αντίθετα αποτελέσματα καθώς προκαλούν, μέσω άγνωστου μηχανισμού, μικρή αύξηση της απέκκρισης  $\text{H}_2\text{O}$ . Έτσι, αυτά τα φάρμακα θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε ασθενείς που εμφανίζουν υπονατριάμια μετά τη χορήγηση χλωροπροπαμιδής<sup>62</sup>.

#### 4. Διαταραχές του μεταβολισμού του $\text{Cl}^-$

Όπως είναι γνωστό, η αξιολόγηση της τιμής του  $\text{Cl}^-$  του ορού γίνεται πάντα σε σχέση με την τιμή του  $\text{Na}^+$  του ορού. Έτσι, σε μεταβολές της υδάτωσης του ατόμου μεταβάλλονται ανάλογα οι τιμές του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{Cl}^-$  του ορού, ενώ η σχέση τους παραμένει σταθερή ( $\text{Na}^+/\text{Cl}^- = 1.4$ )<sup>63</sup>. Αντίθετα, σε διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας παρατηρείται μεταβολή της τιμής του  $\text{Cl}^-$  του

ορού χωρίς ανάλογες μεταβολές της τιμής του  $\text{Na}^+$  του ορού με αποτέλεσμα μεταβολή της σχέσης  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ . Γι αυτό το λόγο, σε ασθενείς με μεταβολική οξέωση και φυσιολογικό χάσμα ανιόντων υπάρχει υπερχλωραιμία και μείωση της σχέσης  $\text{Na}^+/\text{Cl}^- (< 1.4)$ . Αν και οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, είναι δυνατό να εμφανίσουν και υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση ιδιαίτερα στη φάση διόρθωσής της. Η διαταραχή αυτή οφείλεται σε αυξημένη απέκκριση των οργανικών ανιόντων (κύρια του β-υδροξυβουτυρικού οξέος) ως άλας  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . Τα οργανικά αυτά ανιόντα μεταβολίζονται σε  $\text{HCO}_2^-$  και επομένως αποτελούν πηγή  $\text{HCO}_3^-$ . Η αποβολή τους στα ούρα αποτελεί δυνητική απώλεια βάσης με αποτέλεσμα, αφενός μεν τη διαιώνιση της προϋπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης, αφετέρου δε τη μετάπτωση σε υπερχλωραιμικού τύπου οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων, επειδή το αντίστοιχα οργανικό ανιόν δεν κατακρατείται<sup>64,65</sup>.

#### 5. Διαταραχές του μεταβολισμού του $\text{Mg}^{++}$

Κατά τη διάρκεια απορρυθμισμένου διαβήτη παρατηρείται σημαντική απώλεια  $\text{Mg}^{++}$  εξαιτίας της ωσμωτικής διούρησης και της απέκκρισης των αρνητικά φορτισμένων κετοανιόντων. Οι απώλειες αυτές οφείλονται σε μείωση της επαναρρόφησης  $\text{Mg}^{++}$  κύρια στην αγκύλη του Henle. Οι απώλειες  $\text{Mg}^{++}$  σε ασθενείς με κετοξέωση ανέρχονται σε 40-80 mEq. Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό υπομαγνησαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινσουλίνη, καθώς παρατηρείται είσοδος του  $\text{Mg}^{++}$  στα κύτταρα<sup>66,70</sup>.

#### 6. Διαταραχές του μεταβολισμού του $\text{Ca}^{++}$

Αν και μεταβολές του  $\text{Ca}^{++}$  του ορού δεν παρατηρούνται σε διαβητικούς ασθενείς, εντούτοις παρατηρείται σημαντική αύξηση της απέκκρισης  $\text{Ca}^{++}$  εξαιτίας της γλυκοζουρίας και της μεταβολικής οξέωσης<sup>68,69,71,72</sup>. Ο υπερπαραθυρεοειδισμός όμως που επακολουθεί φαίνεται ότι παίζει κάποιο ρόλο στην υποφωσφαταιμία των διαβητικών ασθενών<sup>73</sup>.

## 7. Διαταραχές του μεταβολισμού του φωσφόρου

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο (μετά τον αλκοολισμό) έλλειψης φωσφόρου στην κλινική πράξη. Απσρρυθμισμένοι διαβητικοί και ιδιαίτερα ασθενείς με ΔΚΟ ή ΥΚ έχουν σημαντικό έλλειμμα ενδοκυττάριου φωσφόρου (μέχρι 400 nmol). Ωστόσο, τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό συνήθως είναι φυσιολογικά ή και αυξημένα<sup>47,74</sup>. Η έλλειψη φωσφόρου οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη αλλά κύρια σε αυξημένες απώλειες από το γαστρεντερικό σωλήνα (π.χ. χορήγηση αντιόξινων που δεσμεύουν φωσφόρο ή διάρροιες) και τους νεφρούς. Η φωσφατουρία οφείλεται: α) στην ωσμωτική διούρηση η οποία παρεμβαίνει στην επαναρρόφηση του φωσφόρου τόσο άμεσα όσο και έμμεσα προκαλώντας δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό εξαιτίας της ασβεστιουρίας, β) στην άμεση δράση της οξυαιμίας η οποία αυξάνει το διηθούμενο φορτίο και μειώνει την εγγύς σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφόρου και γ) στην ίδια την αύξηση των επιπέδων του φωσφόρου του ορού<sup>74</sup>. Έχει επίσης διατυπωθεί η άποψη ότι η γλυκαγόνη αναστέλλει την επαναρρόφηση του φωσφόρου. Έτσι, η υπεργλυκαγοναιμία που συνοδεύει την ΔΚΟ συμβάλλει στην υπερφωσφατουρία και υποφωσφαταιμία<sup>75</sup>. Η διάσταση ανάμεσα στον ολικό φωσφόρο του οργανισμού και στα επίπεδά του στον ορό οφείλεται σε έξοδο φωσφόρου από τα κύτταρα η οποία αποδίδεται στη συνοδό ωσμωτική μετακίνηση  $H_2O$  από τα κύτταρα και σε άμεση δράση της μεταβολικής οξέωσης<sup>73,75</sup>.

Όπως ακριβώς συμβαίνει και με τα επίπεδα του  $K^+$  του ορού, η αρχική αύξηση των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό διορθώνεται γρήγορα με τη χορήγηση ινσουλίνης η οποία προάγει την είσοδο φωσφόρου στα κύτταρα. Επιπλέον, η ταχεία ενυδάτωση προκαλεί έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου και μείωση της σωληναριακής επαναρρόφησης φωσφόρου. Κατά τη διάρκεια της διόρθωσης της κετοξέωσης έχουν αναφερθεί πολύ χαμηλές τιμές φωσφόρου στον ορό (<1 mg/dl)<sup>47,74,76</sup>. Ωστόσο, η χορήγηση φωσφόρου (π.χ. φωσφορικού καλίου) δεν κρίνεται απαραίτητη<sup>77,78</sup>. Επιπρόσθετα, η χορήγηση των φωσφορικών δεν είναι ακίνδυνη, καθόσον είναι δυνατό να παρατηρηθεί υπερφωσφαταιμία<sup>79</sup>. Ως εκτούτου, υποστηρίζεται ότι η χορήγηση αλάτων φωσφόρου πρέπει να πε-

ριορίζεται σε λίγους ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική υποφωσφαταιμία και σημαντικού βαθμού αφυδάτωση. Χρόνια παρατεταμένη υποφωσφαταιμία (επίπεδα φωσφόρου <1 mg/dl), μειώνει τον ουδό επαναρρόφησης της γλυκόζης. Η μείωση αυτή φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη μείωση των κυτταροπλασματικών νουκλεοτιδίων στα σωληναριακά κύτταρα τα οποία είναι απαραίτητα για τη μεταφορά της γλυκόζης<sup>80</sup>.

Τέλος, είναι γνωστό ότι η υπερινσουλιναμία προάγει την επαναρρόφηση φωσφόρου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Η αύξηση της επαναρρόφησης οφείλεται στην άμεση διέγερση από την ινσουλίνη της συνμεταφοράς  $Na^+$  - φωσφόρου<sup>81</sup>. Είναι λοιπόν πολύ πιθανό ότι η θεραπεία με ινσουλίνη, αν και αρχικά μειώνει τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού προάγοντας την είσοδο φωσφόρου στα κύτταρα, σε μια δεύτερη φάση είναι δυνατό να μειώσει τη φωσφατουρία λόγω άμεσης κατακράτησης φωσφόρου, μείωσης του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, μείωσης της γλυκοζουρίας και της υπεργλυκαγοναιμίας με αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής του φωσφόρου του ορού<sup>82</sup>.

## Summary

*Elisaf M, Siamopoulos K.C. Electrolyte disturbances in diabetic patients. Hellen Diabetol Chron 1992; 2: 81-89.*

Very commonly diabetic patients develop a variety of electrolyte disturbances which play a significant role in the clinical picture, the evolution of the disease and the therapeutic intervention. These disturbances are more common in decompensated diabetic patients especially in patients with diabetic ketoacidosis or non ketotic coma. These patients are markedly  $K^+$ ,  $Mg^{++}$  and phosphorus depleted. Diabetic patients can also develop the syndrome of hyporeninemic hypoadosteronism which causes hyperkalemia and metabolic acidosis. In the majority of diabetic patients serum sodium remains within normal limits because of the existence of mechanisms which tend to change serum sodium in opposite directions. Diabetic patients may also develop changes in serum Cl<sup>-</sup> which correlated with those of serum  $Na^+$  or are attributed to the syndrome of hyperchloremic metabolic acidosis.

## Βιβλιογραφίες

1. DeFronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, Hendler R, Tamborlane WV, Felig P. Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism: Studies with somatostatin in normal dogs and in normal and diabetic human beings. *J Clin Invest* 1978; 61: 472-479.
2. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: New concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1978; 88: 681-695.
3. Adrogue HJ, Lederer ED, Siki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine* 1986; 65: 163-172.
4. Arieff AI, Carroll HJ. Nontoxic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibrium and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 1972; 51: 73-94.
5. Fulop M. Hyperkalemia in diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 1990; 299(3): 164-169.
6. Cox M, Sterns RH, Singer I. The defense against hyperkalemia: The roles of insulin and aldosterone. *N Engl J Med* 1978; 299: 525-532.
7. Clawen T, Flaiman JA. Effect of insulin and epinephrine on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase and glucose transport in soleus muscle. *Am J Physiol* 1987; 252: E492-E499.
8. Zierler KL, Rabinowitz D. Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism. Persistence of its action on potassium and free fatty acids without its effects on glucose. *J Clin Invest*. 1964; 43: 950-962.
9. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol* 1980; 238: E41-E427.
10. Aronoff RS. Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 1986; 30: 116-127.
11. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* 1981; 60: 339-354.
12. Nicodis GL, Kahn T, Sanchez A, Gabrielle JL. Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects. *Arch Intern Med* 1981; 141: 49-53.
13. Viberti GC. Glucose-induced hyperkalemia: A hazard for diabetics? *Lancet* 1978; 1: 690-691.
14. Goldfarb S, Cox M, Sirogy I, Goldberg M. Acute hyperkalemia induced by hyperglycemia: Hormonal mechanisms. *Ann Intern Med* 1976; 84: 426-432.
15. Adrogue HJ, Madras NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981; 71: 456-467.
16. Magner PO, Robinson L, Halperin RM, et al. The plasma potassium concentration: A re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 220-224.
17. Fulop M. Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979; 300: 1087-1089.
18. Perez GO, Oster JR, Yaamonde CA. Serum potassium concentration in acidemic states. *Nephron* 1981; 27: 233-243.
19. Adrogue HJ, Chap Z, Ishida T, Field JB. Role of endocrine pancreas in the kaliemic response to acute metabolic acidosis in conscious dogs. *J Clin Invest* 1985; 75: 798-808.
20. DeFronzo RA. Hyperkalemia in hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980; 17: 118-134.
21. West ML, Magner PO, Richardson RMA, Halperin ML. A renal mechanism limiting the degree of potassium loss in severely hyperglycemic patients. *Am J Nephrol* 1988; 8: 373-378.
22. Seftel HC, Kew MC. Early and intensive potassium replacement in diabetic acidosis. *Diabetes* 1966; 15: 694-696.
23. Abramson E, Arky R. Diabetic acidosis with initial hypokalemia. *J Am Med Assoc* 1960; 196: 401-404.
24. Soler NG, Bennett WA, Fitzgerald MG, Malins JM. Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974; 23: 610-615.
25. Mujais SK, Chekal MA, Jones WJ, Hayslett JP, Katz A. Modulation of renal sodium-potassium adenosine triphosphatase by aldosterone. *J Clin Invest* 1985; 76: 170-176.
26. Field MJ, Gleibisch GJ. Hormonal control of renal potassium excretion. *Kidney Int* 1985; 27: 379-387.
27. Kokko JP. Primary acquired hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1985; 27: 690-702.
28. Nadler JL, Lee FO, Hsueh W, Horton R. Evidence of prostacyclin deficiency in the syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1986; 314: 1015-1020.
29. Tan SY, Shapiro R, Franco R, et al. Indomethacin-induced prostaglandin inhibition with hyperkalemia: A reversible cause of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Ann Intern Med* 1979; 90: 783-785.
30. Kigoshi T, Morimoto S, Uchida K. Unresponsiveness of plasma mineralocorticoids to angiotensin II in diabetic patients with asymptomatic normoreninemic hypoaldosteronism. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 195-200.
31. Perez GO, Lespier L, Jacobi J, et al. Hyporeninemia and hypoaldosteronism in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1977; 137: 852-855.
32. Beretta-Piccoli C, Weidmann P, Kenack G. Responsiveness of plasma renin and aldosterone in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981; 20: 259-263.
33. Williams GH. Hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1986; 314: 1041-1042.
34. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte excretion. *J Clin Invest* 1976; 58: 83-90.
35. Ortolano FV, Dullerman BJ, Anderson S, et al. Elevated plasma natriuretic peptide levels in diabetic rats. A potential mediator of hypofiltration. *J Clin Invest* 1987; 80: 670-674.
36. DeLeiva A, Christlieb AR, Melby JC, et al. Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976; 295: 639-643.

37. Tuck ML, Sambhi MP, Levin L. Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus. Studies of the autonomic nervous systems control of renin release. *Diabetes* 1979; 28: 237-241.
38. Bianz RC, Peterson OW, Gushwa L, et al. Effect of modest hyperglycemia on tubuloglomerular feedback activity. *Kidney int* 1982; 22: S206-S212.
39. Sealey JE, Clark J, Bull MB, et al. Potassium balance and the control of renin secretion. *J Clin Invest* 1970; 49: 2119-2127.
40. Vaamonde CA, Perez GO. Tubular function in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1990; 10: 203-213.
41. Hullenberg NK, Mickiewicz C. Hyperkalemia in diabetes mellitus. Effect of a triamterene-hydrochlorothiazide combination. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1327-1330.
42. Williams FA Jr, Schambelan M, Biglieri EG, Carey RM. Acquired primary hypoaldosteronism due to an isolated zona glomerulosa defect. *N Engl J Med* 1983; 309: 1623-1627.
43. DeFronzo RA, Shering RS, Fellig P, et al. Nonuremic diabetic hyperkalemia. Possible role of insulin deficiency. *Arch Intern Med* 1977; 137: 842-843.
44. Fredlund P, Soltman S, Kondo T, et al. Aldosterone production by isolated glomerulosa cells. Modulation of sensitivity to angiotensin II and ACTH by extracellular potassium concentration. *Endocrinology* 1977; 100: 481-486.
45. Christlieb AR. Treatment selection considerations for the hypertensive diabetic patient. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1167-1174.
46. Arruda JA, Battle P, Sehj JT, et al. Hyperkalemia and renal insufficiency: role of aldosterone deficiency and tubular dysfunction. *Am J Nephrol* 1981; 1: 160-167.
47. Seldin DW, Taval R. The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. *J Clin Invest* 1950; 29: 552-565.
48. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism: A review with clinical implication. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
49. Katz M. Hyperglycemia-induced hyponatremia: Calculation of expected serum sodium depression (letter). *N Engl J Med* 1973; 289: 843-844.
50. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: A reappraisal. *Am J Med* 1989; 86: 315-318.
51. Lund-Andersen H. Transport of glucose from blood to brain. *Physiol Rev* 1979; 59: 305-352.
52. Pollock AS, Arieff AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol* 1980; 239: F195-205.
53. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. *Ann Intern Med* 1989; 110: 855-857.
54. Popli S, Leechy DJ, daugirdas JT, et al. Asymptomatic, nonketotic severe hyperglycemia with hyponatremia. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1962-64.
55. Stamopoulos KC, Elisaf M, Pappas M. Severe asymptomatic hyperglycemia in a non-diabetic CAPD patient. *Per Dial Intern* 1992; 12: 72-73.
56. Leechy DS, Manahan FJ, Daugirdas JT, Ing TS. Predictors of mental status in the hyperglycemic hyperosmolar syndrome (HHS) (Abstract) *Kidney Int* 1990; 37: 267.
57. Weissman P, Shenkman L, Gregerman RI. Chlorpropamide hyponatremia: Drug-induced inappropriate antidiuretic-hormone activity. *N Engl J Med* 1971; 284: 65-71.
58. Moses AM, Fenner R, Schroeder ET, Coulson R. Further studies on the mechanism by which chlorpropamide alters the action of vasopressin. *Endocrinology* 1982; 111: 2025-2030.
59. Welch WJ, Ott CE, Lorenz IN, Kotchen TE. Effects of chlorpropamide on loop of Henle function and plasma renin. *Kidney Int* 1986; 30: 712-716.
60. Kusano E, Braun-Werness JL, Vick DJ, et al. Chlorpropamide action on renal concentrating mechanism in rats with hypothalamic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 1983; 72: 1298-1313.
61. Zalin AM, Hutchinson KE, Jong M, Matthews K. Hyponatremia during treatment with chlorpropamide and osmuretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). *Br Med J* 1984; 289: 659.
62. Moses AM, Howanitz J, Miller M. Diuretic action of three sulfonylurea drugs. *Ann Intern Med* 1973; 78: 541-543.
63. Elisaf M, Σταμόπουλος ΚΧ. Διακρίση μεταβολικής οξέωσης. *Ιατρική* 1990, 58(2): 138-143.
64. Elisaf M, Σταμόπουλος ΚΧ. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε διαβητικούς ασθενείς. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1990, 3(1): 27-31.
65. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med* 1978; 89: 925-927.
66. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WA, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1603-1610.
67. Oster JR, Epstein M. Acid-base aspects of ketoacidosis. *Am J Nephrol* 1984; 4: 137-151.
68. Vaamonde CA, Peter GO. Tubular function in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1990; 10(3): 203-213.
69. Dirks JJ. The kidney and magnesium regulation. *Kidney Int* 1983; 23: 771-777.
70. Martin HE. *Clinical magnesium deficiency*. *Ann NY Acad Sci* 1969; 162: 891-900.
71. Sutton RAL, Wong NLM, Dirks JJ. Effect of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog. *Kidney Int* 1979; 15: 520-533.
72. Sutton RAL. Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 1983; 23: 665-673.
73. Raskin P, Pak CYC. The effect of chronic insulin therapy on phosphate metabolism in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981; 21: 50-54.
74. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1985; 79: 571-576.



75. O'Connor LR, Klein KL, Bethane JE. Hyperphosphatemia in lactic acidosis. *N Engl J Med* 1977; 297: 707-711.
76. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 157: 203-220.
77. Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980; 29: 87-95.
78. Wilson HK, Keever SP, Lea AS, et al. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 517-519.
79. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979; 67: 897-901.
80. Gold LW, Massry SG, Friedler RM. Effect of phosphate depletion on renal tubular reabsorption of glucose. *J Lab Clin Med* 1977; 89: 554-559.
81. Hammerman MR, Rogers S, Hansen VA, et al. Insulin stimulates Pi transport in brush-border vesicles from proximal tubular segments. *Am J Physiol* 1984; 247: E616-E624.
82. Brautbar N, Kleeman CR. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia: Clinical and pathophysiologic aspects. In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG (eds). *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. New York, Mac Graw Hill, 1987; 789-830.

Πρόσθετοι όροι  
 Σακχαρώδης διαβήτης  
 Ηλεκτρολυτικές διαταραχές  
 Υπορενιμικός υποαλδοστερονισμός  
 Υπο/Υπερκαλιαιμία  
 Υπο/Υπερνατριάιμία  
 Υποφωσφαταιμία  
 Υπομαγνησιαιμία

Key words  
 Diabetes mellitus  
 Electrolyte abnormalities  
 Hyporenimemic hypoaldosteronism  
 Hypo/Hyperkalemia  
 Hypo/Hypernatremia  
 Hypophosphatemia  
 Hypomagnesemia