

volume 6
ISSUE 6
2018 novembre



QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Paola Gnerre

Supervisor Editor
Roberto Nardi

L'internista naviga nel mare salato che è in noi

Guest Editors: M. Grandi, R. Frediani, A. Fontanella, P. Gnerre

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

PAST PRESIDENT

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

SEGRETARIO

Micaela La Regina, *La Spezia, Italy*

SEGRETARIO VICARIO

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

Comunicazione Paola Gnerre, *Savona, Italy*
Ricerca Roberta Re, *Novara, Italy*
Formazione Maurizia Gambacorta, *Todi (PG), Italy*

TESORIERE

David Terracina, *Roma, Italy*

STAFF DI TESORERIA

Francesco D'Amore, *Roma, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA
"CENTRO STUDI FADOI"**

Direttore Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Supervisor per la Ricerca Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE
E AGGIORNAMENTO**

Direttore Mauro Silingardi, *Bologna, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-NORD**

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-SUD**

Generoso Uomo, *Napoli, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Flavio Tangianu, *Oristano, Italy*

**MEMBRO FISM E RESPONSABILE
PER L'INNOVAZIONE IN MEDICINA INTERNA**

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Editor in Chief Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE DEI
QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

**SUPERVISOR EDITOR DEI
QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

**DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION
E CONSULTA CARDIOVASCOLARE**

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

RAPPORTI CON EFIM

Antonio Luca Brucato, *Bergamo, Italy*
Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE SITO NAZIONALE
E COMUNICAZIONE**

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE CLINICAL COMPETENCE

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE AREA ECOGRAFIA

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*
Marcello Romano, *Catania, Italy*

RESPONSABILE MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi, *Isernia, Italy*

RESPONSABILE AREA NUTRIZIONE

Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Luciano Tramontano, *Praia a Mare (CS), Italy*

RESPONSABILE AREA DI CLINICAL GOVERNANCE

Giovanni Iosa, *Cesenatico (FC), Italy*
Stefano De Carli, *Udine, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



PRESIDENTE FONDAZIONE

Mauro Campanini, Novara, Italy

COORDINATORE

Giuseppe Augello, Canicatti (AG), Italy

DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA CENTRO STUDI FADOI

Direttore Francesco Dentali, Varese, Italy
Supervisor per la Ricerca Giancarlo Agnelli, Perugia, Italy

SEGRETERIA

Grazia Panigada, Pescia (PT), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Paolo Verdecchia, Assisi (PG), Italy

STAFF AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cecilia Becattini, Perugia, Italy
Pierpaolo Di Micco, Napoli, Italy
Fernando Gallucci, Napoli, Italy
Alessandro Squizzato, Varese, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE INFETTIVE

Ercole Concia, Verona, Italy

STAFF AREA MALATTIE INFETTIVE

Anna Maria Azzini, Verona, Italy
Gianluca Giuri, Castelnuovo ne' Monti (RE), Italy
Matteo Giorgi Pierfranceschi, Piacenza, Italy
Carlo Tascini, Pisa, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Leonardo Fabbri, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Bianca Beghè, Reggio Emilia, Italy
Piera Boschetto, Ferrara, Italy
Gaetano Cabibbo, Modica (RG), Italy
Francesco Corradi, Firenze, Italy
Francesco Ventrella, Cerignola (FG), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Carlo Salvarani, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Laura Morbidoni, Senigallia (AN), Italy
Nicolò Pipitone, Reggio Emilia, Italy
Tito D'Errico, Napoli, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE METABOLICHE

Roberto Vettor, Padova, Italy

STAFF AREA MALATTIE METABOLICHE

Tiziana Attardo, Agrigento, Italy
Giovanni Gulli, Savigliano (CN), Italy
Ada Maffettone, Napoli, Italy
Maurizio Nizzoli, Forlì, Italy

RESPONSABILE AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Antonio Greco, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

STAFF AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Marco Candela, Jesi (AN), Italy
Giovanni Mathieu, Pinerolo (TO), Italy
Valentino Moretti, San Daniele del Friuli (UD), Italy
Filomena Pietrantonio, Brescia, Italy
Elisa Romano, La Spezia, Italy

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, Bologna, Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, La Spezia, Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-SUD

Generoso Uomo, Napoli, Italy

STAFF DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Roberto Frediani, Chieri (TO), Italy
Marco Grandi, Sassuolo (MO), Italy

SEGRETERIA DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, Voghera (PV), Italy

BOARD SCIENTIFICO

Clelia Canale, Reggio Calabria, Italy
Fabrizio Colombo, Milano, Italy
Giuseppe De Matthaeis, Città Sant'Angelo (PE), Italy
Massimo Giusti, Torino, Italy
Luca Masotti, Cecina (LI), Italy
Nicola Mumoli, Livorno, Italy
Maurizio Ongari, Porretta Terme (BO), Italy
Ruggero Pastorelli, Collesferro (RM), Italy
Fulvio Pomeroy, Savigliano (CN), Italy
Roberto Risicato, Siracusa, Italy
Antonio Sacchetta, Treviso, Italy
Giancarlo Tintori, Pisa, Italy

COMMISSIONE TECNICHE E METODICHE INNOVATIVE DI FORMAZIONE E VERIFICA

Responsabile dell'Innovazione
in Medicina Interna Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy

STAFF

Francesco Dentali, Varese, Italy
Andrea Montagnani, Grosseto, Italy
Filippo Pieralli, Firenze, Italy

DIRETTORE SCIENTIFICO FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, Milano, Italy

REFERENTI SLOW MEDICINE

Roberto Frediani, Chieri (TO), Italy
Luigi Lusiani, Castelfranco Veneto (TV), Italy

RESPONSABILI AREA DOLORE

Domenico Panuccio, Bologna, Italy
Giuseppe Civardi, Piacenza, Italy

AREA CRITICA IN MEDICINA INTERNA

Carlo Nozzoli, Firenze, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

L'INTERNISTA NAVIGA NEL MARE SALATO CHE È IN NOI

Guest Editors: M. Grandi, R. Frediani, A. Fontanella, P. Gnerre

RASSEGNE

Il mare vivo che è in noi	1
F. Sgambato, S. Prozzo, E. Sgambato	
Meccanismi fisiologici del ricambio di sodio ed acqua	9
M. Renis	
Le alterazioni del bilancio del sodio e dell'acqua	24
M. Renis	
Approccio clinico-pratico ai disturbi dell'equilibrio acido-base	34
A. Casola, L. Bianchi, S. Detrenis, S. Pioli, M. del Mar Jordana-Sanchez, T. Pasquariello, D. Fasano, M. Saccò, A. Magnano, F. Spagnoli, M. Meschi	

L'INTERNISTA E LE ALTERAZIONI DEL SODIO

Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle iposodiemie ipotoniche e non ipotoniche	45
I. Ambrosino	
Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle ipersodiemie	54
A. Ilardi	
La sindrome da inappropriata antidiuresi	62
G. Tenconi, G. Secondo, L. Mortara	

L'INTERNISTA E LE ALTERAZIONI DEL POTASSIO

Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle ipopotassiemie	70
T.M. Attardo	
Approccio diagnostico e strumentale alle iperpotassiemie	82
M. Gambacorta	

L'INTERNISTA E LE ALTERAZIONI DEL CALCIO

Ipocalcemia: condizione comune a diverse patologie	85
A. Montagnani, M. Alessandri, M. Migliorini	
Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle ipercalcemie	95
P. Gnerre, M. Grandi, A. Percivale	

L'INTERNISTA E LE ALTERAZIONI DELLO IONE MAGNESIO

Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle ipomagnesiemie e alle ipermagnesiemie	104
L. Lenzi	

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

L'INTERNISTA E LE ALTERAZIONI DELLO IONE FOSFORO

Approccio al paziente con ipofosfatemia e iperfosfatemia 111
M.T. De Donato

CONCLUSIONI

Conclusioni
***...ma hai sale in zucca?*** 121
A. Fontanella

Non-commercial use only

Il mare vivo che è in noi

Francesco Sgambato,¹ Sergio Prozzo,¹ Ester Sgambato²

¹Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; ²Ospedale S. Eugenio, Roma, Italia

Introduzione

La vita è nata nell'acqua, probabilmente in un mare a bassa salinità, dove si sono sviluppate molte specie, fino ai proto-vertebrati. Acqua e sali sono, dunque, indispensabili alla vita e, per la loro conservazione ed il loro equilibrio, gli esseri viventi hanno modificato, nel corso della filogenesi, l'architettura del rene, rendendola via via più complessa sino alla comparsa dell'ansa di Henle.¹

Questa struttura si rese necessaria quando, approdando sulla terra, i nostri antichi progenitori non ebbero più il problema di eliminare liquidi in eccesso ma, piuttosto, quello di conservarli. *L'acqua è l'inizio e la fine di tutte le cose... Ogni cosa viene fuori dall'acqua e risolve nell'acqua.* Questo era già il pensiero di Talete di Mileto (640 a.C. o 624 a.C. - circa 547 a.C.) pensatore greco antico, considerato il primo filosofo della storia occidentale, e denominato *il filosofo dell'acqua*.

Se la Terra è la Madre (*Madre Terra*), il Mare è il Padre (*Padre Mare*).

In un uomo normale dal peso corporeo totale di 70 kg, l'acqua ne rappresenta il 60% (42 L), distribuita per il 40% in un compartimento intracellulare (LIC-liquido intracellulare, 28 L) e per il 20% in un compartimento extracellulare (LEC, 14 L). Di questo 20%, solo il 5% è rappresentato dal plasma (3,5 L) e il rimanente 15% è rappresentato dal liquido interstiziale (10,5 L).

Stando così le cose, praticamente non ci vuole molto a concludere che *noi siamo immersi e galleggianti in un mare che è dentro di noi*.

Claude Bernard (1813-1878), fisiologo francese, fissò alcuni tra i cardini della fisiologia applicata:

Corrispondente: Francesco Sgambato, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento, Italia.

E-mail incontrialcasale@gmail.com ; sgambatof@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Sgambato et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):1-8

L'Uomo è immerso in un milieu interieur, che funge da sistema unificante di tutto l'organismo, ed il cui equilibrio deve essere sempre salvaguardato.

La stabilità di questo ambiente interno, milieu interieur, è la condizione essenziale per l'esistenza della vita libera.²

Il milieu interieur è formato dal liquido circolante che circonda e bagna tutti gli elementi anatomici dei tessuti, penetra nei tessuti e costituisce l'insieme di tutti i liquidi interstiziali.³

L'ambiente interno, che oggi appare un concetto quasi ovvio, fu, per l'epoca in cui fu enunciata, un'idea rivoluzionaria da cui sono nati, poi, i concetti di equilibrio e di omeostasi.

Il mantenimento della condizione vitale, infatti, dipende da questo equilibrio *dinamico* di forze contrastanti, ma nelle giuste proporzioni, mantenute stabili da un incredibile sistema di regolatori automatici cooperanti, che agiscono, simultaneamente o in successione, secondo meccanismi di aggiustamento interdipendenti, previsti dai normali processi fisiologici.

In effetti non esiste mai una vera e propria *stasi del sistema (omeostasi)* ed, invece, vi è sempre una *oscillazione permanente tra equilibrio e instabilità (disequilibrio)*, per cui a buona ragione dovrebbe essere fatto un salto *ideologico* (andando oltre Cannon) e passando dal concetto di equilibrio statico a quello di *equilibrio dinamico o cinetico*, ovvero dal concetto di *omeostasi* al concetto di *omeodinamismo o omeocinetica*.

Ma, in pratica, di che cosa è fatto il *milieu interieur*, questo mare che è dentro di noi? Al suo interno, quali sono gli Equilibri omeocinetici cruciali?

La risposta può essere semplice: sicuramente in primis l'equilibrio dell'Idrogeno e quello dell'Ossigeno e, di conseguenza, quello dell'Acqua, che rappresenta un *trattato di pace* tra Idrogeno ed Ossigeno.⁴

A proposito dell'Idrogeno, poi, essendo stati abituati a parlarne in termini di pH (e, quindi, mediante quella immagine, quasi astratta per molti di noi, di logaritmo negativo in base dieci della concentrazione degli idrogenioni) abbiamo perso di vista il concetto chiave che l'attore principale del sistema è proprio l'Idrogeno.

Quando, poi, parliamo di acqua viene automaticamente in mente il Sodico, e non possiamo fare a meno

di parlarne perché esso rappresenta lo *scheletro osmotico dell'organismo* ed è strettamente correlato all'Acqua. Il Sodio per l'acqua è come il Sole per la terra e 154 mEq di sodio attraggono 1 L di acqua.

Di converso, poi, Sodio ed Acqua riportano inevitabilmente al concetto di Volume plasmatico circolante (Volume efficace di sangue arterioso-VESA) e Sodio e Volemia esprimono il concetto di Osmolalità (Figura 1).

Questi meccanismi omeocinetici dell'organismo umano ed altri ad essi correlati (concentrazione degli idrogenioni, livelli di ossigeno, equilibrio ionico, equilibrio osmolare, volemia, temperatura corporea, pressione arteriosa, consumo energetico, ecc.) sono strettamente connessi alla sua sopravvivenza.

Tutti ammettono la loro fondamentale importanza nella fisiologia e nella patologia umana, ma molti evitano accuratamente di approfondire questi argomenti.

Ci hanno fatto dedicare, infatti, molto tempo della nostra vita professionale (universitaria e post-universitaria nei Congressi Scientifici) al Colesterolo ed alle Lipoproteine, alle Prostaglandine ed ai Leucotrieni, alle Citochine ed ai Recettori, ai NAO, ai LABA ai LAMA, alle Statine e, troppo poco tempo, al Sodio, al Potassio, al Cloro, agli Idrogenioni, ai Bicarbonati, alle Osmoli ed all'Ossigeno, intorno ai quali, nei Pazienti critici e acuti, si gioca la vita dell'uomo.

Da molti anni, quindi, abbiamo deciso di occuparci di questi temi per colmare un vuoto culturale che vedevamo intorno a noi, perché convinti che tali lacune in questo delicato settore generano più morti di tutte le altre patologie più conosciute e già ampiamente discusse in tanti convegni.

La necessità di mantenere stabile il mare che è in noi

Dopo C. Bernard, che enunciò il principio generale della *nessaria stabilità per la sopravvivenza*, uno dei primi ad applicarsi praticamente per ricercare le spiegazioni matematico-scientifiche, con esperimenti *in vivo*, fu Jacques Loeb. (1859-1924), fisiologo tedesco.

La chiave delle sue ricerche era determinare la miscela appropriata di ioni o meglio *l'insieme armonioso* dei vari sali nelle giuste concentrazioni, tali da mantenere le condizioni vitali.

Gli studi di Loeb dettero le prime dimostrazioni *concrete* che il mantenimento della vita cellulare (ed umana) dipende da un equilibrio dinamico di forze ioniche contrastanti, mantenute nelle giuste proporzioni da un incredibile sistema di regolatori automatici.⁵⁻⁸

Loeb intraprese numerosi studi sperimentali in cui valutò il diverso comportamento vitale di vari organismi animali (unicellulari) quando essi venivano messi a contatto con *soluzioni saline diverse*, a varie concen-

Di che cosa è fatto il "milieu interieur" ?

Quali sono gli Equilibri omeodinamici cruciali ?

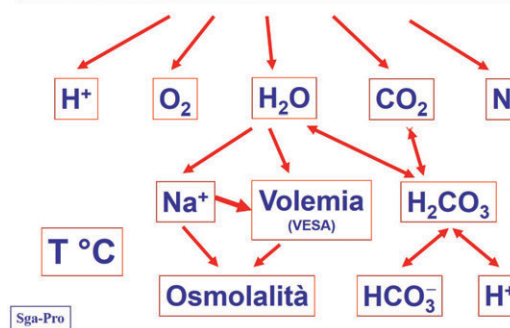


Figura 1. I componenti essenziali del nostro mare interiore.

trazioni oppure con miscele di tali soluzioni, pervenendo ad interessanti conclusioni.

Egli, per primo, fu sorpreso nel riscontrare che l'aggiunta di qualche Sale all'acqua distillata (tra cui anche il normale Cloruro di Sodio, apparentemente innocuo) era capace di renderla tossica nei confronti degli organismi viventi ivi contenuti, come pure che l'aggiunta ulteriore di altri tipi di Sali, nelle giuste proporzioni, consentiva di ridurre o annullare la precedente tossicità.

Egli chiamò questo fenomeno biologico: *antagonistic salt action*, *azione salina antagonista* e giunse alla conclusione che *l'acqua di mare* facilitava la sopravvivenza vitale degli organismi perché era una soluzione fisiologicamente *bilanciata*, proprio per la presenza di una miscela di Sali nelle giuste proporzioni.⁹⁻¹⁶

Il problema, quindi, era determinare la miscela appropriata, bilanciata, di tali ioni.

Nacque così il concetto delle *physiologically balanced salt solutions* (*soluzioni saline fisiologicamente equilibrate*).^{5,14}

Loeb ricreò in laboratorio un ambiente liquido artificiale, ove riuscire a far sopravvivere questi piccoli animali ed, in concreto, i suoi sforzi ebbero successo con un particolare *milieu* formato da una miscela di cinque soluzioni saline diverse, contenenti:

- Cloruro di Sodio (NaCl) (comune sale da cucina);
- Cloruro di Potassio (KCl);
- Cloruro di Magnesio (MgCl₂);
- Solfato di Magnesio (SO₄Mg);
- Cloruro di Calcio (CaCl₂).

Successivamente, aggiungendo e sottraendo un tipo di Sale per volta, a turno, sperimentò che la eliminazione di uno qualsiasi di questi Sali minerali metteva in pericolo la sopravvivenza degli animali, trasformando la Soluzione salina residua in un ambiente di vita più tossico.

Queste risultanze sperimentali lo portarono a concludere che non era importante per la sopravvivenza un singolo Sale, ma quello che era determinante era *l'insieme armonioso* dei vari Sali nelle giuste concentrazioni, adeguatamente miscelate (infatti, il risultato non variava, indipendentemente dal tipo di Sale eliminato per primo).

Queste conclusioni, oggi apparentemente semplici, basate su evidenze sperimentali plurime, che richiesero decine di anni di oscuro lavoro in laboratorio, rappresentavano un tassello utile a confermare, in modo chiaro, la teoria del *milieu interieur* di Claude Bernard enunciata già nel 1855.

Le risultanze degli studi di Loeb lo portarono a dedurre che ogni singolo Ione (od ogni singolo Sale minerale) ha un suo ruolo necessario, se non indispensabile, negli equilibri generali, dal che Loeb formulò *la legge universale dell'equilibrio minerale*, descrivendo le relazioni esistenti tra K^+ , Na^+ , Ca^{++} e Mg^{++} , in equilibrio fra di loro, e concludendo che tutte le alterazioni di tale equilibrio equivalevano ad una tossicità per la cellula.

Egli così espresse, testualmente, tali concetti *teorici*:

In una serie di lavori scientifici, a partire dal 1900, io ho mostrato che per le normali funzioni degli organi e degli organismi viventi è necessario che, all'interno della soluzione circostante, il rapporto della concentrazione degli ioni antagonisti ($Na + K / Mg + Ca$) sia mantenuto entro certi limiti; se il valore di questo quoziente diventa sia troppo alto sia troppo basso, i fenomeni vitali diventano anormali ed infine impossibili.

Successivamente, a causa del fallimento di altri suoi esperimenti, si convinse che la colpa era sua *nell'aver dato scarsa importanza alla concentrazione degli Idrogeno-ioni* all'interno delle Soluzioni liquide studiate, ovvero non aveva tenuto conto anche dello Stato acido-base ma solo di quello idro-elettrolitico, quando invece le due condizioni devono essere considerate inscindibili perché strettamente intercorrelate.¹⁷⁻¹⁹

Egli pervenne, quindi, nel 1912, ad un perfezionamento della sua formula iniziale introducendo al denominatore, anche la concentrazione degli Idrogenioni, giungendo così alla equazione (o formula) definitiva, sottostante (Formula 1):

FORMULA DI LOEB

$$\text{Fenomeni biologici} = \frac{[K^+] + [Na^+]}{[H^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}]}$$

Sga-Pro

Questa formula fa capire, infatti, in maniera molto semplice, i rapporti intercorrenti fra l'equilibrio acido-base e quello idro-elettrolitico, che, a loro volta, inter-

feriscono con molti fenomeni biologici, tra cui il potenziale di membrana cellulare e l'eccitabilità neuromuscolare, che tanto influenzano la funzione del miocardio e del sistema muscolare striato.

Queste vitali funzioni, infatti, sono influenzate, non solo dalla concentrazione del Na^+ , K^+ , Ca^{++} e Mg^{++} ma anche dalla concentrazione dell' H^+ .

Questa formula, infatti, non riguarda solo gli animali acquatici, che Loeb aveva studiato direttamente, ma anche gli animali terrestri, tra cui ovviamente l'Uomo, ed i vegetali.

Facciamo un esempio esplicativo applicato agli esseri umani, riferendoci, per cominciare, ad alcuni fenomeni biologici più comuni, quali per esempio, il *potenziale di membrana delle cellule miocardiche* oppure la *eccitabilità neuromuscolare*.

Sappiamo tutti che la funzione elettro-ionica del potassio si esplica nella regolazione dell'attività elettrica delle membrane cellulari, il che regola, insieme agli altri ioni, l'eccitabilità neuromuscolare.

L'Iperpotassiemia, per esempio, determina l'accelerazione del processo di ripolarizzazione della cellula miocardica (e, quindi, aumenta l'eccitabilità del suo potenziale di membrana).

Per tale motivo il riscontro laboratoristico di una Potassiemia elevata ci mette in grande allarme e ci adoperiamo subito per la sua correzione, ma è esperienza comune, nella pratica medica, aver constatato che, in alcuni casi clinici con valori molto elevati della Potassiemia (intorno a 8 mEq/L per esempio) non è successo nulla di rilevante dal punto di vista clinico, né dal punto di vista delle modifiche elettrocardiografiche, mentre in altri pazienti, anche con valori superiori a 6,5 mEq/L per esempio, già abbiamo potuto assistere a fenomeni elettrocardiografici significativi e/o a turbe del ritmo capaci di compromettere la vita del paziente.

Non riuscivamo a dare una spiegazione plausibile a questa discordanza fino a che non abbiamo conosciuto la Formula di Loeb.

Infatti, se andiamo ad analizzare più attentamente il caso clinico capitato alla nostra osservazione, scopriamo che nella forma clinicamente silente (nonostante il Potassio molto elevato) si trattava di una Iperpotassiemia in Paziente con una insufficienza reale cronica, cui si associava una Acidosi metabolica con un aumento, quindi, della concentrazione idrogenionica, che nella Formula di Loeb è posizionata al denominatore.

Livelli alti di Potassio al numeratore e gli Idrogenioni alti al denominatore praticamente si controbilanciano reciprocamente e la risultante dell'equazione rimane stabile, facendo sì che l'eccitabilità non venga modificata. *Contraria sunt complementa*.

Il correggere isolatamente, invece, uno dei due parametri anomali, senza tener conto dell'altro (od anche

degli altri Ioni presenti nell'equazione) può creare seri problemi clinici generali, perché, per esempio, se correggiamo velocemente l'Acidosi metabolica, che causa l'aumento degli Idrogenioni al denominatore, mediante l'utilizzo di una Soluzione di Bicarbonato di sodio, si avrà di conseguenza che gli Idrogenioni al denominatore si abbasseranno (riducendosi sensibilmente verso il valore della norma) e la Iperpotassiemia al numeratore resterà una anomalia isolata, nel qual caso la sua influenza sulla eccitabilità diverrà molto più alta.

Il Paziente, che fino a pochi minuti prima era stabile con un antagonismo reciproco delle due anomalie, diventa improvvisamente instabile con gravi turbe del ritmo fino all'arresto.

E colui che ha corretto troppo rapidamente l'Acidosi metabolica, senza tener conto della concomitante iperpotassiemia, è portato a dire: *Ma guarda la sfortuna! Ora che finalmente il pH era tornato normale, questo Paziente è incappato in un fenomeno tromboembolico.*

Questo è uno dei tanti esempi possibili, utili a capire che gli interventi di correzione degli squilibri idro-elettrolitici ed acido-base devono essere attuati tenendo conto della totalità dei protagonisti interessati e, quasi sempre, in tempi graduali, in maniera tale da assecondare le risposte naturali fisiologiche, senza interventi bruschi destabilizzanti.

Questa è, certamente, un'altra delle dimostrazioni che impongono la *valutazione globale*, e che riportano ineludibilmente all'attenzione di tutti i Medici (Specialisti e non) la necessità di fornirsi di una *mentalità internistica* od *olistica*, che dir si voglia.

Nello stesso tempo, però, non bisogna essere troppo semplicistici, in quanto la miscela di tutti questi ioni è sempre più complessa di quello che conosciamo e, talvolta, i rapporti tra questi ioni non sono univoci in tutte le situazioni, come ci aspetteremmo. Per esempio il Calcio ed il Magnesio sono alleati in alcune funzioni ed in altre condizioni diventano antagonisti.

I lavori di Loeb sull'*antagonistic salt action* possono ben dirsi cruciali nella comprensione delle caratteristiche biologiche necessarie alle Soluzioni saline per essere adatte alla conservazione della vita e si può affermare che i suoi esperimenti dettero, nella pratica clinica, una spiegazione scientifica al concetto della *necessità della stabilità* del mare che è dentro di noi.

The urge of his mind was to see each subject simply and as a whole. He was not content to pursue a special part of a problem without considering its relation to all the rest.

(L'interesse preminente della sua mente era di vedere ogni soggetto sia come singolo che come un intero. Egli non si accontentava di osservare una parte speciale di un problema senza considerare la sua relazione con tutto il resto).

Platone diceva: *Nessuno nasce solo o è nato per sé solo* e, praticamente, ognuno (Ione e non solo) rappresenta soltanto uno dei mille ingranaggi della *grande orologeria cosmica*.

Questi nuovi approcci spianarono la strada ai lavori sperimentali di Lawrence Joseph Henderson (1878-1942) che portarono alla geniale formulazione della sua Equazione, in cui venne sintetizzata tutta la problematica dell'equilibrio acido-base, ovverosia che la concentrazione degli Idrogenioni (e quindi la acidità o la basicità del nostro mare interno) è data dal rapporto quantitativo esistente fra la concentrazione dell'Acido Carbonico (al numeratore) e la concentrazione dei Bicarbonati (al denominatore) secondo una costante K.²⁰⁻²³

Lo stesso Henderson *comparò la composizione dei Sali dell'acqua marina con il sangue degli animali superiori e trovò che essi erano simili, specialmente in relazione alla stabilità della concentrazione idrogenionica e, quindi, della acidità. Egli suggerì, quindi, che la vita è iniziata nell'oceano e questo milieu marino di un'epoca precedente, viene mantenuto nel sangue degli animali superiori da parte dell'organismo stesso.*²⁴

I fondamentali per il mantenimento della stabilità

Per mantenere costante il *nostro mare interno* è indispensabile che, in qualsiasi istante, vengano salvaguardati 4 principi fondamentali:

- il principio di *neutralità* (acido-base);
- il principio di *elettroneutralità* (ionico);
- il principio di *iso-osmolalità* (osmolare);
- il principio di *iso-volemia*.

Il principio di neutralità acido-base

L'organismo umano, per effetto del suo metabolismo, produce in continuazione acidi: ogni giorno, quindi, vengono ricavati dai nostri processi metabolici 15.000-20.000 milliEquivalenti (mEq) di CO₂, che vengono poi escreti dai polmoni, dai reni e dagli altri organi.

Inoltre una normale dieta provoca la formazione di 50-100 mEq di H⁺ nelle 24 ore. Basti pensare, semplicemente, che l'acqua potabile, proveniente dal rubinetto, non ha pH 7,40, bensì pH variabile intorno a 5 (l'acqua pura ha pH 7); il latte ha pH 6,6; la coca-cola ha pH 2,8; la soluzione fisiologica ha pH al di sotto di 7,0; la soluzione glucosata ha pH sempre acido, intorno a 4,5 o 5,0.

La maggiore preoccupazione del corpo umano (e del mare in esso contenuto), quindi, è quella di *difendersi dalla acidità*, perché egli normalmente produce

idrogenioni (H^+ , acidi) e non ossidrioni (OH^- , basi) e, quindi, l'acidosi è molto più frequente dell'alcalosi.

La produzione di idrogenioni avviene in condizioni normali (fisiologiche), mentre l'alcalinità si crea solo per una situazione di patologia.

Gli acidi prodotti normalmente, prima di raggiungere gli organi emuntori, passano nel sangue e questo passaggio, dalla produzione alla eliminazione, deve avvenire senza modificare la normale concentrazione idrogenionica.

E questa è la più sorprendente qualità dei nostri sistemi omeostatici, come espresso da Henderson Laurence J. già nel 1908: *The most significant and the most conspicuous property of blood is the extraordinary ability to neutralize large amounts of acids or bases without losing its neutral reaction.*

La più importante e la più evidente proprietà del sangue è la sua straordinaria abilità nel neutralizzare larghe quantità di acidi o basi senza perdere la sua reazione neutra.^{20,21}

Anche Sorensen S.P.L. (1868-1939), inventore della scala del pH, dimostrò, nel 1909, che *la normale concentrazione dello ione idrogeno è un fattore essenziale in tutti i processi biologici.*²⁵

Tale concentrazione degli idrogenioni deve oscillare, nella norma, intorno a 40 nanoEq/L (corrispondenti ad un pH di 7,40) e variazioni di questi numeri possono alterare tutti i processi metabolici.

Le difese, poste in essere dall'organismo, contro le variazioni di questa concentrazione idrogenionica normale, si basano su tre differenti sistemi (i tamponi, i polmoni ed i reni) con diversi tempi di intervento.

I sistemi tampone corporei entrano in azione nel giro di pochi secondi, i polmoni nel giro di pochi minuti ed il rene impiega almeno 8-12 ore solo per dare inizio alla sua azione. Se ci fossero solo i bicarbonati potremmo sopravvivere solo per alcune ore (mezza giornata circa) perché essi verrebbero consumati in poco tempo; se ci fossero solo i polmoni potremmo resistere solo per qualche giorno mediante la iperventilazione, fino a quando la fatica muscolare ce lo consentisse; se ci fossero solo i reni moriremmo subito, perché, mentre essi arrivano a funzionare a pieno regime saremmo già morti per eccesso di acidi non più tamponati.

La poco famosa (ma basilare) equazione di Henderson sintetizza tutta la problematica dell'equilibrio acido-base, ovverosia che la concentrazione degli idrogenioni (e quindi l'acidità o la basicità di una soluzione) è data dal rapporto quantitativo esistente fra la concentrazione dell'acido carbonico (H_2CO_3 , al numeratore) e la concentrazione dei bicarbonati (HCO_3^- , al denominatore) secondo una costante K.

Considerato che a regolare la pressione dell'anidride carbonica è deputato prevalentemente il polmone ed a regolare la concentrazione del bicarbonato

è deputato prevalentemente il rene, possiamo concludere che la concentrazione degli Idrogenioni è la risultante del rapporto fra la funzione del polmone e la funzione del rene (Figura 2).

Questa immagine ci consente di passare dalla chimica (spesso antipatica) alla clinica (a noi più congeniale) e ci semplifica la memorizzazione della formula, richiamando alla mente che il polmone sta al di sopra del diaframma (linea della frazione) mentre il rene sta al di sotto di esso.

In condizioni patologiche questo equilibrio si può rompere e si hanno le alterazioni acido-base, isolate o miste.

Per esempio, se il polmone non funziona, aumenta la PCO_2 , si ha un aumento degli idrogenioni e quindi, una acidosi di origine respiratoria; se il polmone funziona troppo (esempio, una iperventilazione in corso di crisi d'ansia) diminuisce la PCO_2 , diminuiscono gli idrogenioni e si avrà una alcalosi di tipo respiratorio.

Se il rene non funziona e non riassorbe i bicarbonati, essi vengono persi nelle urine e diminuiscono nel sangue ed al denominatore della frazione, per cui si avrà, di conseguenza un aumento degli idrogenioni liberi ed, a seguire, una acidosi di origine metabolica.

Se aumentano i bicarbonati (per esempio, per un errore nella loro somministrazione) diminuiscono gli idrogenioni liberi e si avrà una alcalosi metabolica.

Il principio di *elettroneutralità* (ionico)

L'equilibrio ionico si fonda essenzialmente sul principio di elettroneutralità, secondo il quale nel nostro organismo, in ogni istante, la somma dei cationi (sostanze a carica positiva) deve essere sempre uguale alla somma degli anioni (sostanze a carica negativa),

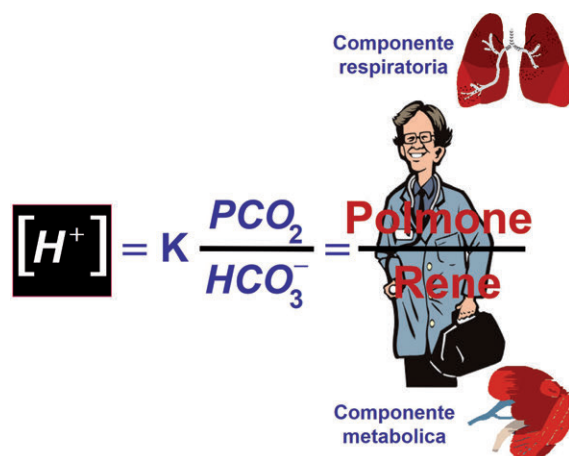


Figura 2. L'equazione *umanizzata* dell'equilibrio acido-base.

in modo da annullarsi scambievolmente dal punto di vista ionico.^{26,27}

La somma dei cationi ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++} + \text{Altri}$) corrisponde a 154 mEq/L e la somma degli anioni (Cloro + Bicarbonati + Proteine + Fosfati + Solfati + Acidi Organici) raggiunge lo stesso valore totale di 154 (Figura 3) (questo è il motivo per cui la classica Soluzione Fisiologica 0,9 %, utilizzata comunemente nella pratica clinica, è fatta in modo da contenere 9 gr di Cloruro di Sodio per ogni litro, perché in tal modo si hanno 154 mEq di Na e 154 mEq di Cloro).

Spesso si fa confusione sul concetto di *elettroneutralità*, che non deve essere frainteso con quello di *neutralità* utilizzato dal punto di vista acido-base.

Nell'equilibrio acido-base (E.A.B.), convenzionalmente, si intende per *neutralità* la presenza di un pH = 7, cioè né acido né basico, bensì neutro (diverso, poi, dal pH normale o fisiologico, che è pari a 7,4, cioè tendenzialmente basico (o alcalino)).

Il principio di iso-osmolalità (osmolare)

L'osmolalità esprime la concentrazione di sostanze osmoticamente attive (osmoli) presenti in 1 L di acqua. Essa può essere misurata con l'osmometro oppure può essere calcolata con una semplice Formula 2:

FORMULA DELLA OSMOLALITÀ DEL LEC

$$Posm = 2[Na^+] + \frac{[Glucosio]}{18} + \frac{[N-ureico]}{2,8}$$

$$Posm = (2 \times 140) + \frac{90}{18} + \frac{14}{2,8} = 290 mOsm / kg / H_2O$$

Sga-Pro

Per il principio della iso-osmolalità, nel soggetto normale, la osmolalità endocellulare e la osmolalità extracellulare debbono essere sempre perfettamente uguali; questo riequilibrio può avvenire grazie alle proprietà della membrana cellulare, che è permeabile liberamente all'acqua, mentre non è permeabile liberamente al Sodio.

L'acqua passa liberamente dallo scompartimento intracellulare (L.I.C.) a quello extracellulare (L.E.C.) (o viceversa) in base alle variazioni della pressione osmotica, fino a raggiungere l'equilibrio.

La pressione osmotica è determinata, in massima parte, dal Na^+ che ha un forte *potere osmotico*, per cui in una soluzione si comporta come una sostanza *osmoticamente attiva*, capace cioè di attirare acqua e trattenerla, e proprio per questa sua prevalente funzione esso viene definito: *lo scheletro osmotico dell'organismo*.

I sali di sodio rappresentano più del 95% dell'osmolalità totale, per cui dire sodiemia o dire osmolalità è quasi la stessa cosa.

Quando aumenta la pressione osmotica nel L.E.C. (per es. per aumento del sodio ivi presente) si assiste ad un immediato spostamento dell'acqua dal L.I.C. al L.E.C. lungo il gradiente di concentrazione creato dall'osmolalità aumentata, per cui si determina una disidratazione intra-cellulare con conseguente raggrinzimento e sofferenza cellulare.

Se questa cellula è un neurone, si hanno variazioni dello stato di coscienza ed i sintomi possono comparire anche fino al coma.

Analoghi fenomeni possono avvenire qualora si verifichi una diminuzione del Na^+ nel L.E.C., il che comporta una migrazione dell'acqua verso il LIC con conseguente rigonfiamento cellulare ed analoga sofferenza.

Per tali motivi, nei Pazienti in età avanzata, bisogna stare attenti prima di usare espressioni: *Ha l'arteriosclerosi cerebrale*, oppure *Non ci sta con la testa* od ancora *Si è rimbambito...* senza aver prima controllato la Sodiemia.²⁸

Questo equilibrio osmolare può apparire semplice, ma in effetti, il suo mantenimento nelle condizioni normali è un processo complesso che vede in causa molti attori: l'ormone antidiuretico (ADH), la sete, l'aldosterone (o meglio il sistema renina-angiotensina-aldosterone, S.R.A.A) ed i peptidi natriuretici, atriale (ANP) e cerebrale (BNP).

I migliori esperti di Sodiemia e di Osmolalità e del loro influsso sul senso della sete, non sono i Medici, ma i Barman e gli Albergatori che ci provocano con le noccioline salate sui banchi del bar o nei frigoriferi degli alberghi...perché sanno bene che così prima o poi...berremo!!

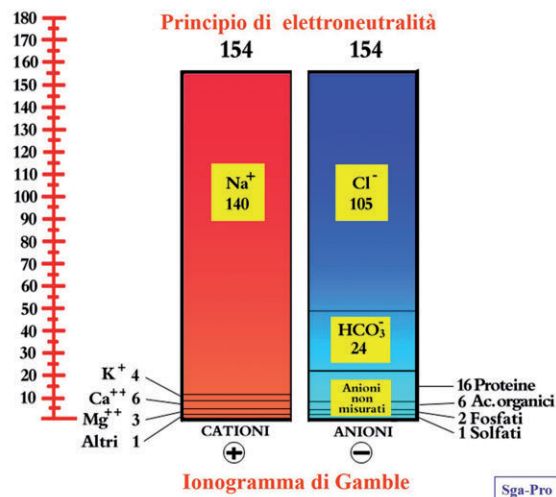


Figura 3. Le torri gemelle, ionogramma di Gamble.

Il principio di iso-volemia

Come abbiamo più volte ripetuto (e mai a sufficienza) l'altro elemento importante che incide in modo sostanziale sul mantenimento dell'omeostasi generale del *nostro mare interno* è il *volume efficace di sangue arterioso (VESA)* o *volemia efficace*.

Con questo termine non si intende tutto il volume totale di sangue circolante, ma solamente quella piccola parte del volume ematico circolante (circa il 15%), che riempie il letto vascolare dei grossi vasi intratoracici ed addominali, il piccolo circolo e le camere cardiache, da cui dipende l'attivazione dei cosiddetti *recettori del volume*, che verificano lo *stato di ripienezza* dei vasi circolatori e regolano il precarico cardiaco.

Al contrario, il volume totale del sangue circolante non esprime realmente la volemia efficace, perché anche se si ha una grande quantità di sangue a disposizione (ma questo sangue rimane nel territorio venoso) il VESA è ridotto (ed è questa riduzione, in definitiva, che realmente conta negativamente ai fini della efficacia).

Il volume trattenuto, per esempio, nel cosiddetto *terzo spazio*, sotto forma di ascite o di edema, sequestrato nel distretto splancnico e nelle parti declivi (arti inferiori, regioni sacrali, ecc.), non risulta utile perché non contribuisce alla *volemia efficace*, pur facendo parte dei liquidi extracellulari (ne consegue che i volumi totali possono anche essere aumentati, ma non sono efficaci).

Gli eventi che possono essere ipovolemizzanti sono numerosi: l'emorragia, la diuresi eccessiva, la diarrea abbondante, il vomito, la febbre, la sudorazione profusa, la paracentesi evacuativa, ecc.

Il primo obiettivo terapeutico deve essere il ripristino del volume circolante: la volemia viene sempre prima della sodiemia.

È cruciale mantenere sempre l'equilibrio dei volumi, anzi la parola d'ordine è una e sola: *la volemia viene prima di tutto il resto*.

Le interrelazioni esistenti tra i vari equilibri

Nel nostro *mare interno* è indispensabile che, in qualsiasi istante, siano conservate le interrelazioni normalmente esistenti tra i tre equilibri (ionico, acido-base ed osmolare) i quali contribuiscono *insieme* a mantenere la volemia (Figura 4).²⁹⁻³³

L'archiviazione in memoria di questa immagine ritorna molto utile nella pratica clinica quotidiana e fa comprendere alcuni concetti chiave utilissimi sia nella Fisiologia che nella Patologia.

La cosa più sorprendente è acquisire la cognizione che questi equilibri, all'interno del nostro mare, non sono dislocati in compartimenti stagno separati fra di loro.

Ci si convince facilmente che *l'equilibrio acido-*

base non esiste (come non esiste l'equilibrio idro-elettrolitico e neppure l'equilibrio osmolare o quello volemico, separabili fra di loro).

Tutti sono interconnessi in un unico grande equilibrio, denominato *equilibrio acido-base-idro-elettrolitico-osmolare-volemico*.

È un tutt'uno concatenato in maniera inestricabile. Tutti sono *interdipendenti*.

Pertanto è solo una pia illusione *...pensare di poter curare una patologia d'organo isolatamente considerato, eludendo le connessioni che esso intrattiene con il resto del corpo*.

Non si può far finta che non esista *il mare interno* che funge da sistema unificante e da *connettivo liquido* fra cervello, cuore, polmoni, reni, apparato gastro-enterico, sistema endocrino, ecc., ecc.

Quello che conta è *l'insieme*. Quello che conta è la *visione olistica*.

L'olismo dei nostri padri è fondato su *solide basi scientifico-chimico-matematiche e non solo su basi ideali-filosofiche*.

L'olismo in Medicina non è una parola astratta, né una vacua visione *platonica*, né la *fissazione di alcuni medici all'antica, ormai in estinzione*.

L'olismo rappresenta una concreta realtà ineludibile con cui bisogna fare i conti, *i-ne-vi-ta-bil-mente*, tutti i giorni nella pratica medica:

*Questa verità, di sicuro, tu l'apprezzi
e così impari l'altra cosa buona,
che il Malato non si cura a pezzi
perché intera è nata la Persona,*

*che tutta quanta deve essere rispettata,
che ci vuole sempre senso della misura
e l'equilibrio deve essere conservato
fra tutte le forze ch'esistono in natura*

e, in particolare, all'interno del *mare vivo* che è in noi.

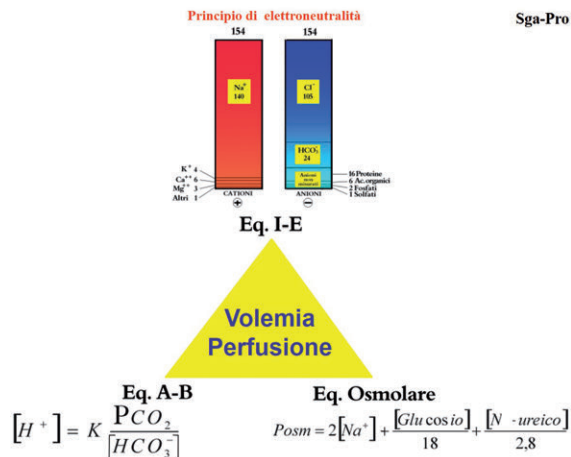


Figura 4. Il triangolo della *volgare fondamentale trinità*.

Raccomandazioni

Noi siamo immersi e galleggianti in un mare che è dentro di noi, il *milieu interieur*, che funge da sistema unificante di tutto l'organismo. Infatti, oltre al connettivo *solido*, che è rappresentato dalla *impalcatura stromale* fibro-connettivale, esiste un connettivo, ancora più importante, di natura *liquida*, capace di infiltrarsi all'interno di tutti gli spazi interstiziali e di tutte le cellule, portando informazioni e creando interconnessioni tra i vari organi.

Per mantenere la stabilità del sistema, e quindi la sopravvivenza, è indispensabile che, in qualsiasi istante, vengano salvaguardati 4 principi fondamentali:

- il principio di *neutralità* (acido-base);
- il principio di *elettro-neutralità* (ionico);
- il principio di *iso-osmolalità* (osmolare);
- il principio di *iso-volemia*.

La cosa più sorprendente è acquisire la cognizione che questi equilibri, all'interno del nostro mare, non sono dislocati in compartimenti stagno separati l'uno dall'altro, ma *tutti sono interconnessi* in un unico grande equilibrio, denominato *equilibrio acido-base-idro-elettrolitico-osmolare-volemico*.

È un tutt'uno concatenato in maniera inestricabile. Tutti sono *interdipendenti*.

Bibliografia

1. Cagli V. Elettroliti e ipertensione arteriosa, in Atti degli Incontri al Fatebenefratelli, 3° Seminario Equilibrio Acido-base e Idro-Elettrolitico, 1995, 105-114.
2. Bernard C. Introduction a l'étude de la Médecine Expérimentale, 1865 Ed JB Baillere et fils, Paris. (Ed. it.-Introduzione allo studio della medicina sperimentale. Piccin 1994, Padova).
3. Bernard C. Lezioni sulle proprietà dei tessuti viventi, Parigi 1866.
4. De Luca E. Il giorno prima della felicità, 2009, Ediz. Feltrinelli, Milano.
5. Loeb J. The Origin of the Conception of Physiologically Balanced Salt solutions. J Biol Chem 1918, 34 (3), 503-504.
6. Loeb J. The organism as a whole, from a physico-chemical viewpoint. 1916, G.B. Putnam's Sons, New York, London.
7. Sgambato F, Sgambato E, Fucci A. La formula di Loeb: una ricca eredità dissipata. Emerg. Care Journ 2006, II, IV, 13-20.
8. Sgambato F, Sgambato E, De Santo NG. Jacques Loeb (1859-1924) and His Forgotten Contributions to Electrolyte and Acid-Base Physiology in The Organism as a Whole. G Ital Nefrol 2016; 33 Suppl 66.
9. Hosterhout WJV. Jacques Loeb. Journ Gen Physiology, Sep. 1928, 8 (1), IXLIX, p. XXXV.
10. Crozier WJ, Northrop JH, Hosterhout WJV. Jacques Loeb. Memorial volume, Journ. Gen Physiology, 1928, Ed. Rockefeller Institute, New York.
11. Loeb J. The dynamics of living matter, 1906, New York, e 1909 Jena, Physiologische Tonenwirkung, Oppenheimer's Handbuck, 2.
12. Loeb J. Is the antagonistic action of salts due to oppositely charged ions?, 1914, J Biol Chem, 19 (3), 431-443.
13. Loeb J. Weber's law and antagonistic salt action, Proc Nat Acad Sc 1915, 1, 439-444.
14. Loeb J. The Mechanism of Antagonistic Salt Action, Proc Nat Acad Sc, 1915, 1, 473-477.
15. Loeb J. On Ions which are capable of calling forth Rhythmical Contractions, 1899, reprinted in Jacques Loeb, Studies in General Physiology, 1905, Ed. Univ Chicago, 518-538.
16. Loeb J. On Ion-Proteid Compounds and their Role in the Mechanics of Life Phenomena, 1900, reprinted in Jacques Loeb, Studies in General Physiology, 1905, Ed. Univ Chicago, 544-558.
17. Loeb J. The toxicity of sugar solutions upon Fundulus and the apparent antagonism between salts and sugar. Journ Biol Chem 1912, 11, 415-420.
18. Loeb J, McKeen Cattell. The influence of electrolytes upon the diffusion of potassium out of the cell and into the cell. Journ. Biol. Chem 1915, 23, 41-66, 54-55.
19. Loeb J. On the role of electrolytes in the diffusion of acid into the egg of Fundulus. Journ Biol Chem 1915, 23, 139-144.
20. Henderson LJ. Concerning the Relations between the Strength of Acids and their Capacity to Preserve Neutrality. Am J Physiol 1908, 21, 173-179.
21. Henderson LJ. The Theory of Neutrality Regulation in the Animal Organism. Am J Physiol 1908, 21, 427-448.
22. Lowenstein J. Henderson's equation. Gadd & Company Publishers, Inc. U S A, 2008.
23. Fry I. On the Biological Significance of the Properties of Matter: L.J. Henderson's Theory on the Fitness of the Environment, J. Hist. Biol 1996, 29, 155-196.
24. Windeln R. Lawrence Joseph Henderson (1878-1942), <http://mitglied.lycos.de/Windeln>.
25. Sorensen SL. Enzymstudien. II. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei Enzymatischen Prozessen. Biochem. Z. 1909,21,131,201.
26. Gamble J. Chemical anatomy, Physiology and Pathology of extracellular fluid. 1947, Harvard Univers. Press, Cambridge.
27. Passaro G. Ionogramma. Enc Med Ital 1999, 7, 2461-2472.
28. Sgambato F, Prozzo S. Le iponatremie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. Giornale Italiano Medicina Interna 2003, 2 (Supp 2), 8-37.
29. Sgambato F. Gli equilibri omeostatici in Medicina: le interrelazioni fra i sistemi. In: Atti 10° Congr Nazion FADOI in G I M I, 2005, 4, 1 (Suppl. 2), 13-23.
30. Sgambato F, Prozzo S. Interrelazioni esistenti (ed ineludibili) tra gli equilibri idro-elettrolitico, acido-base ed osmolare. Europ Respir News 2004, 12, 165-184.
31. Sgambato F, Prozzo S, Sgambato E. Il concetto di Olistmo: astrattezza o concretezza? Opinione dell'esperto, Sito FADOI, 10 Marzo 2016.
32. Sgambato F, Prozzo S, Sgambato E. L'ABC dell'equilibrio acido-base "umanizzato" senza logaritmi. Edizioni Incontri al Casale, Maddaloni (CE), 2016.
33. Sgambato F, Pinna G, Prozzo S, Sgambato E. Terapia infusione pre-intra-post-operatoria: solamente un problema dell'anestesista? Quaderni Ital Journal Med 2017; volume 1(2):109-121.

Meccanismi fisiologici del ricambio di sodio ed acqua

Maurizio Renis

U.O.C. Medicina Interna, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, P.O. Santa Maria Incoronata dell'Olmo, Cava de' Tirreni (SA), Italia

I liquidi corporei

La funzione cellulare dipende da: apporto di sostanze nutritive, rimozione dei prodotti del metabolismo, e mantenimento dell'equilibrio fisico-chimico del liquido extracellulare.

Di seguito un breve richiamo ai termini ed ai concetti chimici di base del trasporto dei soluti e dell'acqua.

Unità di misura

La *concentrazione* di un dato soluto può essere espressa in milligrammi per decilitro (mg/dL), millimoli per litro (mmol/L), milliequivalenti per litro (mEq/L), o milliosmoli per litro (mosmol/L) o per kg (mosmol/kg).

Il *peso atomico* è un numero che permette il confronto dei relativi pesi di diversi elementi. Per convenzione una unità di massa atomica (UMA) corrisponde ad un dodicesimo del peso dell'isotopo 12 del Carbonio.

In una molecola, il peso molecolare è uguale alla somma del peso atomico di ogni atomo.

Una *mole* (mol) di una sostanza è definita come il peso molecolare (o atomico) di quella sostanza in grammi. Quindi una millimole (mmol) è uguale a un millesimo di una mole, o al peso molecolare (o atomico) in milligrammi. Poiché il peso atomico del Na⁺ è 23, 23 mg corrisponde a 1 mmol e 23 mg di Na⁺ in 1 litro di acqua rappresenta una concentrazione di Na⁺ (scritto come [Na⁺]) di 1 mmol/L.

Secondo la *legge di Avogadro*, 1 mol di qualsiasi sostanza non dissociabile contiene lo stesso numero di particelle (approssimativamente $6,02 \times 10^{23}$).

Corrispondente: Maurizio Renis, U.O.C. Medicina Interna, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, P.O. Santa Maria Incoronata dell'Olmo, via De Marinis, 84013 Cava de' Tirreni (SA), Italia. E-mail: maurizio.renis@tiscali.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Renis, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):9-23

Sebbene le concentrazioni delle molecole prive di carica elettrica, per esempio glucosio ed urea, possano anche essere misurate in mmol/L, esse vengono comunemente misurate in milligrammi per decilitro. Per esempio, il peso molecolare (mol wt) del glucosio è 180. Di conseguenza, una concentrazione di glucosio di 180 mg/L (o 18 mg/dL) è uguale a 1 mmol/L.

Si può usare la formula seguente per passare dai milligrammi per decilitro a millimoli per litro:

$$\text{mmoli/L} = (\text{mg/dL} \times 10) / \text{mol wt} \quad (\text{Eq. 1})$$

(La moltiplicazione per 10 è usata per convertire i milligrammi per decilitro in milligrammi per litro).

I cationi e gli anioni si combinano tra di loro per la loro carica ionica (o valenza). Poiché 1 g di H⁺ è equivalente a 1 mole di H⁺, 1 mole di qualsiasi anione univalente (carica uguale a -1) si combinerà con questo H⁺ ed è uguale a un equivalente (Eq). Per esempio:



Per ragioni simili, anche 1 mole di un catione univalente (carica uguale a 1+) è uguale a 1 Eq.

Al contrario, il calcio ionizzato (Ca²⁺) è un catione divalente (carica uguale a 2+).

Di conseguenza, 1 mole di Ca²⁺ si combinerà con 2 moli di Cl⁻ ed è uguale a 2 Eq.

Per trasformare l'unità di misura millimoli per litro in milliequivalenti per litro, si può usare la formula seguente:

$$\text{mEq/L} = \text{mmol/L} \times \text{valenza}$$

o, utilizzando l'Eq. 1

$$\text{mEq/L} = \text{valenza} \times (\text{mg/dL} \times 10) / \text{mol wt} \quad (\text{Eq. 2})$$

Trasporto dei soluti

L'acqua e i soluti vengono continuamente scambiati tra i diversi compartimenti dell'organismo tramite trasporto attivo e passivo. Il movimento è passivo se si svolge spontaneamente e non richiede energia, attivo se necessita di energia. Il movimento di soluti avviene sia

con trasporto attivo che passivo, mentre il trasporto dell'acqua è solo passivo e si verifica seguendo un gradiente osmotico.¹

La membrana cellulare è la principale barriera ai soluti. La permeabilità alle diverse sostanze dipende in parte dalla loro liposolubilità. Le sostanze liposolubili, come i gas (l'ossigeno e l'anidride carbonica) e l'urea, possono attraversare direttamente la membrana. Al contrario, gli ioni e il glucosio sono solubili in acqua (idrofilo) e devono attraversare la membrana tramite specifici canali o con *carriers* proteici di membrana; le due strutture attraversano il doppio strato lipidico.¹ La permeabilità è anche inversamente correlata alle loro dimensioni. Le macromolecole di maggiori dimensioni, come le proteine, non possono attraversare la membrana lo fanno più lentamente rispetto alle molecole più piccole, come il glucosio.

Il movimento netto passivo di un soluto attraverso una membrana richiede in genere la presenza di un gradiente di concentrazione o elettrico favorevole. Per esse due soluzioni contengono soluto (es: urea) cui la membrana è permeabile, le particelle si sposteranno secondo gradiente di concentrazione, finché le concentrazioni dai due lati della membrana saranno uguali.

Oltre ai gradienti di concentrazione, i movimenti passivi degli ioni dipendono dal potenziale elettrico attraverso la membrana. Le molecole con cariche positive si muovono verso il lato con carica negativa della membrana e quelle con carica negativa si spostano verso il lato con carica positiva.

Alcuni soluti, come il glucosio, non attraversano facilmente la membrana; la loro velocità di trasporto viene notevolmente aumentata in alcune cellule dalla *diffusione facilitata* da parte di *carriers* specifici per un certo soluto che, occupando il sito del carrier, ne provoca una modificazione morfologica, permettendo il movimento attraverso la membrana cellulare.¹

Quando i soluti si muovono contro un gradiente di concentrazione e/o elettrico, è necessaria energia. Un esempio di trasporto attivo è rappresentato dal passaggio di Na⁺ e K⁺ attraverso la membrana cellulare.

A causa delle diverse concentrazioni tra ambiente intra ed extracellulare (concentrazione Na⁺: 145 mEq/L extra e 12 mEq/L intra; concentrazione di K⁺: 4 mEq/L extra e 140 mEq/L intra), il Na⁺ tende a entrare passivamente nella cellula, ed il K⁺ a uscirne. Questi movimenti sono però impediti dal trasporto attivo di Na⁺ al di fuori della cellula e del K⁺ dentro la cellula pur contro questi gradienti, grazie alla pompa Na⁺-K⁺, che è regolata da un enzima, la sodio-potassio adenosin-trifosfatasi (Na⁺-K⁺-ATPasi).² Questo enzima catalizza l'idrolisi dell'ATP, in adenosin-difosfato (ADP). L'energia liberata con questa reazione viene usata per il trasporto attivo di Na⁺ e K⁺. Tra il trasporto di questi ioni c'è un rapporto di 3:2, cioè per tre ioni Na⁺ pompati fuori dalla cellula vengono trasportati al suo interno due

ioni K⁺.² La pompa Na⁺-K⁺ è essenziale per mantenere la composizione ionica e il volume dei liquidi intracellulari; promuove l'ingresso di sostanze nutritive nella cellula per mezzo del cotrasporto di sodio; partecipa alla formazione di un potenziale di membrana che è indispensabile per la trasmissione neuromuscolare.²

Due fattori hanno un ruolo importante nel conservare e mantenere questo potenziale: la pompa Na⁺-K⁺, e la relativa permeabilità di membrana (che è circa 100 volte più permeabile per il K⁺ che per il Na⁺ nel muscolo scheletrico).¹

In condizioni di equilibrio, il potenziale di membrana (E_m) è dato dalla seguente equazione:¹

$$E_m = -61 \log (r [K^+]_{\text{cell}} + 0,01 [Na^+]_{\text{cell}}) / (r[K^+]_{\text{ecf}} + 0,01 [Na^+]_{\text{ecf}})$$

in cui E_m è il potenziale di membrana, r rappresenta il rapporto del trasporto attivo Na⁺/K⁺ di 3:2, 0,01 è la permeabilità relativa al Na⁺ rispetto al K⁺, e la sigla ecf si riferisce al liquido extracellulare. Sostituendo le normali concentrazioni di Na⁺ e K⁺ in suddetta equazione, si ottiene:

$$E_m = -86 \text{ mV (negatività intracellulare)}$$

Pressione osmotica, osmolalità ed osmolarità

Il passaggio di acqua tra i diversi compartimenti dipende da due forze: la *pressione idrostatica* e la *pressione osmotica*. Se, per esempio, due soluzioni sono separate da una membrana permeabile all'acqua, l'applicazione di una pressione meccanica a uno dei due compartimenti spingerà l'acqua attraverso la membrana nell'altro compartimento. Nell'organismo, la pressione idrostatica è più alta nello spazio vascolare, ed è prodotta dalla contrazione miocardica. Di conseguenza, nel letto capillare questa pressione spinge l'acqua verso l'interstizio, ma il volume plasmatico non viene alterato in quanto le forze osmotiche, correlate alla presenza delle proteine plasmatiche, controbilanciano questo effetto.

La pressione osmotica è una proprietà colligativa delle soluzioni. Quando due soluzioni con lo stesso solvente, ma a concentrazioni diverse di soluto, sono separate da una membrana semipermeabile (cioè che lascia passare solo le molecole di solvente), le molecole di solvente si spostano dalla soluzione con minore concentrazione di soluto (quindi maggiore concentrazione di solvente) alla soluzione con maggiore concentrazione di soluto (quindi minore concentrazione di solvente), in modo da uguagliare le concentrazioni delle due soluzioni. La pressione che occorre applicare alla soluzione affinché il passaggio del solvente non avvenga è detta appunto *pressione osmotica*.

La pressione osmotica è proporzionale al numero di particelle per unità di volume di solvente, non al tipo,

alla valenza, o al peso delle particelle. L'unità di misura della pressione osmotica è l'*osmole*. Una osmole è il peso molecolare in grammi (1 mole) di una qualsiasi sostanza non dissociabile (come il glucosio) e contiene $6,02 \times 10^{23}$ particelle. La pressione osmotica dei liquidi corporei, viene espressa in milliosmoli per chilogrammo di acqua (mosmol/kg). Dato che in laboratorio la maggior parte dei soluti viene misurata millimoli per litro, milligrammi per decilitro, o milliequivalenti per litro, è necessario usare le seguenti formule per convertire queste espressioni in mosmol/kg:

$$\text{mosmol/kg} = n \times \text{mmol/L}$$

o, dalle Eq. 1 e Eq. 2:

$$\text{mosmol/kg} = n \times (\text{mg/dL} \times 10) / \text{mol wt} = n \times \text{mEq/L/valenza}$$

dove n rappresenta il numero di particelle dissociabili da ogni molecola. Quando $n = 1$, come nel caso di Na^+ , Ca^{2+} , urea, e glucosio, 1 mmol/L darà origine a una potenziale pressione osmotica di 1 mosmol/kg. Se, però, una molecola si dissocia in due o più particelle, 1 mmol/l di questa sostanza produrrà una pressione osmotica superiore a 1 mosmol/kg. Per esempio, a concentrazioni fisiologiche di NaCl, 1,75 mosmol/kg (v. oltre).³

Oltre che al numero delle particelle, la pressione osmotica è proporzionale alla temperatura della soluzione. Questa relazione può essere espressa dalla legge di van't Hoff (che è simile alla legge di Boyle per i gas, v. oltre).

L'*osmolalità* si riferisce al numero di osmoli per chilogrammo di acqua. Di conseguenza, il volume totale della soluzione sarà un litro di acqua più il volume occupato dai soluti.

L'*osmolarità*, invece, si riferisce al numero di osmoli in un litro di soluzione. In questo caso, il volume di acqua è inferiore a 1 litro, poiché il restante volume viene occupato dai soluti. Quindi, l'*osmolalità* è espressa in milliosmoli per chilogrammo di acqua (mosmol/kg), mentre l'*osmolarità* in milliosmoli per litro di soluzione (mosmol/L).

La molalità e la molarità di soluzioni come il siero, non sono perfettamente sovrapponibili tra di loro, a causa dell'alto volume specifico delle proteine. Tuttavia nella maggior parte dei casi, in fisiologia, si può anche trascurare questa differenza, perché la concentrazione dei soluti nei liquidi dell'organismo è bassa.

Acqua e sodio

Introduzione

L'acqua costituisce circa il 55-65% del peso corporeo, variando con l'età, il sesso e la quantità di

grasso corporeo e, pertanto, è il più grande costituente del corpo. L'acqua corporea totale (TBW) è distribuita tra il fluido intracellulare (ICF) e i compartimenti fluidi extracellulari (ECF). Il 55-65% di TBW risiede nell'ICF e il 35-45% si trova nell'ECF.⁴ Circa i tre quarti dell'ECF sono liquidi interstiziali e un quarto è costituito da liquido intravascolare.

Nell'ECF il Na^+ è quantitativamente il più importante catione, e il Cl^- e l' HCO_3^- sono i principali anioni (Tabella 1). Inoltre, le proteine plasmatiche, presenti soprattutto nello spazio vascolare, rappresentano una gran parte degli anioni plasmatici.

La concentrazione degli ioni è misurata in milliequivalenti per litro di plasma. Comunque, siccome soltanto 930 mL circa di ogni litro di plasma è rappresentato da acqua,⁵ mentre i restanti 70 mL contengono proteine plasmatiche e lipidi, bisognerebbe convertire i milliequivalenti per litro di plasma in milliequivalenti per litro di acqua plasmatica (gli elettroliti sono presenti solo nella frazione acquosa del plasma), e si dovrebbe dividere per 0,93 le concentrazioni misurate in laboratorio. Per esempio:

$$[\text{Na}^+] = 142 \text{ mEq/L plasma}; 0,93 = 153 \text{ mEq/L acqua plasmatica}$$

$$[\text{Cl}^-] = 104 \text{ mEq/L plasma}; 0,93 = 112 \text{ mEq/L acqua plasmatica}$$

Questa differenza è clinicamente importante in condizioni di iperlipidemia e iperproteinemia, nelle quali il contenuto di acqua nel plasma è inferiore al 93%. In queste condizioni la concentrazione plasmatica di Na^+ ,

Tabella 1. Composizione ionica dei compartimenti intra ed extracellulari.

Ione	Plasma (mEq/L)	Cellula (mEq/L)
Cationi		
Na^+	142,0	12,0
K^+	4,3	140,0
Ca^{2+} (ionizzato)	2,5	4,0
Mg^{2+} (ionizzato)	1,1	34,0
Totale	149,9	190,0
Anioni		
Cl^-	104,0	4,0
HCO_3^-	24,0	12,0
H_2PO_4^- , HPO_4^{2-}	2,0	40,0
Proteine	14,0	50,0
Altri	5,9	84,0
Totale	149,9	190,0

misurata in laboratorio, è inferiore, poiché in ogni litro di plasma è presente una minore quantità di acqua e quindi di Na^+ e quindi c'è una pseudo-iponatriemia.

Spostamento dell'acqua tra liquido intra ed extracellulare

Le forze osmotiche sono i fattori principali che determinano la distribuzione dell'acqua nell'organismo. L'osmolalità del liquido intracellulare è identica a quella del liquido extracellulare.⁶ Se l'osmolalità di un compartimento viene modificata, ci sarà un passaggio di acqua attraverso la membrana cellulare per ristabilire l'equilibrio osmotico. Ognuno di questi due compartimenti contiene un soluto (Na^+ per l'ECF e K^+ per l'ICF) che, trovandosi specificamente in tale spazio, costituisce il determinante principale della pressione osmotica. Benché la membrana cellulare sia permeabile al Na^+ e al K^+ , questi due ioni agiscono come sostanze osmoticamente attive in quanto confinate nei rispettivi compartimenti dalla pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ dipendente. Quindi il volume del liquido extracellulare ed intracellulare dipende, oltre che dalla quantità di acqua, dal rapporto tra Na^+ e K^+ .

A differenza di questi due elettroliti, l'urea è una sostanza osmoticamente inattiva, dato che si distribuisce in modo uniforme attraverso la membrana cellulare, e di conseguenza non influisce sulla distribuzione dell'acqua.⁷

L'osmolalità plasmatica (P_{osm}) equivale alla somma delle osmolalità dei singoli soluti del plasma. I sali di Na^+ costituiscono le principali sostanze osmoticamente attive nel plasma, in quanto l'effetto prodotto da altri ioni, dal glucosio e dall'urea, è decisamente minore. Una stima abbastanza precisa dell'effetto osmotico degli ioni nel plasma si ottiene moltiplicando per due la concentrazione plasmatica di Na^+ .

Questa stima è valida in base ad alcune osservazioni. In primo luogo, a causa delle interazioni ioniche nel plasma, il NaCl agisce come se fosse dissociato solo al 75% e non al 100%. Di conseguenza, 1 mmol di NaCl si comporta come se fosse dissociata all'incirca in 1,75 particelle (0,75 Na^+ , 0,75 Cl^- e 0,25 NaCl);⁸ quindi bisogna moltiplicare per 1,75 la concentrazione plasmatica di Na^+ . In secondo luogo, solo il 93% del plasma in condizioni normali è costituito da acqua, mentre il rimanente 7% è composto da grassi e proteine. Quindi la concentrazione plasmatica di Na^+ dovrebbe essere divisa per 0,93 per ottenere la effettiva concentrazione di Na^+ di rilevanza fisiologica. Quindi:

$$\begin{aligned} \text{Osmolalità dei sali di } \text{Na}^+ &= \\ (1,75 : 0,93) \times [\text{Na}^+]_{\text{plasmatica}} &= \\ 1,88 \times [\text{Na}^+]_{\text{plasmatica}} & \end{aligned}$$

La rimanente quota di 0,12 x $[\text{Na}^+]_{\text{pl}}$ equivale a 17 mosmol/kg (0,12 x 140), e corrisponde all'incirca

alla pressione osmotica generata dai sali di K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} .

Il contributo osmotico fornito dal glucosio e dall'urea può essere calcolato dalla seguente equazione, in cui entrambe le sostanze sono espresse in mg/dl:

$$\text{mosmol/kg} = (\text{mg/dL} \times 10) : \text{peso molecolare}$$

Il peso molecolare del glucosio è 180 e quello dei due atomi di azoto nell'urea (l'urea è indice dell'azotemia) è di 28. Quindi l'osmolalità plasmatica può essere calcolata nel modo seguente:

$$P_{\text{osm}} = 2 \times [\text{Na}^+] + \text{glicemia}/18 + \text{azotemia}/2,8$$

La osmolalità *effettiva* del plasma (e del liquido extracellulare) è determinata da quelle osmoli che trattengono acqua all'interno dello spazio extracellulare. Dato che l'urea non è una sostanza osmoticamente attiva, si avrà:

$$P_{\text{osm}} = 2 \times [\text{Na}^+] + \text{glicemia}/18 = 275\text{-}290 \text{ mosm/kg}$$

In condizioni normali il glucosio fornisce solo 5 mosmol/kg, per cui:

$$P_{\text{osm}} \text{ effettiva} = 2 \times [\text{Na}^+] = 270\text{-}285 \text{ mosm/kg} \\ (\text{in condizioni normali})$$

Il glucosio è un soluto sui generis, poiché a normali concentrazioni plasmatiche fisiologiche, viene assorbito dalle cellule tramite meccanismi di trasporto attivo e, pertanto, agisce come un soluto inefficace, ma in condizioni di captazione cellulare alterata (ad esempio, deficit di insulina), diventa un soluto extracellulare efficace.⁹

Spostamento dell'acqua tra plasma e liquido interstiziale

Le proteine plasmatiche, attraversando la parete capillare in misura molto limitata, agiscono come sostanze osmoticamente attive. La pressione osmotica generata dalle proteine plasmatiche viene denominata pressione colloidale-osmotica o *pressione oncologica del plasma*.

La relazione tra concentrazione proteica e pressione oncologica è espressa dalla legge di van't Hoff:

$$\text{Pressione oncologica} = cRT$$

Dove "c" è la concentrazione del soluto in moli per unità di volume di acqua, R è la costante dei gas e T è la temperatura assoluta in gradi Kelvin. Dato che R e T sono due costanti, la pressione oncologica diventa funzione lineare della concentrazione proteica.

Il continuo passaggio di liquido all'interno dei ca-

pillari è impedito dal fatto che la pressione oncotica è controbilanciata dalla pressione idrostatica dei capillari.

La filtrazione netta dallo spazio vascolare all'interstizio può essere espressa dalla legge di Starling (Figura 1):

$$\begin{aligned} \text{Filtrazione netta} &= \\ \text{LpS} (\Delta \text{pressione idrostatica} - \Delta \text{pressione oncotica}) &= \\ \text{LpS} [(P_{\text{cap}} - P_{\text{if}}) - \sigma (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{if}})] & \end{aligned}$$

dove L_p è la permeabilità unitaria della parete capillare; S è la superficie disponibile per la filtrazione; P_{cap} e P_{if} sono, rispettivamente, la pressione idrostatica capillare e quella del liquido interstiziale (interstitial fluid), π_{cap} e π_{if} sono la pressione oncotica capillare e quella del liquido interstiziale, mentre σ rappresenta il coefficiente di riflessione delle proteine attraverso la parete capillare (un fattore di correzione che varia da 0, se completamente permeabile, a 1 se totalmente impermeabile).

Il risultato di queste forze è che si forma un gradiente favorevole di filtrazione compreso tra 0,3 e 0,5 mmHg.

Siccome in media il gradiente pressorio in favore della filtrazione è minimo, teoricamente un incremento modesto della pressione idrostatica capillare o piccole diminuzioni della pressione oncotica del plasma potrebbero favorire il passaggio di liquido nello spazio interstiziale con la conseguente comparsa di

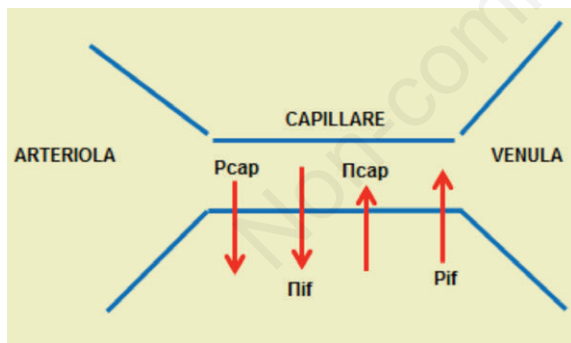


Figura 1. Rappresentazione schematica dei fattori che controllano il movimento del liquido attraverso la parete capillare, tra plasma ed interstizio.

edema clinicamente manifesto. Tuttavia, l'edema non compare fino a che le variazioni non raggiungono valori di circa di 15-17 mmHg.¹⁰

Tre fattori contribuiscono a questa azione protettiva:¹⁰

1. il flusso linfatico può aumentare in modo tale da eliminare, almeno inizialmente, l'eccesso di liquido filtrato;
2. man mano che il liquido entra nell'interstizio, la pressione oncotica dell'interstizio cala (sia per effetto della diluizione, che in conseguenza della rimozione delle proteine interstiziali da parte dell'aumentato flusso linfatico);
3. l'aumento di volume del liquido interstiziale determinerà un incremento della pressione idrostatica interstiziale.

Il volume effettivo circolante

Il volume effettivo circolante è la parte del liquido extracellulare (ECF) contenuta nel compartimento vascolare e varia in modo proporzionale al variare del volume dell'ECF. Entrambi questi parametri sono in relazione con la quantità totale di Na^+ corporeo. Di conseguenza, la regolazione del bilancio sodico (attraverso variazioni dell'escrezione urinaria di Na^+) e il mantenimento di un volume effettivo circolante costante, sono due funzioni strettamente correlate. L'accumulo di Na^+ tenderà a produrre un aumento del volume, mentre la perdita di Na^+ una riduzione.

Sebbene nei soggetti normali si modifichi in misura diretta con il variare del volume dell'ECF, tuttavia in numerose condizioni patologiche esso può essere indipendente dal volume del liquido extracellulare e del plasma (Tabella 2). Nello scompenso cardiaco congestizio, per esempio, il volume effettivo circolante è ridotto a causa della diminuzione della gittata cardiaca. La ridotta perfusione determina a livello renale una ritenzione idrica compensatoria, che causa un aumento del liquido extracellulare. Alla fine vi sarà una deplezione del volume effettivo associata ad un aumento sia del volume plasmatico che del liquido extracellulare.

In altre condizioni può essere indipendente dalla gittata cardiaca, come in presenza di fistola artero-venosa, quando la gittata cardiaca aumenta di un valore

Tabella 2. Relazione tra volume effettivo circolante ed alcuni parametri emodinamici.

Condizioni cliniche	Volume effettivo circolante	Volume ECF	Volume plasmatico	Gittata cardiaca
Pz. Na-depleto	↓	↓	↓	↓
Scompenso cardiaco	↓	↑	↑	↓
Fistola A-V	↑	↑	↑	↑
Cirrosi epatica	↓	↑	↑	N/↑

equivalente al flusso attraverso la fistola; tuttavia questo non può essere considerato un volume circolante effettivo, dato che non passa attraverso la circolazione capillare. Quindi il paziente è normovolemico, nonostante l'aumento della gittata cardiaca.

Nella cirrosi epatica ascitica, si ha un aumento di volume dell'ECF a causa dell'ascite, come pure un aumento del volume plasmatico, in parte in conseguenza dell'accumulo di liquido nel distretto venoso splancnico, che si presenta marcatamente dilatato e con un flusso molto basso. Anche la gittata cardiaca è spesso aumentata a causa delle numerose fistole, come gli angiomi cutanei. Tuttavia, la maggior parte del liquido in eccesso è inefficace dal punto di vista emodinamico, per cui questi pazienti si comportano come se fossero in condizioni di ipovolemia, come testimoniano la ridotta escrezione urinaria di Na^+ (spesso inferiore a 10 mEq/die)¹¹ e il progressivo aumento di ormoni che propriamente vengono secreti in risposta all'ipovolemia: renina ed ormone antidiuretico (ADH).¹¹

In conclusione, il volume effettivo circolante riflette il grado di perfusione dei tessuti e può essere indipendente da altri parametri emodinamici. Una deplezione del volume effettivo, in genere, è diagnosticata in base alla presenza di una concentrazione urinaria di Na^+ inferiore a 10-15 mEq/L, indicativa di uno stato di ritenzione sodica a livello renale.

Il rene è il principale fattore di regolazione del bilancio del sodio e del volume dei liquidi, dato che l'escrezione urinaria di questo ione varia in dipendenza delle modificazioni del volume effettivo circolante. In caso di aumento di volume l'escrezione sodica aumenta per riportare il volume alla norma; viceversa, il rene trattiene sodio in caso di riduzione del volume effettivo circolante.

Regolazione del volume effettivo circolante

L'organismo risponde alle variazioni del volume effettivo circolante in due fasi successive: i) la variazione viene percepita dai recettori di volume; ii) questi recettori attivano una serie di meccanismi effettori neuro-ormonali che riportano alla norma la volemia.

Recettori di volume

I principali recettori di volume sono situati nel circolo cardiopolmonare, nei seni carotidei, nell'arco aortico, e nell'arteriola afferente del glomerulo renale.^{12,13} Tali recettori avvertono la pressione (o distensione). Questo permette, in pratica, di controllare il volume, dato che pressione e volume sono in genere correlati. Nel rene, i principali recettori di volume e di pressione sono nell'apparato juxtaglomerulare dell'arteriola afferente ed agiscono sul volume attraverso l'azione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Invece i recettori extrarenali

(come quelli situati nel cuore e nel seno carotideo) regolano principalmente l'attività del sistema nervoso simpatico e dei peptidi natriuretici (NP).^{12,13} Una deplezione di volume, per esempio, diminuendo sia la pressione intracardiaca che la pressione arteriosa sistemica, determina un aumento del tono simpatico e riduce la secrezione di NP.

Effettori neuro-ormonali

Numerosi effettori sono implicati nella regolazione del volume agendo sia sull'emodinamica sistemica che sull'escrezione renale di sodio.

Sistema nervoso simpatico

Il tono simpatico e la secrezione di catecolamine (noradrenalina e adrenalina) dalla midollare del surrene sono inibiti dall'aumento del volume e stimolati da una sua riduzione.¹⁴⁻²⁷ Infatti, un aumento dell'attività simpatica sistemica e renale si associa a riduzione del volume effettivo, conseguente a perdite di liquido o in seguito a ridotta perfusione dei tessuti, come nella cirrosi epatica e nello scompenso cardiaco.^{7,8,28,29}

In queste circostanze l'attivazione simpatica è dovuta ad una iniziale riduzione della gittata cardiaca. Dalla relazione tra pressione arteriosa, gittata cardiaca e resistenze, si ha:

$$\text{Pressione arteriosa media} = \text{gittata cardiaca (GC)} \times \text{resistenze vascolari sistemiche}$$

da cui si ricava che una riduzione della gittata cardiaca determina un abbassamento della pressione arteriosa sistemica. Questo calo pressorio è recepito dai barocettori cardiaci ed arteriosi e determina una variazione della scarica afferente dei barocettori al centro vasomotore del midollo allungato.¹⁴ Questo a sua volta induce un aumento del tono simpatico periferico, dando il via, così, ad una successione di modifiche che tendono a riportare alla norma la perfusione dei tessuti e consistono in:

1. Costrizione dei vasi venosi, con aumento del ritorno di sangue al cuore.
2. Aumento della contrazione e delle FC con incremento della GC.
3. Vasocostrizione delle arteriole, con aumento delle resistenze vascolari.
4. Aumento della secrezione di renina, e quindi di angiotensina II, che contribuisce alla vasocostrizione sistemica.
5. Potenziamiento del riassorbimento tubulare di Na^+ conseguente sia all'effetto diretto del simpatico che all'aumentata secrezione di angiotensina II e di aldosterone.

Variazioni opposte avvengono nell'apparato cardiovascolare in seguito ad aumento del volume. Men-

tre i soggetti normali sono in grado di tollerare, senza particolari disagi, un prelievo di anche 500 mL di sangue, i pazienti con insufficienza autonoma idiopatica possono invece sviluppare forme ipotensive anche gravi.

Angiotensina II

L'arteriola afferente del glomerulo renale possiede cellule specializzate, chiamate *cellule juxtaglomerulari*, le quali secernono renina.¹⁵ L'ipoperfusione renale dovuta a ipotensione o ipovolemia, e l'aumento dell'attività simpatica, inducono la secrezione di renina.

La renina scinde un decapeptide, l'angiotensina I, dal substrato reninico (angiotensinogeno), una α_2 -globulina prodotta soprattutto dal fegato. L'angiotensina I viene poi trasformata in un octapeptide, l'angiotensina II, dall'*enzima di conversione* (ACE), presente soprattutto nei polmoni, ma anche in altri organi.¹⁶

Nel soggetto sano lo stimolo principale alla secrezione di renina è l'introduzione di Na^+ con la dieta. L'angiotensina II ha essenzialmente due effetti a livello sistemico:¹⁷ i) ritenzione di Na^+ e H_2O e quindi aumento del volume plasmatico, sia direttamente attraverso il riassorbimento di Na^+ nel tubulo prossimale, sia indirettamente, aumentando la secrezione surrenalica di aldosterone, che, a sua volta, stimola il trasporto di Na^+ nel tubulo collettore; ii) vasocostrizione arteriolare con conseguente aumento della pressione arteriosa.

Le condizioni patologiche caratterizzate da ipovolemia provocano secrezione di renina, a cui consegue un'aumentata produzione di angiotensina II. L'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone può provocare, in soggetti ipovolemici, gravi stati ipotensivi.

Le variazioni emodinamiche indotte dall'angiotensina II e dalla noradrenalina, in questo caso, sono per lo più compensatorie, e sono necessarie appropriate modificazioni nell'escrezione renale di Na^+ per ristabilire la normovolemia. Infatti, una riduzione della volemia secondaria a perdita di liquidi può essere corretta solo attraverso l'apporto esterno e la conseguente ritenzione renale di una parte del Na^+ introdotto e di acqua.

La situazione è diversa, comunque, nel caso in cui la deplezione del volume effettivo sia dovuta a scompenso cardiaco o cirrosi epatica ascitica. In queste condizioni si verifica una riduzione del ritorno venoso. La pressione media dell'aorta rimane nella norma soprattutto grazie all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Questo processo conduce ad un progressivo aumento del volume plasmatico e alla formazione di ascite in conseguenza del crescere della pressione venosa epatica. L'aumento del volume plasmatico è tuttavia tale da riportare a valori normali il ritorno venoso. Alla fine viene raggiunto un nuovo stato di equilibrio caratterizzato dalla normalità dei valori emodinamici sistemici, da una riduzione dell'at-

tività reninica plasmatica e dei livelli di aldosterone, e da un'escrezione renale di Na^+ a valori equivalenti all'apporto.

Peptidi natriuretici

La risposta natriuretica è mediata, almeno parzialmente, da alcuni fattori ormonali che costituiscono il sistema dei peptidi natriuretici, scoperto nel 1981.¹⁸

Lo stiramento del miocardio atriale e ventricolare causa il rilascio di peptide natriuretico atriale (ANP) e B-type (BNP),¹⁸ mentre il rilascio del peptide natriuretico di tipo C (CNP) da parte delle cellule endoteliali vascolari e del sistema nervoso centrale è stimolato dall'aumento dello stress vascolare e di citochine.¹⁹

L'ANP è prodotto principalmente negli atri [18], e il BNP è sia negli atri che nei ventricoli.²⁰ Entrambi i NP circolano nel plasma. Al contrario, il CNP è localizzato prevalentemente nel sistema nervoso centrale e nelle cellule endoteliali e la concentrazione plasmatica è molto bassa.¹⁸

I NP hanno caratteristiche strutturali simili²⁰ ed azioni che contrastano alcuni degli effetti del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Le principali azioni dei NP sono: vasodilatazione, diuresi/natriuresi, diminuzione dei livelli di aldosterone e diminuzione del tono simpatico.^{18,20,21}

Il CNP è anche un vasodilatatore, con un effetto più potente dell'ANP o del BNP.²²

Aldosterone

L'aldosterone prodotto nella zona glomerulare del corticosurrene, ha come azioni principali il riassorbimento di Na^+ e Cl^- e la secrezione di K^+ e H^+ nel nefrone distale, tramite sia un incremento del numero dei canali di Na^+ e di K^+ nella membrana luminale, sia un aumento dell'attività della pompa $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasi}$ nella membrana baso-laterale (*ENaC- epithelial sodium channel*²³). L'elettroneutralità viene mantenuta dal riassorbimento passivo di Cl^- . L'aldosterone stimola inoltre direttamente, tramite una pompa H^+-ATPasi , la secrezione di H^+ nelle cellule intercalate della corticale e nelle cellule tubulari della midollare esterna.²⁴

L'angiotensina II e l'iperpotassiemia sono gli stimoli più importanti per la secrezione di aldosterone, anche stimolata dall'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e dall'iponatriemia. Lo stimolo alla secrezione dell'aldosterone in seguito alle modificazioni del volume, è mediato principalmente dal sistema renina-angiotensina.²⁵

L'effetto dell'iperpotassiemia è diretto e dovuto al fatto che la zona glomerulare è molto sensibile, poiché incrementi della concentrazione plasmatica di K^+ di solamente 0,1-0,2 mEq/l possono aumentare significativamente la secrezione di aldosterone.²⁶ Il conseguente aumento dell'escrezione di K^+ riporta poi la concentrazione plasmatica dello ione a valori normali.

L'ACTH, che regola la sintesi e la secrezione dei glucocorticoidi e degli androgeni dal surrene, ha solo un ruolo *permissivo* nei confronti dell'aldosterone, nella risposta alla deplezione di volume.

Sono invece inibitori della secrezione aldosteronica i NP e l'iperosmolalità; entrambi questi stimoli sembrano essere sufficientemente potenti da bloccare completamente la secrezione di aldosterone.²⁷

Fenomeno di escape dall'aldosterone. Quando l'aldosterone viene somministrato a un soggetto normale, inizialmente si instaura una ritenzione di Na⁺ e acqua ed una perdita di K⁺, causando un aumento della pressione arteriosa, un incremento del peso corporeo, e una deplezione del potassio. Però, quando il peso è aumentato di circa 3 kg, si verifica una diuresi spontanea che riporta il volume plasmatico a valori normali.²⁸

Questo fenomeno, noto come *escape dall'aldosterone*, sembra essere mediato principalmente dall'aumentata pressione di perfusione renale con successiva aumentata escrezione del sodio.²⁹ In effetti questo rappresenta un meccanismo di *valvola di sicurezza*: quando la pressione dell'arteria renale aumenta come conseguenza dell'espansione del volume, l'aumento del carico filtrato di Na⁺ è sufficiente a superare il riassorbimento a livello del tubulo distale, mediato dall'aldosterone. Clinicamente l'escape dall'aldosterone si verifica in pazienti con l'iperaldosteronismo primario, con sovrapproduzione autonoma di aldosterone.

Escrezione e riassorbimento renale di Na⁺

L'escrezione renale di Na⁺ varia in misura direttamente proporzionale al volume effettivo circolante. Quando il volume effettivo aumenta, la concentrazione urinaria di Na⁺ può anche superare i 100 mEq/l. Viceversa, in caso di deplezione di volume, le urine possono essere virtualmente prive di Na⁺ (cioè con una concentrazione di Na⁺ inferiore a 1 mEq/l) pur in presenza di una funzione renale normale. Queste variazioni omeostatiche nell'escrezione renale di Na⁺ sono il risultato di variazioni sia della velocità di fil-

trazione glomerulare (GFR), che del riassorbimento tubulare.

La GFR tende ad aumentare con l'aumento del volume e a diminuire in caso di deplezione.³⁰

Il riassorbimento renale del Na⁺ è sintetizzato nella Tabella 3.

Anche l'ansa di Henle ed il tubulo distale sono determinanti nella regolazione del bilancio sodico. Il trasporto di questo ione nei segmenti suddetti varia principalmente in relazione al carico di Na⁺, cioè il riassorbimento è flusso-dipendente.³¹ Viceversa, la regolazione neuroumorale del riassorbimento sodico in relazione alle necessità dell'organismo, si svolge principalmente nel tubulo distale e nei dotti collettori.

L'aldosterone gioca un ruolo importante come regolatore preciso dell'escrezione sodica. La secrezione di renina e aldosterone si modifica in maniera inversamente proporzionale rispetto a variazioni anche minime nell'apporto sodico.

Le variazioni del riassorbimento di Na⁺ nel tubulo distale sono il principale meccanismo di regolazione della volemia nei soggetti normali, nei quali un incremento anche modesto dei valori pressori provoca un significativo aumento dell'escrezione di sodio e acqua.³² Il fenomeno della natriuresi da pressione è dovuto al fatto che i cambiamenti di volume influenzano direttamente la gittata cardiaca e di conseguenza la pressione arteriosa sistemica.

L'aumento di pressione può inibire il trasporto di NaCl in 2 modi:³³ i) l'aumento della pressione capillare impedisce il passaggio dei soluti e dell'acqua riassorbiti verso l'interno dei capillari, limitando così il loro ritorno alla circolazione sistemica; ii) l'aumento della pressione interstiziale tende a far entrare liquido all'interno del tratto discendente dell'ansa di Henle, che è permeabile all'acqua, contro il gradiente osmotico favorevole al passaggio di acqua dall'ansa di Henle verso l'interstizio iperosmotico.

L'aumento dell'attività simpatica determina un rialzo della pressione arteriosa e favorisce il riassorbimento prossimale di Na⁺.³⁴

Tabella 3. Anatomia e fisiologia del riassorbimento tubulare di NaCl.

Segmenti tubulari	Percentuale NaCl riassorbito dal filtrato	Fattori determinanti il riassorbimento
Tubulo prossimale	70	Scambio sodio-idrogeno Co-trasporto sodio-glucosio Angiotensina II Noradrenalina
Ansa di Henle	20	Flusso-dipendente
Tubulo distale	5	Flusso-dipendente
Tubuli collettori	5	Aldosterone Peptidi natriuretici

L'escrezione urinaria di sodio può essere influenzata anche dalla sua concentrazione plasmatica. Questo effetto può essere mediato sia da variazioni del carico di Na^+ filtrato ($\text{GFR} [\text{Na}^+]_{\text{pl}}$) che dalla velocità di riassorbimento tubulare. Queste risposte risultano appropriate per mantenere la concentrazione plasmatica di Na^+ . L'aumento dell'escrezione sodica in corso di ipersodiemia tenderà infatti a riportare la concentrazione plasmatica del catione alla norma.

Differenze tra regolazione osmotica e regolazione del volume

I fattori implicati nel mantenimento del volume effettivo circolante sono diversi da quelli che mantengono l'osmolalità plasmatica (Tabella 4). Quest'ultima in effetti, dipende dal rapporto tra soluti (in particolare i sali di Na^+ e K^+) e acqua, mentre il volume extracellulare è determinato dalla quota totale di sodio e acqua. Due esempi per chiarire la differenza. L'esercizio fisico in una giornata calda determina una perdita di liquido sotto forma di sudore con conseguente aumento dell'osmolalità plasmatica e della concentrazione di Na^+ associate a una diminuzione del volume extracellulare. L'infusione di una soluzione salina isotonica provoca, invece, un aumento del volume non associato a variazioni dell'osmolalità plasmatica.

L'aumento di osmolalità plasmatica conseguente all'esercizio fisico stimolerà sia la secrezione di ormone antidiuretico (ADH), che il senso di sete; il conseguente aumento di osmolalità urinaria e la ritenzione di acqua riporteranno alla norma la concentrazione plasmatica di Na^+ . Data la concomitante deplezione di volume, ci sarà anche una attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che determinerà una riduzione dell'escrezione urinaria di Na^+ . In ultima analisi si avranno inizialmente delle urine molto concentrate, contenenti una quantità relativamente scarsa di Na^+ .

Per contro, la secrezione di ADH e la sete non sono invece influenzate dalla infusione di soluzione salina isotonica, dato che non ci sono variazioni dell'osmo-

lalità plasmatica. In questa situazione, infatti, sono attivati solo i sistemi di regolazione del volume, dato che è l'aumento di quest'ultimo che riduce la secrezione di aldosterone e aumenta quella di NP. L'effetto finale consiste nell'escrezione dell'eccesso di Na^+ e acqua in urine relativamente iso-osmotiche.

Meccanismi di regolazione della osmolalità plasmatica

La variazione dell'osmolalità plasmatica può provocare la morte soprattutto in conseguenza del passaggio di acqua all'interno o all'esterno delle cellule cerebrali.³⁵ Perciò l'osmolalità plasmatica (P_{osm}) è mantenuta entro limiti molto ristretti attraverso opportune variazioni nell'assorbimento e nell'escrezione di acqua. L'osmolalità è controllata da osmocettori situati nell'ipotalamo, i quali regolano sia la sete che l'escrezione dell'ormone antidiuretico (ADH).

Sete

La sete è il meccanismo di difesa del corpo per aumentare il consumo di acqua, in risposta ai deficit percepiti dei fluidi corporei. Essa è regolata a livello centrale (comprese le aree corticali, che hanno influenza sull'assunzione di bevande non per reali richieste dell'organismo, ma per abitudini sociali),³⁶ e viene percepita con la sensazione della bocca secca. Analogamente, anche la cessazione della sete (sazietà) viene mediata inizialmente dai meccanorecettori orofaringei. La sete può essere stimolata sia dalla disidratazione intracellulare, causata dall'aumento dell'osmolalità efficace dell'ECF, sia dall'ipovolemia intravascolare, causata dalle perdite di ECF. Lo stimolo causato dall'aumento dell'osmolalità è mediato da osmorecettori localizzati nell'ipotalamo anteriore, mentre quello dovuto all'ipovolemia sembra essere mediato principalmente dall'attivazione di barocettori, con un probabile contributo dell'angiotensina II circolante nei più gravi gradi di ipovolemia intravascolare e ipotensione.³⁷ L'incremento

Tabella 4. Regolazione osmotica e regolazione di volume.

	Regolazione osmotica	Regolazione volume
Cosa viene percepito	Osmolalità plasmatica	Volume effettivo circolante
Sensori	Osmocettori ipotalamici	Seno carotideo Arteriola afferente
Effettori	ADH Sete	RAAS Sistema nervoso simpatico NP, ADH
Cosa viene influenzato	Osmolalità urinaria e, attraverso la sete, Acqua introdotta	Escrezione urinaria di sodio

della Posm 1-4% al di sopra dei livelli basali è necessario per produrre una sensazione di sete.³⁸ Viceversa sono necessarie diminuzioni sostenute del volume plasmatico o della pressione arteriosa di almeno il 10-15% nelle diverse specie animali per indurre l'assunzione di liquidi. Nell'uomo, in genere, l'ipovolemia da lieve a moderata non stimola la sete se non ci sono anche cambiamenti osmotici. Nondimeno, questa risposta non è completamente assente negli esseri umani, come dimostrato da rari casi di polidipsia in pazienti con cause patologiche di iper-reninemia.

Ormone antidiuretico

L'ADH (che nell'uomo è *arginin-vasopressina*) è un polipeptide sintetizzato nei nuclei sopraottici e paraventricolari dell'ipotalamo.³⁹ Granuli di secrezione che contengono l'ADH si trasferiscono lungo gli assoni del tratto sopraottico-ipofisario nel lobo posteriore della ghiandola pituitaria, dove vengono accumulati e successivamente rilasciati in risposta a stimoli adeguati, quali iperosmolalità e deplezione del volume effettivo circolante.

L'incremento della P_{osm} viene percepito dagli osmorecettori dell'ipotalamo come un gradiente osmotico effettivo tra il plasma e la cellula nella quale risiede il recettore; di conseguenza, l'acqua fuoriesce dalla cellula. La riduzione del volume cellulare che ne deriva, promuove la secrezione dell'ADH. La concentrazione plasmatica di sodio è il principale fattore osmotico che stimola la secrezione di ADH.

La conseguente ritenzione di acqua, dovuta alla vasopressina, riduce l'osmolalità plasmatica e aumenta il volume extracellulare, riportandoli a livelli normali. Al contrario, un carico di acqua riduce la Posm e conseguentemente anche il rilascio dell'ADH. La conseguente diminuzione del riassorbimento di acqua nel tubulo collettore riduce l'osmolalità urinaria (U_{osm}), e quindi permette l'escrezione dell'acqua in eccesso.

Con l'affinamento dei dosaggi radioimmunologici per l'ADH, l'esclusiva sensibilità di questo ormone a piccoli cambiamenti nell'osmolalità, così come la corrispondente sensibilità del rene a piccole variazioni nei livelli di ADH nel plasma, sono diventati evidenti.⁴⁰ C'è una soglia osmotica discreta per la secrezione di ADH al di sopra della quale si verifica una relazione lineare tra i livelli di Posm e ADH. In generale, ogni aumento di 1 mOsm/kg H_2O di Posm provoca un aumento del livello di ADH plasmatico da 0,4 a 0,8 pg/mL. La risposta renale all'ADH circolante è analogamente lineare, con una concentrazione urinaria direttamente proporzionale ai livelli di ADH da 0,5 a 4-5 pg/mL, dopo di che l'osmolalità urinaria (U_{osm}) è massima e non può aumentare ulteriormente nonostante ulteriori aumenti dei livelli di ADH. Pertanto, i cambiamenti dell'1% o meno in Posm sono sufficienti a causare aumenti significativi dei livelli di ADH plasmatico con

aumenti proporzionali nella concentrazione delle urine, e l'antidiuresi massima si ottiene dopo aumenti di Posm di soli 5-10 mOsm/kg di H_2O (2-4%) sopra la soglia per la secrezione di ADH.⁴¹

La secrezione di ADH è molto meno sensibile ai piccoli cambiamenti nel volume del sangue e nella pressione sanguigna rispetto ai cambiamenti di osmolalità.⁴¹

Probabilmente l'effetto principale dei livelli moderati di ipovolemia, sia sulla secrezione di ADH sia sulla sete, è di modulare il guadagno delle risposte osmoregolatrici, in modo tale che un dato aumento di osmolalità causi una maggiore secrezione di ADH durante le condizioni ipovolemiche rispetto agli stati euvolemici.

Senza l'azione dell'ADH, l'epitelio del tubulo collettore è impermeabile all'acqua. Grazie a quest'ormone diventa permeabile e l'acqua può essere riassorbita passivamente. L'ADH si lega a recettori di membrana accoppiati a proteine G, denominati recettori V2, che sono sul lato capillare della cellula del nefrone distale. Il legame attiva l'adenilato-ciclastasi con conseguente aumento dell'AMP-ciclico, che, a sua volta, attiva diverse proteine, tra cui la protein-chinasi A (PKA). Ne consegue che i microtubuli ed i microfilamenti della cellula aumentano il trasporto delle vescicole che contengono i canali dell'acqua, ossia le acquaporine (AQP), alla porzione lumenale della membrana plasmatica. Queste vescicole si fondono con la membrana plasmatica e si creano, in questo modo, i canali attraverso i quali l'acqua si muove rapidamente dal lume tubulare all'interno delle cellule del dotto collettore. Viene così stimolato il riassorbimento dell'acqua attraverso una traslocazione delle vescicole contenenti una particolare AQP, l'AQP2, sulla membrana apicale (meccanismo di *shuttle di membrana*).

Acquaporine

Le acquaporine sono canali proteici specifici per il trasporto dell'acqua, scoperti nel 1991 da Peter Agre, premio Nobel della Chimica nel 2003.⁴² Si tratta di veri e propri canali ionici che delimitano un *poro* altamente idrofilo nel doppio strato lipidico.⁴³ Sono state identificate 11 AQP che corrispondono alle proteine umane AQP0-AQP10, localizzate soprattutto a livello dei dotti collettori renali, dei capillari polmonari e delle cellule secretorie delle ghiandole salivari. Dal punto di vista funzionale si distinguono due sottofamiglie: i) le acquaporine classiche che consentono solo il trasporto dell'acqua; ii) le acquagliceroporine che, oltre all'acqua, lasciano passare glicerolo e altre molecole neutre. Nei glomeruli renali circa il 70% dell'acqua è assorbita dall'acquaporina AQP1. Alla fine del tubulo renale un altro 10% è assorbito dall'acquaporina AQP2. L'ormone antidiuretico (ADH) stimola

il trasporto di AQP2 nella membrana cellulare delle pareti tubulari e incrementa il riassorbimento di acqua.⁴²

Il bilancio idrico

In condizioni di equilibrio l’apporto di acqua (compresa la quota che proviene dal metabolismo) deve pareggiare le perdite (Tabella 5).

La fuoriuscita dall’organismo avviene soprattutto attraverso le perdite obbligatorie con le urine, le feci e, per evaporazione, dalla cute e dall’apparato respiratorio. Le perdite obbligatorie per via renale sono direttamente correlate all’escrezione di soluti. Se un soggetto, per mantenere l’equilibrio, deve eliminare 800 mosmoli di soluti al giorno (soprattutto sali di Na⁺ e K⁺ e di urea) e il valore massimo di osmolalità urinaria (U_{osm}) è di 1200 mosmol/kg, allora l’escrezione di 800 mosmoli richiederà un volume urinario minimo di 670 mL/die. In condizioni normali, con le feci vengono persi circa 200 mL/die; tuttavia le perdite gastrointestinali possono aumentare notevolmente in caso di vomito e diarrea.

L’acqua introdotta, proviene da tre fonti principali: i) ingerita direttamente; ii) contenuta nei cibi; iii) prodotta dall’ossidazione di carboidrati, proteine e grassi. Se dalle ultime due fonti derivano 1200 mL/die e la perdita obbligatoria di acqua è di 1600 mL/die, allora è necessario ingerirne 400 mL. In genere gli uomini introducono liquidi in misura superiore alla quantità minima richiesta, principalmente per motivi di appetibilità o effetti secondari desiderati (ad esempio, caffeina), o per motivi sociali o abituali (ad esempio, bevande alcoliche), per cui la quota in eccesso viene escreta con le urine.

L’osmolalità plasmatica

La normale osmolalità plasmatica (P_{osm}) è compresa tra 275 e 290 mosmol/kg. Variazioni minime innescano quei meccanismi regolatori che tendono a riportare la P_{osm} alla norma.

Un carico di acqua fa diminuire la P_{osm}, mentre una

perdita la fa aumentare. In entrambe queste situazioni si ha una variazione parallela della concentrazione plasmatica di Na⁺. Diverso è il caso della perdita di liquido isoosmotico (per es. in caso di diarrea), in cui si ha una perdita proporzionale di soluti e di acqua per cui la P_{osm} o la concentrazione ematica di Na⁺ non variano.

L’organismo risponde al carico idrico inibendo la secrezione di ADH, per cui si ha un minor riassorbimento nei dotti collettori e la conseguente eliminazione della quantità in eccesso. Il valore più elevato della diuresi si raggiunge dopo un intervallo di 90-120 minuti. Il rene è in grado di eliminare fino a 10-20 litri di acqua al giorno, quantità ben superiore a quella normalmente ingerita. Quindi una ritenzione di acqua tale da provocare una riduzione dell’osmolalità e della concentrazione plasmatica di Na⁺ si verifica soltanto, tranne rare eccezioni, nei pazienti in cui è difettosa l’eliminazione renale di acqua.

La correzione di un deficit di acqua (iperosmolalità) richiede un apporto dall’esterno e una successiva ritenzione di H₂O. Questo scopo viene raggiunto attraverso un aumento dello stimolo della sete e della secrezione di ADH, indotto dall’iperosmolalità. La principale difesa contro l’iperosmolalità e l’ipersodiemia è costituita da un aumento della sete. Anche se il rene può ridurre al minimo l’escrezione idrica attraverso l’azione dell’ADH, l’unico modo per correggere un deficit di acqua è rappresentato da un aumento dell’apporto dietetico. Un chiaro esempio dell’efficacia del meccanismo della sete si osserva nei pazienti con diabete insipido di origine centrale che, per la totale assenza di ADH, possono eliminare fino a 10 litri di urina al giorno. Nonostante ciò, la P_{osm} resta quasi normale, dato che il meccanismo della sete fa aumentare l’apporto di acqua fino a pareggiare le perdite. Una ipersodiemia sintomatica non si verifica nei pazienti in cui il meccanismo della sete è normale e che possano bere.

L’escrezione di un carico idrico avviene in genere così rapidamente che le variazioni della volemia risultano minime e non c’è attivazione dei sistemi preposti alla regolazione del volume. Tuttavia, in alcune

Tabella 5. Bilancio idrico giornaliero di un soggetto normale.

Provenienza	Acqua introdotta (mL/die)		Provenienza	Acqua eliminata (mL/die)	
	Obbligatoria	Facoltativa		Obbligatoria	Facoltativa
Ingerita	400	1000	Urina	500	1000
Nei cibi	850		Cute	500	
Ossidazione	350		Polmone	400	
			Feci	200	
Totale	1600	1000	Totale	1600	1000

condizioni vengono attivati anche i sistemi di regolazione del volume. Per esempio, l'ingestione di NaCl senz'acqua (mangiando, per es., una quantità abbondante di patatine fritte) determina un aumento della P_{osm} e una espansione del volume effettivo circolante, conseguente all'aumento della quantità di Na^+ extracellulare. Quest'ultima variazione promuove l'escrezione renale del Na^+ in eccesso attraverso una risposta mediata, almeno in parte, dalla ridotta secrezione di aldosterone e dall'aumento di NP. Inoltre vengono stimolate sia la sensazione di sete che la secrezione di ADH (per effetto del rialzo della P_{osm}). Il risultato finale consiste nell'eliminazione di urine con un'elevata osmolalità e una concentrazione di Na^+ relativamente alta.

Il rene: escrezione e riassorbimento dell'acqua

Nel rene la maggior parte dell'acqua filtrata viene riassorbita passivamente nel tubulo prossimale e nel tratto discendente dell'ansa di Henle secondo un gradiente osmotico generato dal trasporto di NaCl. Oltre a ciò, il rene partecipa alla regolazione della P_{osm} attraverso l'escrezione o il riassorbimento di acqua priva di soluti. Questa funzione è mediata principalmente dall'ADH, in presenza del quale viene trattenuta acqua e quindi vengono eliminate urine iperosmotiche; in assenza, si verifica escrezione di acqua e di urine iposmotiche. In soggetti adulti normali la U_{osm} (osmolalità urinaria) può variare da un minimo di 40-100 mosmol/kg⁴⁴ a un massimo di 900-1400 mosmol/kg.⁴⁵

L'escrezione di soluti, che in condizioni di equilibrio equivale all'apporto netto, influisce anche sulla diuresi. In un paziente con diabete insipido centrale di grado totale, per esempio, l'ADH sarà presente in concentrazione minima o addirittura assente, per cui la U_{osm} potrebbe essere di solo 80 mosmol/kg. In questo caso, il volume giornaliero di urine sarà di 10 litri se vengono eliminate 800 mosmol di soluti, ma di soli 5 litri se vengono eliminate 400 mosmol. Quindi l'intervento terapeutico prevederà la restrizione dell'apporto sodico e delle proteine (dal cui catabolismo si forma l'urea); la conseguente riduzione dell'escrezione di soluti limiterà la poliuria.

Escrezione renale dell'acqua

L'eliminazione di acqua può variare notevolmente senza che vi siano cambiamenti della U_{osm} .

Per determinare la quantità di acqua priva di soluti che il rene è in grado di eliminare nell'unità di tempo, è necessario calcolare la *clearance dell'acqua libera*, (C_{H_2O}). Se l'urina è iposmotica rispetto al plasma, si può considerare il volume totale di urine (V , in mL/min o l/die) come se fosse formato da 2 componenti: uno contenente tutti i soluti urinari in una soluzione isoosmotica al plasma (la *clearance osmolale* o

C_{osm}), e un altro contenente acqua priva di soluti, che diluisce le urine (la *clearance dell'acqua libera*):⁴⁶

$$V = C_{H_2O} + C_{osm} \text{ (Eq. A)}$$

È possibile calcolare la C_{osm} dalla formula generale della clearance, $C = UV/P$:

$$C_{osm} = (U_{osm} \times V) / P_{osm} \text{ (Eq. B)}$$

Se si risolve l'Eq.A per C_{H_2O} , si ha:

$$C_{H_2O} = V - [(U_{osm} \times V) / P_{osm}]$$

da cui:

$$C_{H_2O} = V \times [1 - (U_{osm} / P_{osm})] \text{ (Eq. C)}$$

Nel precedente esempio del paziente con diabete insipido centrale che elimina urine alla massima diluizione, se:

$$P_{osm} = 280 \text{ mosmol/kg}, U_{osm} = 80 \text{ mosmol/kg}, V = 10 \text{ L/die},$$

allora

$$C_{H_2O} = 10 \times (1 - 80/280) = 7,2 \text{ L/die}$$

Quindi, dei 10 litri di urina eliminata, 7,2 litri sono presenti come acqua libera (C_{H_2O}) e 2,8 litri come soluzione isoosmotica contenente tutti i soluti urinari (C_{osm}).

Dato che la capacità di eliminare acqua in condizioni normali è molto elevata (fino a 10-20 L/die), una ritenzione tale da provocare una iposodiemia si verificherà soltanto a causa di un deficit dell'escrezione di acqua o, più raramente, di un eccesso di ingestione rispetto alle capacità escretorie.

Un deficit di escrezione può avvenire in tre casi:

- i) se si forma meno acqua libera a causa della diminuzione della velocità del liquido nell'ansa di Henle, come nell'insufficienza renale con oliguria;
- ii) se si forma meno acqua libera a causa dell'inibizione esercitata sul riassorbimento di NaCl da parte di alcuni diuretici, specialmente i diuretici tiazidici;
- iii) se l'ADH è eccessivo, come nella sindrome da secrezione impropria di ADH.

Tutti questi stati patologici, insieme alla polidipsia primaria, in cui si verifica primitivamente un aumentato apporto di acqua, costituiscono il quadro diagnostico completo di iposodiemia effettiva.

Riassorbimento renale dell'acqua

Il rene è in grado di produrre sia urine più diluite che più concentrate del plasma. In caso di urine iper-

rosmotiche si potrà considerare il volume urinario come se fosse costituito da due componenti: una contenente tutti i soluti urinari in soluzione isoosmotica, e una formata dalla quantità di acqua libera che dovrebbe essere stata rimossa dalle urine attraverso il riassorbimento tubulare per far aumentare la U_{osm} ai livelli di iperosmoticità osservati (il *riassorbimento di acqua libera*, T_{H_2O}). In questo caso:

$$V = C_{H_2O} - T_{H_2O}$$

da cui:

$$T_{H_2O} = C_{H_2O} - V$$

da cui, ricordando la formula: $C_{H_2O} = V - (U_{osm} \times V) / P_{osm}$,

risulta:

$$T_{H_2O} = V (U_{osm} / P_{osm} - 1)$$

A differenza della C_{H_2O} , volume di acqua libera escreto nell'unità di tempo, la T_{H_2O} è il volume di acqua libera riassorbito per unità di tempo. Supponiamo, per esempio, che un soggetto che presenta un modesto deficit di acqua elimini delle urine concentrate, aventi i seguenti valori: $Posm = 290$ mosmol/kg, $U_{osm} = 580$ mosmol/kg, $V = 1$ l/die, in questo caso: $T_{H_2O} = 1 (580/290 - 1) = 1$ l/die. Questo risultato indica che 1 litro di acqua libera è stato aggiunto al plasma; il che è appropriato in quanto tende a riportare l'osmolalità plasmatica alla norma. Il quadro clinico risulta completamente diverso nel caso in cui l'elevata U_{osm} sia dovuta a un aumento della secrezione di ADH, in presenza della sindrome da secrezione inappropriata di ADH. In questo caso infatti, la ritenzione di 1 litro di acqua che, in condizioni normali, dovrebbe essere eliminato, provocherà una riduzione dell'osmolalità e della concentrazione plasmatica di sodio.

Il meccanismo di concentrazione può essere alterato da un deficit della secrezione di ADH, da una ridotta risposta all'ADH dell'epitelio dei dotti collettori (spesso dovuto a litio oppure a ipercalcemia, nell'adulto), o da un'alterazione primitiva del meccanismo di controcorrente, che impedisce il mantenimento dell'iperosmoticità dell'interstizio. In presenza di una di queste alterazioni si ha un aumento dell'escrezione di acqua, e quindi poliuria e polidipsia. La sete è un importante meccanismo di difesa, dato che controbilancia le perdite urinarie, impedendo così un bilancio idrico negativo e l'eventuale sviluppo di ipersodiemia.

Riepilogo

La concentrazione di un dato soluto può essere espressa in milligrammi per decilitro (mg/dL), milli-

moli per litro (mmol/L), milliequivalenti per litro (mEq/L), o milliosmoli per litro o per kg (mosmol/kg).

La funzione cellulare dipende da: apporto di sostanze nutritive, rimozione dei prodotti del metabolismo e mantenimento dell'equilibrio fisico-chimico del liquido extracellulare. L'acqua costituisce circa il 55-65% del peso corporeo, variando con l'età, il sesso e la quantità di grasso corporeo e, pertanto, è il più grande costituente del corpo. L'acqua corporea totale (TBW) è distribuita tra il fluido intracellulare (ICF) e i compartimenti fluidi extracellulari (ECF). Il 55-65% di TBW risiede nell'ICF e il 35-45% si trova nell'ECF. Nell'ECF il Na^+ è quantitativamente il più importante catione, e il Cl^- e l' HCO_3^- sono i principali anioni. L'acqua e i soluti vengono continuamente scambiati tra i diversi compartimenti dell'organismo tramite trasporto attivo e passivo. Il passaggio di acqua tra i diversi compartimenti dipende da due forze: la pressione idrostatica e la pressione osmotica.

Le forze osmotiche sono i fattori principali che determinano la distribuzione dell'acqua nell'organismo:

$$Posm\ effettiva = 2 \times [Na^+] = 270-285\ mosm/kg.$$

Le proteine plasmatiche, attraversando la parete capillare in misura molto limitata, agiscono come sostanze osmoticamente attive. La filtrazione netta dallo spazio vascolare all'interstizio può essere espressa dalla legge di Starling:

$$Filtrazione\ netta = LpS (\Delta\ pressione\ idrostatica - \Delta\ pressione\ oncotica) = LpS [(P_{cap} - P_{if}) - \sigma (\pi_{cap} - \pi_{if})]$$

dove Lp è la permeabilità unitaria della parete capillare; S è la superficie disponibile per la filtrazione; P_{cap} e P_{if} sono, rispettivamente, la pressione idrostatica capillare e quella del liquido interstiziale (interstitial fluid), π_{cap} e π_{if} sono la pressione oncotica capillare e quella del liquido interstiziale, mentre σ rappresenta il coefficiente di riflessione delle proteine attraverso la parete capillare (un fattore di correzione che varia da 0, se completamente permeabile, a 1 se totalmente impermeabile).

Il volume effettivo circolante è la parte del liquido extracellulare (ECF) contenuta nel compartimento vascolare e varia in modo proporzionale al variare del volume dell'ECF. L'organismo risponde alle variazioni del volume effettivo circolante in due fasi successive:

- i) la variazione viene percepita dai recettori di volume;
- ii) questi recettori attivano una serie di meccanismi effettori neuro-ormonali (Angiotensina II, Peptidi Natriuretici, Aldosterone) che riportano alla norma la volemia.

L'osmolalità è controllata da osmocettori situati nell'ipotalamo, i quali regolano sia la sete che l'escrezione dell'ormone antidiuretico (ADH), tramite

canali proteici specifici per il trasporto dell'acqua (Acquaporine).

Il rene è l'organo principale che provvede all'escrezione ed all'assorbimento dell'acqua.

Bibliografia

- Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 7th ed, Saunders, Philadelphia, 1986, chap. 9.
- Doucet A. Function and control of Na-K-ATPase in single segments of the mammalian kidney. *Kidney Int*, 34:749, 1988.
- Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld L. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest*, 37:1236, 1958.
- Fanestil DD. Compartmentation of body water. In: Narins RG, ed. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. McGraw-Hill, New York, 1994, 3-20.
- Albrink M, Hold PM, Man EB, Peters JP. The displacement of serum water by the lipids of hyperlipemic serum. A new method for the rapid determination of serum water. *J Clin Invest*, 34:1483, 1955.
- Maffly RH, Leaf A. The potential of water in mammalian tissues. *J Gen Physiol*, 42:1257, 1959.
- Verbalis JG. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and other hypoosmolar disorders. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, 2511-2548.
- Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld L. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 37:1236, 1958.
- Vokes TP, Aycinena PR, Robertson GL. Effect of insulin on osmoregulation of vasopressin. *Am J Physiol* 1987; 252: E538-E548.
- Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 7th ed, Saunders, Philadelphia, 1986, chap. 30.
- Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med*, 94:198, 1981.
- Seifter JL, Skorecki KL, Stivelman JC, et al. Control of extracellular fluid volume and pathophysiology of edema formation. In *The Kidney*, 3d ed, Brenner, BM, Rector, FC, Jr (eds), Saunders, Philadelphia, 1986.
- Myers BD, Peterson C, Molina C, et al. Role of cardiac atria in the human renal response to changing plasma volume. *Am J Physiol*, 254:F562, 1988.
- Vick RL. Contemporary Medical Physiology. Addison-Wesley, Menlo Park, California, 1984, chap. 8.M.
- Baumbach L, Skott O. Renin release from different parts of rat afferent arterioles in vitro. *Am J Physiol*, 251: F12, 1986.
- Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin Systems in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, 77 (suppl I):1-4, 1988.
- Blantz RC. The glomerular and tubular actions of angiotensin II. *Am J Kid Dis*, 10 (suppl I): 2, 1987.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):321-8. Review.
- Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr Pharm Des* 2010;16: 4080-8.
- Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, et al. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension* 49:419-426, 2007.
- Von Lueder TG, et al. *Pharmacol Ther* 2014;144:41-9.
- Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 34:886-893c, 2013.
- Masilamani S, Kim GH, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA. Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest* 1999; 104:R19-R23.
- Garg LC, Narang N. Effects of aldosterone on NEM-sensitive ATPases in rabbit nephron segments. *Kidney Int*, 34:13, 1988.
- Aguilera G, Catt KJ. Regulation of aldosterone secretion by the renin-angiotensin System during sodium restriction in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 75:4057, 1978.
- Schneider EG, Radke KJ, Ulderich DA, Taylor RE Jr. Effect of osmolality on aldosterone secretion. *Endocrinology* 1985; 116:1621-1626.
- Schneider EG, Radke KJ, Ulderich DA, Taylor RE Jr. Effect of osmolality on aldosterone secretion. *Endocrinology* 1985; 116:1621-1626.
- Knox FG, Bumett JC Jr, Kohan DE, et al. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. *Kidney Int*, 17:263, 1980.
- Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". *Hypertension* 1984; 6:1183-1192.
- Lindheimer MD, Lalone RC, Levinsky NG. Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect on sodium excretion in the dog unless extracellular volume is expanded. *J Clin Invest*, 46:256, 1974.
- Wright FS. Flow-dependent transport processes: Filtration, absorption, secretion. *Am J Physiol*, 243: F1, 1982.
- Guyton AC. Renal function curve - A key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*, 10:1, 1987.
- Roman RJ. Pressure-diuresis in volume expanded rats. Tubular reabsorption in superficial and deep nephrons. *Hypertension*, 12:177, 1988.
- DiBona GF. Renal neural activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int*, 25:841, 1984.
- Ayus JC, Krothapalli RK, Arief AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: A prospective study. *N Engl J Med*, 317:1190, 1987.
- Thompson CJ, Burd JM, Baylis PH. Acute suppression of plasma vasopressin and thirst after drinking in hypertensive humans. *Am J Physiol*, 252:R1138, 1987.
- Stricker EM, Verbalis JG. Water intake and body fluids. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, eds. *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, San Diego, 1999, 1111-1126.
- Thompson CJ, Bland J, Burd J, Baylis PH. The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar

- in healthy man. *Clin Sci (Colch)* 1986; 71:651-656.
39. Zimmerman EA, Nilaver G, Hou-Yu A, Silverman AJ. Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in central nervous System. *Fed Proc*, 43:91, 1984.
 40. Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 1976; 33:333-385.
 41. Robertson GL. Posterior pituitary. In: Felig P, Baxter J, Frohman L, eds. *Endocrinology and Metabolism*. McGraw-Hill, New York, 1995, 385-432.
 42. Sadava D, Heller CH, Orians GH, Purves WK, Hillis DM. *Biologia: la scienza della vita*.
 43. Verkman AS. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Renal Physiol* 2000; 278: 213-8 Zanichelli 2010.
 44. Schoen EJ. Minimum urine total solute concentration in response to water loading in normal men. *J Appl Physiol*, 10:267, 1957.
 45. Lindeman RD, van Buren HC, Raisz LG. Osmolar renal concentrating ability in healthy young men and hospitalized patients without renal disease. *N Engl J Med*, 262:1306, 1960.
 46. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med*, 81:1033, 1986.

Non-commercial use only

Le alterazioni del bilancio del sodio e dell'acqua

Maurizio Renis

U.O.C. Medicina Interna, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, P.O. Santa Maria Incoronata dell'Olmo, Cava de' Tirreni (SA), Italia

Introduzione

Le alterazioni della tonicità del plasma e del volume extracellulare si identificano nei seguenti quattro disordini fondamentali:

- Iponatriemia
- Ipernatriemia
- Ipovolemia
- Edema

Iponatriemia

Introduzione

L'iponatriemia viene comunemente definita come una concentrazione sierica di sodio inferiore a 135 mEq/L.^{1,2}

Nella maggior parte dei pazienti è associata a una riduzione proporzionale dell'osmolalità sierica (cioè a un livello inferiore a 275 mosmol/kg), ma vi sono alcune eccezioni, in cui l'osmolalità può essere alta o normale.

In quasi tutti i pazienti, l'iponatriemia risulta dall'assunzione di acqua, orale o endovenosa) e dalla successiva ritenzione idrica.³ Un carico d'acqua, in individui normali, sarà rapidamente escreto poiché la riduzione dell'osmolalità sierica sopprime il rilascio dell'ormone antidiuretico (ADH), consentendo quindi l'escrezione dell'acqua in eccesso in un'urina diluita. Il massimo volume urinario in soggetti normali con una dieta regolare, è superiore a 10 L/die. Ciò fornisce un'enorme protezione contro lo sviluppo di iponatriemia

poiché l'assunzione giornaliera di liquidi nella maggior parte dei soggetti sani, è inferiore a 2-2,5 L.

In contrasto con la risposta in individui normali, i pazienti che sviluppano iponatriemia hanno tipicamente un deficit nell'escrezione di acqua da parte del rene, il più delle volte a causa di un'incapacità di sopprimere la secrezione di ADH. Un'eccezione rara si verifica nei pazienti con polidipsia primaria che possono diventare iponatriemici perché bevono rapidamente quantità così elevate di liquidi da sopraffare la capacità escretoria del rene, anche se il rilascio di ADH viene opportunamente soppresso.

Iponatriemia con bassa osmolalità sierica

Classificazione

Almeno due sistemi differenti di classificazione sono stati usati per l'eziologia dell'iponatriemia con bassa osmolalità sierica: uno stratifica i pazienti a seconda che i livelli circolanti dell'ADH siano inopportuno elevati o opportunamente soppressi,⁴ e l'altro stratifica i pazienti in base alla volemia (ipovolemia, normovolemia o ipervolemia).⁵ In entrambi i casi, lo sviluppo di iponatriemia richiede l'assunzione di acqua che non può essere eliminata.

A. Classificazione secondo i livelli sierici di ADH (Tabella 1)

L'escrezione urinaria di un carico d'acqua richiede la soppressione del rilascio di ADH, che è mediata dalla riduzione dell'osmolalità sierica. L'incapacità di sopprimere la liberazione di ADH è la causa più comune di iponatriemia e può aversi nei seguenti casi:

- deplezione effettiva del volume, che può essere dovuta a perdite gastrointestinali (ad es. vomito o diarrea) o perdite renali (più spesso tiazidici piuttosto che diuretici dell'ansa);
- diminuzione della perfusione tissutale (chiamata anche deplezione del volume arterioso efficace) a causa della riduzione della gittata cardiaca nell'insufficienza cardiaca, o alla vasodilatazione sistemica nella cirrosi);
- aumento primario (cioè non ipovolemico) del

Corrispondente: Maurizio Renis, U.O.C. Medicina Interna, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, P.O. Santa Maria Incoronata dell'Olmo, via De Marinis, 84013 Cava de' Tirreni (SA), Italia. E-mail: maurizio.renis@tiscali.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Renis, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):24-33

rilascio di ADH nella sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH).

Ci sono anche disturbi in cui si verifica iponatriemia nonostante un'adeguata soppressione della secrezione di ADH. Questi includono: polidipsia primaria, diete a basso contenuto di sodio, ed insufficienza renale avanzata.

B. Classificazione secondo la volemia

Iponatriemia con:

- ipovolemia, dovuta a perdite gastrointestinali (ad es. vomito o diarrea) o perdite renali (più spesso tiazidici piuttosto che diuretici dell'ansa);
- normovolemia, più spesso associata alla SIADH, ma può anche essere dovuta a polidipsia primaria o a basso contenuto di sodio nella dieta;
- ipervolemia, in caso di insufficienza cardiaca o cirrosi.

Iponatriemia indotta da diuretici

L'iponatriemia, che può essere grave, è una complicazione occasionale della terapia con diuretici tiazidici. Generalmente inizia poco dopo l'inizio della terapia con i tiazidici. Al contrario dei tiazidici, i diuretici dell'ansa inducono solo raramente iponatriemia, poiché l'inibizione del trasporto del cloruro di sodio nell'ansa di Henle impedisce la generazione del gradiente controcorrente e pertanto limita la capacità dell'ADH di promuovere la ritenzione idrica.

Sebbene l'ipovolemia possa contribuire all'iponatriemia indotta da tiazidici, la maggior parte dei pazienti appare clinicamente euvolemica e molti altri fattori sembrano giocare un ruolo nello sviluppo dell'iponatriemia:

- tendenza all'aumento dell'assunzione di acqua;
- riduzione della capacità di diluizione e quindi riduzione dell'escrezione di acqua, che è un effetto

diretto del ridotto riassorbimento del solo cloruro di sodio (senza acqua) nel tubulo distale.

Insufficienza cardiaca e cirrosi

Anche se il volume plasmatico ed extracellulare può essere marcatamente aumentato nell'insufficienza cardiaca e nella cirrosi, la pressione rilevata dai barocettori del seno carotideo è generalmente ridotta a causa della diminuzione della gittata cardiaca nell'insufficienza cardiaca, e della vasodilatazione arteriosa nella cirrosi.^{4,6}

Sindrome da inappropriata secrezione di ADH

Il rilascio persistente di ADH e la ritenzione idrica si possono avere in una varietà di disturbi che non sono associati a ipovolemia, disturbi che configurano una condizione chiamata sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH). Le principali cause includono le malattie del sistema nervoso centrale, le neoplasie, alcuni farmaci, ed un intervento chirurgico recente.

Disturbi endocrini

La definizione originale di SIADH escludeva i pazienti con carenza di glucocorticoidi o ipotiroidismo. Tuttavia, l'iponatriemia con caratteristiche identiche a quelle riscontrate in pazienti che soddisfano la definizione classica di SIADH (cioè euvolemia con un'alta osmolalità urinaria ed alta concentrazione di sodio urinario) può verificarsi anche in pazienti con ipotiroidismo o insufficienza surrenalica secondaria (non insufficienza surrenalica primaria, nella quale l'iponatriemia è associata ad ipovolemia).

Ipotiroidismo

L'iponatriemia è talvolta associata a ipotiroidismo da moderato a grave, in particolare nei pazienti con ipotiroidismo primario e mixedema.⁷

Il meccanismo non è ben noto. I pazienti con ipo-

Tabella 1. Classificazione dell'iponatriemia con bassa osmolalità sierica, in funzione dei livelli di ADH.

Patologie nelle quali i livelli di ADH sono elevati	
Riduzione della volemia efficace	Scompenso cardiaco Cirrosi
Sindrome da inappropriata secrezione di ADH	
Squilibri ormonali	Insufficienza surrenalica Ipotiroidismo Gravidanza
Patologie nelle quali i livelli di ADH possono essere appropriatamente soppressi	
Insufficienza renale in stadio avanzato	
Polidipsia primaria	
Potomania nei bevitori di birra	

tiroidismo hanno una diminuita capacità di eliminare l'acqua libera e non riescono a raggiungere la massima diluizione di urina dopo un carico d'acqua. Alcuni, ma non tutti gli studi, hanno riportato livelli elevati di ADH in pazienti con iponatriemia associata a ipotiroidismo.⁷ Ciò può essere dovuto in parte a una ridotta gittata cardiaca, che può portare al rilascio di ADH attraverso i barocettori del seno carotideo.⁷

Anche la filtrazione glomerulare è diminuita nell'ipotiroidismo. Effetto netto della compromissione nell'escrezione di acqua sono la ritenzione di acqua e la riduzione della concentrazione di sodio plasmatico per diluizione.

Insufficienza surrenalica

L'ipersecrezione di ADH osservata quando c'è deficit di cortisolo, può essere in parte dovuta alla riduzione della pressione arteriosa sistemica e della gittata cardiaca (attraverso un meccanismo sconosciuto) e all'interruzione di un feedback negativo in cui il cortisolo sopprime il rilascio di ADH.

Gravidanza

Il rilascio di gonadotropina corionica umana durante la gravidanza, può determinare un lieve reset dell'osmostato verso il basso, responsabile di una diminuzione della concentrazione di sodio nel siero di circa 5 mEq/L.⁸

ANP ectopico

Sebbene sia più comune la SIADH da produzione ectopica di ADH, anche la produzione di peptidi natriuretici atriali ectopici può essere raramente associata a iponatriemia in alcuni pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule.⁹ La secrezione ectopica dell'ANP determina potenzialmente ipovolemia con secrezione secondaria di ADH.

Iponatriemia nonostante un'adeguata soppressione dell'ADH

Esistono diverse condizioni in cui può verificarsi iponatremia nonostante la soppressione del rilascio di ADH: insufficienza renale avanzata, polidipsia primaria e basso apporto dietetico di sale.

- **Insufficienza renale avanzata** - La relativa capacità di eliminare l'acqua libera (escrezione di acqua libera divisa per la velocità di filtrazione glomerulare) non è significativamente compromessa in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata.¹⁰ Pertanto, la normonatriemia viene solitamente mantenuta. La compromissione nella escrezione di acqua libera nell'insufficienza renale avanzata, può portare alla ritenzione di acqua ingerita ed allo sviluppo di iponatriemia. Sebbene la ritenzione di acqua possa far diminuire anche

l'osmolalità del siero, questa sarà compensata almeno in parte dall'incremento dell'azoto ureico nel sangue (BUN). Di conseguenza, l'osmolalità sierica misurata può essere normale o addirittura aumentata.

- **Polidipsia primaria** - La polidipsia primaria, una malattia in cui vi è un aumento primario della sete, è più frequente nei pazienti con malattie psichiatriche. Si presume che un difetto centrale nella regolazione della sete abbia un ruolo importante nella patogenesi della polidipsia.¹¹ Il meccanismo non è chiaro. I soggetti normali possono espellere più di 400-600 mL di urina all'ora, una risposta mediata dalla soppressione della secrezione di ADH e dalla successiva formazione di un'urina diluita con un'osmolalità minima compresa tra 40 e 100 mosmol/kg. Se la regolazione dell'ADH è intatta, la polidipsia primaria non dovrebbe portare a disturbi clinicamente importanti della concentrazione plasmatica di sodio, a meno che l'assunzione non sia aumentata in modo massivo. Pertanto, la concentrazione di sodio nel siero è solitamente normale o solo leggermente ridotta poiché l'acqua in eccesso è facilmente escreta.¹¹

Iponatriemia ed osmolalità sierica

Sebbene l'iponatriemia sia tipicamente associata ad una riduzione proporzionale dell'osmolalità sierica (ad un livello inferiore a 275 mosmol/kg), alcuni pazienti hanno una osmolalità elevata (cioè superiore a 295 mosmol/kg) o normale.

In genere, lo sviluppo di iponatriemia può essere collegato al fattore che influenza l'osmolalità del siero. È anche possibile che il fattore che aumenta l'osmolalità sierica sia indipendente dallo sviluppo dell'iponatriemia. Un esempio di tale effetto è l'ingestione di alcol.¹² L'alcol è un'osmole inefficace (come l'urea) e quindi non causerà iponatriemia; tuttavia, l'alcol aumenterà l'osmolalità. Pertanto, nei pazienti iponatriemici, l'ingestione significativa di alcol può portare l'osmolalità sierica a valori normali o elevati.

Osmolalità sierica bassa

Le due cause più comuni di iponatremia con bassa osmolalità sierica sono la riduzione della volemia efficace e la sindrome della secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico, entrambe associate al rilascio persistente di ADH.¹³

- **Riduzione della volemia efficace.** Il termine *volemia efficace* si riferisce al volume di sangue arterioso che irrori i tessuti. La riduzione della volemia efficace si può avere per vera riduzione della volemia oppure per insufficienza cardiaca o cirrosi, in cui la perfusione tissutale è ridotta a

causa di una bassa gittata cardiaca o vasodilatazione arteriosa, rispettivamente. Indipendentemente dal meccanismo, la perfusione tissutale significativamente diminuita è un potente stimolo alla secrezione di ADH. Questa risposta è mediata dai barocettori del seno carotideo, che avvertono una riduzione della pressione o dello stiramento e possono superare l'effetto inibitorio dell'iponatriemia sulla secrezione di ADH.

- *Deplezione effettiva del volume.* La vera riduzione della volemia può essere causata dalla perdita di sodio e acqua dal tratto gastrointestinale (ad es. vomito o diarrea), attraverso le urine (il più delle volte a causa di una terapia diuretica) o dal sanguinamento. La sostituzione delle gravi perdite idriche, dovute per esempio al colera, con una reidratazione orale con ridotta osmolalità, può determinare un'aumentata incidenza di iponatriemia.¹⁴

Osmolalità sierica elevata

L'iponatriemia con un'elevata osmolalità sierica è più spesso dovuta a marcata iperglicemia in pazienti con chetoacidosi diabetica o stato iperglicemico iperosmolare (noto anche come iperglicemia non chetoacidotica).

L'aumento dell'osmolalità sierica indotta da iperglicemia, mannitolo, maltosio o saccarosio, determina fuoriuscita di acqua dalle cellule, riducendo quindi la concentrazione di sodio nel siero mediante diluizione.

Iperglicemia marcata

I calcoli fisiologici suggeriscono che la concentrazione sierica di sodio dovrebbe diminuire di 1,6 mEq/L per ogni aumento di 100 mg/dL (5,5 mmol/L) nella concentrazione di glucosio nel siero.¹⁵ Tuttavia, questo fattore di correzione standard non è stato verificato sperimentalmente.

Nel tentativo di risolvere questo problema, l'iperglicemia è stata indotta in sei soggetti sani mediante la somministrazione di somatostatina (per bloccare la secrezione di insulina endogena) e di una soluzione di destrosio ipertonica.¹⁶ Una relazione non lineare è stata osservata tra i cambiamenti nelle concentrazioni di glucosio e sodio:

- il rapporto 1,6:100 può essere applicato quando la concentrazione di glucosio nel siero è inferiore a 400 mg/dL (22,2 mmol/L);
- a concentrazioni più elevate di glucosio, c'è una maggiore riduzione della concentrazione di sodio nel siero (rapporto 1:25, ovvero una riduzione di 4 mEq/L di sodio sierico per 100 mg/dL di ulteriore aumento di glucosio sierico).

Tali calcoli sono usati per stimare di quanto aumenterà la concentrazione di sodio nel siero quando l'iperglicemia viene corretta.

Osmolalità sierica normale

Soluzioni di irrigazione vescicale

L'iponatriemia isosmotica può verificarsi aggiungendo un fluido isosmotico (o quasi isosmotico), ma non contenente sodio, al volume extracellulare. Questo problema deriva principalmente dall'assorbimento di quantità variabili di soluzioni di irrigazione contenenti glicina o sorbitolo, durante la resezione transuretrale della prostata o della vescica (è chiamata sindrome della resezione transuretrale), o durante l'istoscopia o la chirurgia laparoscopica.

I pazienti così trattati possono sviluppare una marcata iponatriemia (inferiore a 110 mEq/L).

Pseudoiponatriemia

Condizione associata ad una normale osmolalità sierica, propria di quei disturbi nei quali marcati aumenti dei lipidi o delle proteine sieriche determinano una riduzione della frazione di siero fatta di acqua, e una concentrazione di sodio sierica falsamente bassa.⁴ Nei soggetti normali, l'acqua plasmatica è circa il 93% del volume plasmatico, con i grassi e le proteine che rappresentano il restante 7%. Pertanto, una normale concentrazione plasmatica di sodio di 142 mEq/L (misurata per litro di plasma) rappresenta in realtà una concentrazione nell'acqua plasmatica di 153 mEq/L ($142 \div 0,93 = 153$).

Tuttavia, la frazione plasmatica può scendere al di sotto dell'80% nei pazienti con marcata iperlipidemia (come in caso di siero lattescente nel diabete mellito non ben controllato) o iperproteinemia (come nel mieloma multiplo). In queste condizioni, l'osmolalità plasmatica è invariata, ma la concentrazione di sodio misurata nel volume plasmatico totale, sarà ridotta poiché il campione contiene meno acqua plasmatica.

Ipernatriemia

Introduzione

Per ipernatriemia s'intende un valore di sodio ≥ 146 mEq/L.¹⁷

Sebbene l'ipernatriemia sia più spesso dovuta alla perdita d'acqua, essa può anche essere causata dall'assunzione di sale senza acqua o dalla somministrazione di soluzioni di sodio ipertoniche.¹⁸

L'ipernatriemia dovuta a perdita di acqua è detta disidratazione, cosa che è diversa dall'ipovolemia, in cui sia il sale che l'acqua sono persi.¹⁸

Determinanti della concentrazione del sodio del plasma

Circa il 30% del sodio totale del corpo è legato a grandi molecole polianioniche chiamate proteoglicani, che costituiscono la sostanza fondamentale di osso, cartilagine e tessuto connettivo.¹⁹ La quantità di sodio

legato può variare senza alterare la natriemia e senza espandere il volume extracellulare.¹⁹

Per i fini clinici, possiamo trascurare la quota del sodio legato.

Considerando solo le quantità di sodio e potassio corporeo non legate e libere in soluzione, la relazione tra la concentrazione di sodio nel plasma ed il contenuto idroelettrolitico corporeo è descritta dalla seguente semplice equazione:

*Concentrazione di Na del plasma:
totale di Na + K corporei/acqua corporea totale (TBW)*

La concentrazione plasmatica di sodio dipende dal saldo netto di sodio e potassio (che influenza il numeratore dell'equazione) e dal bilancio idrico (che influenza il denominatore dell'equazione). Per comprendere i cambiamenti che si verificano nella concentrazione di sodio nel plasma, è necessario considerare la tonicità complessiva dei fluidi che vengono assorbiti e la tonicità complessiva dei fluidi che vengono persi dal corpo. Proprio come la concentrazione plasmatica di sodio, che è determinata dalle concentrazioni di sodio e potassio nell'acqua del corpo, la tonicità di altri fluidi, inclusi urina, liquidi gastrointestinali e sudore, sono ugualmente determinati dalla loro concentrazione di sodio più potassio.

Gli effetti dell'introduzione di un fluido per via endovenosa, o della perdita di fluidi corporei, sulla concentrazione di sodio nel plasma, dipendono dalla tonicità del fluido (determinata dalla concentrazione di sodio e potassio) e non dall'osmolalità del fluido. Ad esempio, la soluzione di destrosio al 5% in acqua (D5W) ha un'osmolalità vicina a quella del plasma normale; l'osmolalità di D5W consente di infondere senza emolisi, ma D5W abbasserà la concentrazione di sodio nel plasma perché non contiene elettroliti. Allo stesso modo, l'effetto delle perdite urinarie sulla concentrazione di sodio plasmatico, dipende dalle concentrazioni di sodio e potassio nelle urine e non dall'osmolalità dell'urina (che dipende in parte dagli altri elettroliti, e da urea e glucosio). Le grandi perdite di volume di urina isosmolare o iperosmolare, ad esempio, possono aumentare il sodio plasmatico, se l'urina è relativamente priva di elettroliti.

L'importanza di *sodio più potassio* nei fluidi corporei persi, come determinante della concentrazione sierica di sodio, può essere illustrata considerando la composizione di vari liquidi gastrointestinali:

- I pazienti con diarrea secretoria (colera, VIPoma) hanno una concentrazione di *sodio e potassio* nel liquido diarroico simile alla concentrazione plasmatica di sodio.²⁰ La perdita di questo fluido porterà ad una diminuzione del volume del liquido extracellulare, ma non influenzerà direttamente la concentrazione di sodio nel siero.

- Al contrario, molte forme di enterite virale e batterica e la diarrea osmotica indotta dal lattulosio (per trattare l'encefalopatia epatica), sono associate ad un liquido diarroico che ha una concentrazione di *sodio più potassio* tra 40 e 100 mEq/L;²⁰ i soluti organici, che non influenzano la concentrazione di sodio nel siero, costituiscono le rimanenti osmoli. La perdita non compensata di questo fluido tende ad indurre ipernatriemia perché l'acqua viene persa in eccesso rispetto al *sodio più potassio*.
- La concentrazione di *sodio e potassio* nel vomito e nel sudore è simile a quella delle forme non secretorie di diarrea.²¹ Quindi, la perdita di questo fluido tenderà ad aumentare la natriemia.

L'importanza della sete

L'ipernatriemia può essere prodotta dalla somministrazione di soluzioni di sodio ipertoniche o, molto più comunemente, dalla perdita di acqua priva di elettroliti. Tuttavia, l'assunzione di sale e la perdita d'acqua raramente si traducono in ipernatriemia perché il conseguente aumento della tonicità del plasma stimola sia il rilascio dell'ADH che la sete, riducendo così al minimo l'ulteriore perdita, ed aumentando, invece, l'assunzione di acqua.²² La diminuzione della perdita, e l'aumento dell'assunzione di acqua, riportano la concentrazione di sodio nel siero alla normalità.

Questo sistema di regolazione è così efficiente, che l'osmolalità del plasma viene mantenuta entro un intervallo compreso tra l'1 ed il 2%, nonostante le ampie variazioni nell'assunzione di sodio e acqua.

Di conseguenza, l'ipernatriemia si manifesta principalmente nei pazienti che non possono sentire o rispondere alla sete normalmente, a causa di uno stato mentale alterato (ad es. anziani o pazienti critici) e nei lattanti, che possono avere sete, ma che richiedono altri per consentir loro l'assunzione di liquidi.²²

I pazienti ospedalizzati, anziani o giovani, possono diventare ipernatriemici a causa di una inadeguata somministrazione di fluidi e/o di compromissione del senso di sete.²³ Molti pazienti anziani ospedalizzati sviluppano anche una deplezione di volume a causa di perdite di sodio ed acqua dovute a diuretici, vomito o diarrea, associati a una ridotta assunzione di liquidi.

Eziologia dell'ipernatriemia

Esistono tre meccanismi attraverso i quali può verificarsi l'ipernatriemia: perdita d'acqua non compensata, che è di gran lunga la causa più comune; passaggio di acqua all'interno delle cellule; e sovraccarico di sodio (Tabella 2). Tuttavia, l'ipernatriemia persistente non dovrebbe verificarsi in pazienti che sono lucidi, hanno un meccanismo della sete intatto, ed hanno accesso all'acqua.

Perdite d'acqua non compensata

La perdita di liquido con una concentrazione di *sodio più potassio* inferiore a quella del plasma, se la perdita d'acqua non viene rimpiazzata, determina aumento della concentrazione di sodio nel siero.²⁴

Tra le condizioni più frequenti: perdite cutanee, gastrointestinali e urinarie.

- *Perdite cutanee* - La perdita d'acqua dalla pelle consiste sia in perdite insensibili (transepidermiche per diffusione) che sensibili (sudore) ed è importante per la termoregolazione. In condizioni normali, il volume di sudore varia da 500 a 700 mL/giorno negli adulti. Tuttavia, le perdite di sudore sono aumentate drammaticamente in caso di febbre, esercizio fisico ed esposizione ad alte temperature.
- *Perdite gastrointestinali* - Le perdite gastrointestinali possono causare ipernatriemia quando l'assunzione di acqua è limitata. Come accennato in precedenza, il secreto gastrico perduto (per vomito o drenaggio) e quello intestinale (per diarrea), hanno una concentrazione di *sodio più potassio* ben al di sotto di quella del plasma e pertanto si determina ipernatriemia.
- *Perdite urinarie* - La perdita di acqua libera nelle urine può portare a ipernatriemia se non compensata. Questo è il più delle volte un problema dei pazienti con diabete insipido o con diuresi osmotica.
 - *Diabete insipido centrale o nefrogenico* - La riduzione del rilascio dell'ADH o la resistenza renale ai suoi effetti (rispettivamente diabete insipido centrale o nefrogenico), provoca l'escrezione di urina relativamente diluita. La maggior parte dei pazienti con diabete insipido ha un normale meccanismo della sete. Di conseguenza, questi pazienti presentano tipicamente poliuria e polidipsia, ed una concentrazione di sodio normale-elevata, necessaria per stimolare la sete. Tuttavia, in questi pazienti può verificarsi ipernatriemia marcata e sintomatica, se una lesione centrale

compromette sia il rilascio di ADH, sia la sete; ipernatriemia marcata può verificarsi anche nei neonati e nei bambini piccoli che non possono accedere in maniera autonoma all'acqua, nel periodo postoperatorio in pazienti con diabete insipido non riconosciuto, e in pazienti adulti con diabete insipido causato dalla terapia con litio.²⁵

- *Diuresi osmotica* - La diuresi osmotica dovuta a soluti non assorbiti, come glucosio, mannitolo o urea, aumenta la produzione di urina che ha una concentrazione di *sodio più potassio* ben al di sotto di quella del siero.²⁶ Ci si aspetta che la perdita di tale fluido aumenti la concentrazione di sodio nel siero. Tuttavia, i cambiamenti nell'osmolalità plasmatica e nella concentrazione di sodio nel siero, associati alla diuresi osmotica sono più complessi. Ad esempio, i pazienti con chetoacidosi diabetica o iperglicemia non-chetotica, presentano un'alta osmolalità sierica dovuta sia all'iperglicemia sia alla diuresi osmotica.

Considerazioni simili si applicano alla terapia con mannitolo. L'iniziale aumento di mannitolo nel siero, abbasserà il sodio sierico a causa del movimento osmotico dell'acqua fuori dalle cellule. Tuttavia, in assenza di compromissione della funzionalità renale, il mannitolo viene espulso rapidamente nelle urine e la diuresi osmotica associata aumenterà il sodio sierico.

- *Diabete insipido adipsico* - Quando la secrezione di ADH e la sete sono entrambe compromesse, i pazienti sono soggetti ad episodi ricorrenti di ipernatriemia. Una volta chiamata ipernatriemia essenziale, questo disturbo è ora chiamato diabete insipido adipsico. Le cause del diabete insipido adipsico includono una varietà di lesioni congenite e acquisite del sistema nervoso centrale, come la più comune displasia setto-ottica, il germinoma, il craniofaringioma e la sarcoidosi del sistema nervoso centrale.²⁷

Tabella 2. Eziologia dell'ipernatriemia.**Perdita d'acqua non compensata**

- Perdite cutanee
- Perdite gastrointestinali
- Diabete insipido centrale o nefrogenico
- Diuresi osmotica:
 - Glucosio in diabete scompensato
 - Mannitolo

Passaggio di acqua all'interno delle cellule

- Esercizio fisico molto intenso
- Convulsioni

Sovraccarico di sodio

- Assunzione o somministrazione di quantità eccessive di sodio

Passaggio di acqua all'interno delle cellule

Ipernatriemia transitoria (in cui la concentrazione di sodio nel siero può aumentare fino a 10-15 mEq/L in pochi minuti), può essere indotta da esercizio fisico molto intenso, o convulsioni provocate da elettroshock, un effetto che è mediato da un aumento transitorio dell'osmolalità cellulare. La scomposizione di grandi molecole organiche complesse in numerosi piccoli componenti, è ritenuta, almeno in parte, responsabile dell'aumento dell'osmolalità cellulare.²⁸

La concentrazione sierica di sodio ritorna alla normalità entro 5 o 15 minuti dopo la cessazione dello sforzo o della convulsione.

Sovraccarico di sodio

Ipernatremia acuta e spesso marcata (la concentrazione di sodio nel siero può superare 200 mEq/L) può essere indotta dalla somministrazione di soluzioni di sodio ipertoniche. Ciò può accadere per avvelenamento accidentale, o non accidentale, da sale, nei neonati e bambini piccoli, infusione di bicarbonato di sodio ipertonico per trattare l'acidosi metabolica, somministrazione di soluzione salina ipertonica a pazienti con trauma cranico, assorbimento sistemico di soluzione salina ipertonica intrauterina somministrata per indurre l'aborto, ed ingestione massiva di sale, come può accadere con un emetico salino altamente concentrato o gargarismi.²⁹

Avvelenamento da sale

L'avvelenamento da sale è un problema raro che si verifica principalmente nei neonati e nei bambini piccoli, ma è stato segnalato anche negli adulti. I seguenti casi sono stati descritti:

- Avvelenamento da sale, intenzionale surrettizio. È una delle forme più comuni di abuso su minori.³⁰ Un cucchiaino di sale contiene 100 mEq di Na, che può aumentare la concentrazione di sodio nel siero, in un bambino di 10 kg, di 17 mEq/L.
- Sostituzione accidentale di sale al posto di zucchero negli alimenti per lattanti. Ha provocato un'epidemia di grave ipernatremia in un nido ospedaliero.³¹
- In alcune zone della Turchia, l'abitudine di *salatura* dei neonati da parte dei nonni, che strofinano l'intero corpo del bambino con sale da cucina per un'ora, può portare all'assorbimento sistemico di sale attraverso la pelle traumatizzata, causando grave ipernatremia.³²

L'avvelenamento da sale causa una rapida insorgenza di ipernatremia, spesso con conseguente emorragia cerebrale e danno neurologico irreversibile. Può verificarsi una demielinizzazione osmotica, simile alla lesione causata da un rapido aumento del sodio sierico, nei pazienti con iponatremia cronica.³³

Iповolemia

Il termine ipovolemia si riferisce a qualsiasi condizione in cui il volume di liquido extracellulare è ridotto e, quando grave, può portare a ipotensione o shock. L'ipovolemia è solitamente indotta da perdite di sale e acqua non compensate (ad es. vomito, diarrea, terapia diuretica, sanguinamento o sequestro nel terzo spazio). Al contrario, la perdita solo di acqua, come per esempio per evaporazione dalla pelle e dalle vie respiratorie, o una maggiore perdita di acqua urinaria dovuta al diabete insipido, di solito non porta all'ipovolemia, perché l'acqua viene persa soprattutto dal

compartimento intracellulare, che contiene circa i due terzi dell'acqua corporea totale.

La vera ipovolemia dovuta a perdite di liquidi, deve essere distinta dalla diminuzione della perfusione tissutale nell'insufficienza cardiaca e nella cirrosi epatica, in cui la disfunzione cardiaca e la vasodilatazione sistemica, rispettivamente, sono le principali anomalie emodinamiche.

Concomitanti variazioni della concentrazione plasmatica di sodio

La concentrazione plasmatica di sodio nei pazienti ipovolemici, può essere normale, bassa (il più delle volte dovuta al rilascio, indotto da ipovolemia, di ADH, che limita l'escrezione di acqua urinaria) o elevata (se l'assunzione di acqua è compromessa). L'effetto sulla concentrazione di sodio plasmatico dipende sia dalla composizione del fluido che si perde, sia dall'assunzione di liquidi.

Nella ipovolemia vera dovuta a vomito, diarrea o terapia diuretica, l'effetto diretto della perdita di fluido sulla concentrazione di sodio nel plasma dipende dalla concentrazione di *sodio più potassio* nel fluido che si perde.

- Se, come avviene nella maggior parte dei casi di vomito e diarrea, la concentrazione di *sodio e potassio* nel fluido che si perde è inferiore alla concentrazione plasmatica di sodio, quest'ultima tenderà ad aumentare.
- Se la concentrazione di *sodio e potassio* è uguale alla concentrazione plasmatica di sodio (come nel caso di sanguinamento), non vi sarà alcun cambiamento nella concentrazione di sodio plasmatico indotta dalla perdita di fluido.
- Se la concentrazione di *sodio e potassio* è maggiore della concentrazione plasmatica di sodio, come può verificarsi con i diuretici tiazidici, la concentrazione plasmatica di sodio diminuirà.

Edema

L'edema è un gonfiore palpabile, prodotto dall'espansione del volume del liquido interstiziale. Diverse condizioni cliniche sono associate allo sviluppo di edema, inclusi insufficienza cardiaca, cirrosi epatica e sindrome nefrosica.

Fisiopatologia della formazione dell'edema

Ci sono due momenti fondamentali nella formazione dell'edema:

- l'alterazione della emodinamica capillare, che favorisce il movimento del fluido dallo spazio vascolare nell'interstizio;
- la ritenzione di sodio o acqua, introdotti per via alimentare o per via endovenosa, da parte dei reni.

L'importanza dei reni nello sviluppo dell'edema, non deve essere sottovalutata. L'edema non diventa clinicamente evidente finché il volume interstiziale non è aumentato di almeno 2,5-3 litri. Poiché il normale volume plasmatico è di soli 3 litri, è chiaro che i pazienti svilupperebbero una marcata emoconcentrazione e uno shock se il liquido dell'edema fosse derivato solo dal plasma.

Emoconcentrazione e shock non si verificano, a causa dei seguenti eventi:

- Il movimento iniziale del fluido, dallo spazio vascolare nell'interstizio, riduce il volume del plasma e di conseguenza riduce la perfusione tissutale.
- In risposta a questi cambiamenti, il rene trattiene sodio e acqua.
- Parte di questo liquido rimane nello spazio vascolare, riportando il volume plasmatico alla normalità. Tuttavia, a causa dell'alterazione della emodinamica capillare, la maggior parte del liquido trattenuto penetra nell'interstizio, che si espande a sua volta, determinando evidente edema.

Eziologia

Le cause più comuni di edema generalizzato sono:

- insufficienza cardiaca;
- cirrosi epatica;
- sindrome nefrosica ed altre forme di patologia renale.

La perfusione tissutale varia, in questi disturbi, a seconda della causa dell'edema (Tabella 3):

- In caso di insufficienza renale o glomerulonefrite, la perfusione tissutale può essere aumentata, se la funzione cardiaca è intatta.
- In caso di insufficienza cardiaca o cirrosi, la perfusione tissutale è spesso ridotta, a causa della diminuzione della gittata cardiaca e della vasodilatazione, rispettivamente.
- In caso di sindrome nefrosica, la perfusione tissutale può essere ridotta, a causa di ipoalbuminemia, o aumentata, a causa della ritenzione renale del sodio.

Effetto sulla concentrazione plasmatica di sodio

La ritenzione di sodio nei pazienti edematosi non è associata a ipernatriemia, poiché viene trattenuta una quantità proporzionata di acqua. Tuttavia, può verificarsi iponatriemia se vi è una concomitante riduzione della capacità di eliminare acqua. Ad esempio, l'iponatriemia è comune nei pazienti con insufficienza cardiaca e cirrosi epatica, poiché la riduzione della perfusione tissutale aumenta la secrezione di ADH, limitando in tal modo l'escrezione di acqua ingerita. In questi disturbi, la gravità dell'iponatriemia è direttamente correlata alla gravità della malattia sottostante ed è, quindi, un predittore di prognosi avversa.

Riepilogo

Le alterazioni della tonicità del plasma e del volume extracellulare si identificano nei seguenti quattro disordini fondamentali:

- Iponatriemia
- Ipernatriemia
- Ipovolemia
- Edema.

Tabella 3. Eziologia dell'edema.

Aumento della pressione idrostatica dei capillari

Aumento della volemia dovuto a ritenzione di sodio:

- Scompenso cardiaco
- Ritenzione primaria di sodio:
 - Insufficienza renale
 - Farmaci (FANS, glicocorticoidi, glitazoni, insulina, estro-progestinici, androgeni, idrallazina, diidropiridinici).
 - Cirrosi epatica in fase iniziale
- Gravidanza ed edema premenstruale
- Sovraccarico di sodio; bicarbonato di sodio, antibiotici parenterali con grande quantità di sodio

Ostruzione o insufficienza venosa:

- Cirrosi o ostruzione vene epatiche
- Edema polmonare acuto
- Trombosi venosa periferica
- Insufficienza venosa cronica - Sindrome postflebitica

Vasodilatazione arteriolare:

- Farmaci: idrallazina, diidropiridinici
- Edema idiopatico

Ipoalbuminemia

Perdita di proteine:

- Sindrome nefrosica
- Enteropatia protidodisperdente

Ridotta sintesi albuminica:

- Malattie epatiche
- Malnutrizione

Incremento della permeabilità dei capillari

Ustioni

Traumi

Sepsi

Reazioni allergiche, angioedema

ARDS

Diabete mellito

Ascite neoplastica

Ostruzione linfatica o incremento della pressione oncologica interstiziale

Tumefazione linfonodale di origine neoplastica

Ipotiroidismo

Ascite neoplastica

Altri farmaci (meccanismo incerto)

Antiepilettici: gabapentin, pregabalin

Antineoplastici: cisplatino

AntiParkinsoniani: pramipexolo

L'iponatriemia viene comunemente definita come una concentrazione sierica di sodio inferiore a 135 mEq/L.

Nella maggior parte dei pazienti è associata a una riduzione proporzionale dell'osmolalità sierica (cioè a un livello inferiore a 275 mosmol/kg), ma vi sono alcune eccezioni, in cui l'osmolalità può essere alta o normale.

Può essere dovuta a:

- deplezione effettiva del volume,
- diminuzione della perfusione tissutale,
- aumento primario del rilascio di ADH.

Ci sono anche disturbi in cui si verifica iponatriemia nonostante un'adeguata soppressione della secrezione di ADH. Questi includono: polidipsia primaria, diete a basso contenuto di sodio, ed insufficienza renale avanzata.

L'iponatriemia, inoltre, può essere associata a:

- ipovolemia,
- normovolemia,
- ipervolemia.

Per ipernatriemia s'intende un valore di sodio ≥ 146 mEq/L.

Sebbene l'ipernatriemia sia più spesso dovuta alla perdita d'acqua, essa può anche essere causata dall'assunzione di sale senza acqua o dalla somministrazione di soluzioni di sodio ipertoniche.

Esistono tre meccanismi attraverso i quali può verificarsi l'ipernatriemia: perdita d'acqua non compensata, che è di gran lunga la causa più comune; passaggio di acqua all'interno delle cellule; e sovraccarico di sodio.

Il termine ipovolemia si riferisce a qualsiasi condizione in cui il volume di liquido extracellulare è ridotto e, quando grave, può portare a ipotensione o shock. L'ipovolemia è solitamente indotta da perdite di sale e acqua non compensate (ad es. vomito, diarrea, terapia diuretica, sanguinamento o sequestro nel terzo spazio).

L'edema è un gonfiore palpabile, prodotto dall'espansione del volume del liquido interstiziale. Diverse condizioni cliniche sono associate allo sviluppo di edema, inclusi insufficienza cardiaca, cirrosi epatica e sindrome nefrosica.

Bibliografia

1. Adrogé HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342:1581.
2. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 2:i1.
3. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am SocNephrol* 2015; 10:852.
4. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York 2001. p.699.
5. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83:905.
6. Schrier RW. An odyssey into the milieu intérieur: pondering the enigmas. *J Am SocNephrol* 1992; 2:1549.
7. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997; 350:755.
8. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy. *Am J Physiol* 1990; 258:F900.
9. Chute JP, Taylor E, Williams J, et al. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Clin Cancer Res* 2006; 12:888.
10. Kleeman CR, Adams DA, Maxwell MH. An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease. I. Normal solute intake. *J Lab Clin Med* 1961; 58:169.
11. de Leon J. Polydipsia-a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci* 2003; 253:37.
12. Purssell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RB. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. *Ann Emerg Med* 2001; 38:653.
13. Pham PC, Pham PM, Pham PT. Vasopressin excess and hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:727.
14. Alam NH, Majumder RN, Fuchs GJ. Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in adults with cholera: a randomised double-blind clinical trial. CHOICE study group. *Lancet* 1999; 354:296.
15. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia--calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973; 289:843.
16. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106:399.
17. Sgambato F, Prozzo S. Le iponatriemie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. *GIMI* 2003; 2 (Suppl 2): 8-37.
18. Mange K, Matsuura D, Cizman B, et al. Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med* 1997; 127:848.
19. Sterns RH. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* 2015; 372:55.
20. Castro-Rodríguez JA, Salazar-Lindo E, León-Barúa R. Differentiation of osmotic and secretory diarrhoea by stool carbohydrate and osmolar gap measurements. *Arch Dis Child* 1997; 77:201.
21. Henkin SD, Sehl PL, Meyer F. Sweat rate and electrolyte concentration in swimmers, runners, and nonathletes. *Int J Sports Physiol Perform* 2010; 5:359.
22. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, et al. Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 952.
23. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, et al. Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med* 1984; 311:753.
24. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986; 81:1033.
25. Rej S, Looper K, Segal M. Do Antidepressants Lower the Prevalence of Lithium-associated Hyponatremia in the Elderly? A Retrospective Study. *Can Geriatr J* 2013; 16:38.

26. Gault MH, Dixon ME, Doyle M, Cohen WM. Hypernatremia, azotemia, and dehydration due to high-protein tube feeding. *Ann Intern Med* 1968; 68:778.
27. Crowley RK, Sherlock M, Agha A, et al. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2007; 66:475.
28. Lindinger MI, Heigenhauser GJ, McKelvie RS, Jones NL. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol* 1992; 262:R126.
29. Kerenyi TD. Hypernatremia following intrauterine instillation of hypertonic saline solution. Report of a case and discussion. *ObstetGynecol* 1969; 33:520.
30. Miller NL, Finberg L. Peritoneal dialysis for salt poisoning. Report of a case. *N Engl J Med* 1960; 263:1347.
31. Finberg L, Kiley J, Luttrell CN. Mass accidental salt poisoning in infancy. A study of a hospital disaster. *JAMA* 1963; 184:187.
32. Peker E, Kirimi E, Tuncer O, Ceylan A. Severe hypernatremia in newborns due to salting. *Eur J Pediatr* 2010; 169:829.
33. Dobato JL, Barriga FJ, Pareja JA, Vela L. [Extrapontine-myelinolyses caused by iatrogenic hypernatremia following rupture of a hydatid cyst of the liver with an amnesic syndrome as sequela]. *Rev Neurol* 2000; 31:1033.

Non-commercial use only

Approccio clinico-pratico ai disturbi dell'equilibrio acido-base

Alessia Casola,¹ Laura Bianchi,² Simona Detrenis,¹ Sarah Pioli,^{1,3} Maria del Mar Jordana-Sanchez,¹ Tiziana Pasquariello,¹ Dario Fasano,¹ Marcella Saccò,¹ Andrea Magnano,³ Francesca Spagnoli,⁴ Michele Meschi¹

¹Unità Operativa Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Azienda USL Parma, Sede di Borgotaro (PR); ²Nefrologia Pediatrica, Unità Operativa Pediatria Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; ³Patologia Nefrologica ed Emodialisi Territoriale, Azienda USL di Parma; ⁴Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Parma, Italia

I sistemi tampone

La regolazione dell'equilibrio acido-base ha un ruolo fondamentale nell'omeostasi dei fluidi, ovvero quello di mantenere la concentrazione di idrogenioni H^+ , specie altamente reattiva, entro variazioni estremamente limitate (nel plasma, la concentrazione di H^+ è contenutissima, dell'ordine di 0,00004 mEq/L, ovvero 40 nEq/L). Il legame di H^+ con le proteine è infatti in grado di comportarne alterazioni strutturali e funzionali significative.¹

La produzione quotidiana di acidi e di basi da parte dell'organismo è riassunta nella Tabella 1.

Il sangue è fra le sedi dei cosiddetti *sistemi tampone*, che costituiscono la prima frontiera del controllo idrogenionico. Un sistema tampone consta di un acido e della sua base coniugata, e come tale è in grado di liberare o legare H^+ , trasformando rispettivamente l'*acidità reale* (H^+ dissociati e dunque liberi) in *acidità potenziale* (H^+ indissociati, sottratti quindi al fluido in cui si trovano e annullata la loro valenza reattiva).

Tra i vari sistemi tampone dell'organismo, richiamati nella Tabella 2, il più significativo è il *sistema bicarbonato*, prevalente nell'extracellulare, rapidamente disponibile, quantitativamente predominante e in equilibrio con gli altri. Anch'esso consta della sua componente acida, l'*acido carbonico* (H_2CO_3), e di una

base coniugata, il *bicarbonato* (HCO_3^-), in un equilibrio così riassumibile:



Il ruolo del rene e del polmone nell'equilibrio acido-base

In condizioni fisiologiche, il rene elimina con le urine ioni H^+ in quantità equivalente a quella prodotta dal metabolismo; limita altresì la perdita di HCO_3^- con le urine, riassorbendolo quasi totalmente. Della quota di H^+ secreta a livello tubulare, gran parte viene impiegata nei processi di riassorbimento di HCO_3^- , una quota trascurabile è escreta con le urine, la restante parte è associata ad un sistema di tamponi urinari, secondo i processi poco oltre riportati (escrezione di acidità titolabile, ammoniogenesi). Il carico escreto di HCO_3^- , inteso come concentrazione urinaria di HCO_3^- moltiplicata per il volume urinario, è un indice della rimozione di HCO_3^- dal sangue o, specularmente, dell'immissione di H^+ nel sangue. La quantità di H^+ escreta come tamponi diversi da HCO_3^- , cioè quelli pertinenti ai processi di ammoniogenesi e di acidità titolabile, è un indice della quantità di HCO_3^- di nuova formazione.

I meccanismi descritti sono riportati nelle Figure 1-3 ed il bilancio complessivo di produzione ed eliminazione di sostanze acide è illustrato nella Tabella 3.

Il polmone permette l'eliminazione degli acidi volatili attraverso i meccanismi di ventilazione alveolare. L'efficienza di quest'ultima è inversamente proporzionale ai valori di $PaCO_2$ che si misurano.²

La valutazione dell'equilibrio acido-base

I valori emogasanalitici normali, di riferimento, su sangue arterioso sono sostanzialmente i seguenti: pH 7,38 – 7,42, $PaCO_2 = 40$ mmHg, $HCO_3^- = 24$ mEq/L. All'equilibrio, per un pH di 7,40, il rapporto tra HCO_3^-

Corrispondente: Michele Meschi, Direttore Unità Operativa Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Azienda USL Parma, Sede di Borgotaro, via Benefattori 12, 43043 Borgotaro (PR), Italia.
E-mail: mmeschi@ausl.pr.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Casola et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

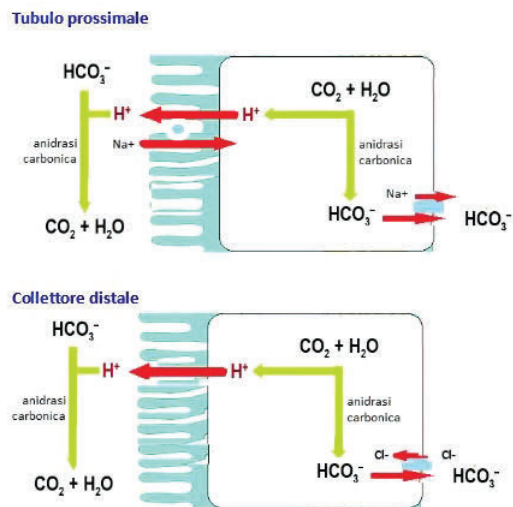
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):34-44

e la sua forma H_2CO_3 è di 20:1 (ovvero 24 mEq/L: 1,2 mEq/L). Per la sostanziale equivalenza tra H_2CO_3 e $PaCO_2$, possiamo dire che anche il rapporto tra HCO_3^- e $PaCO_2$ sia di 20:1.

Per valori di pH del sangue inferiori a 7,38 si parla

di *acidemia*, per valori superiori a 7,42 di *alcalemia*. Si definiscono *acidosi* il processo che riduce il pH per aumento di H^+ e, specularmente, *alcalosi* quello che aumenta il pH per riduzione di H^+ .

Gli aggettivi *metabolica* e *respiratoria* si rife-

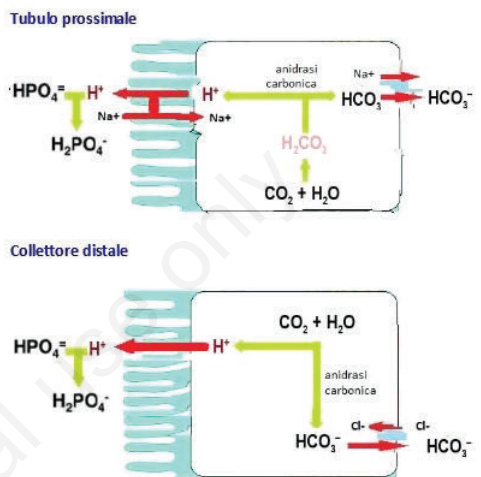


Per ogni H^+ secreto nel lume, un HCO_3^- si ritrova presente nel sangue.

Fattori stimolanti il riassorbimento di bicarbonato: ipercapnia, contrazione di volume extracellulare da abuso di diuretici, vomito ecc. (il sistema renina-angiotensina-aldosterone aumenta il riassorbimento di sodio e quindi la secrezione di H^+), acidosi intracellulare, endotelina, iperparatiroidismo.

Figura 1. Meccanismi di riassorbimento del bicarbonato.

(escrezione di H^+ legato a HPO_4^{2-})
NB: il termine "titolabile" deriva dal fatto che essa è valutabile in base alla quantità di base, NaOH, necessaria a riportare il pH a 7.4



Per ogni H^+ secreto nel lume che si combina con un tampone diverso da HCO_3^- , si ha il guadagno netto di un HCO_3^- immesso nel sangue.

Figura 2. Acidità titolabile.

Tabella 1. Produzione quotidiana di acidi e di basi.

Acidi fissi o non volatili (in prevalenza da dieta animale)

Esempi: organici (acido lattico, chetoacidi); inorganici (acido solforico, acido fosforico); tossici; farmaci

Origine: aminoacidi solforati (metionina, cisteina); aminoacidi cationici (arginina, lisina); fosfati organici (acido fosforico); acidi organici (acido urico, acido ossalico)

Quantità: 70 mEq al giorno

Basi fisse o non volatili (in prevalenza da dieta vegetale)

Origine: aminoacidi anionici (glutammato, aspartato); anioni organici (acetato, citrato)

Acidi volatili

Esempi: acido carbonico

Quantità: 13.000 - 24.000 mEq al giorno

Tabella 2. Sistemi tampone dell'organismo.

Sistema	Acido	Base coniugata	Sede
Fosfato	$H_2PO_4^-$	HPO_4^{2-}	Cellule, osso, plasma
Proteine	H-Proteine	Proteine ⁻	Cellule, plasma
Emoglobina	H-Hb	Hb ⁻	Eritrociti

riscono ad una sottostante primitiva variazione di HCO_3^- o di PaCO_2 , rispettivamente. Tra i quadri impropriamente indicati come misti, poi, è opportuno distinguere tra *risposta secondaria o adattamento*, ovvero la risposta fisiologica all'acidosi o all'alcalosi, con tendenza al ritorno del pH verso i livelli normali, e i *disordini misti propriamente detti*, che presuppongono invece la coesistenza di più disordini acido-base primitivi. Gli esempi che seguono cercano di chiarire gli aspetti di diagnosi differenziale.³

Caso 1. Acidosi metabolica con risposta ventilatoria

Analisi dei seguenti parametri: pH = 7,26; PaCO_2 = 23,2 mmHg; HCO_3^- = 10 mEq/L.

Poiché il pH è inferiore a 7,38, si tratta di *acidemia*.

L'acidosi può essere correlata ad una riduzione di HCO_3^- oppure ad un aumento di PaCO_2 . In questo caso, HCO_3^- è inferiore a 24 mmHg. Si tratta dunque di un processo di *acidosi metabolica*.

La risposta secondaria, o adattamento, prevede un incremento della ventilazione polmonare, con conseguente riduzione di PaCO_2 .

In condizioni fisiologiche, PaCO_2 si riduce di 1,2 mmHg per ogni mEq/L di riduzione di HCO_3^- . Nell'esempio, infatti, $24 - 10 = 14$ mEq/L, e $1,2 \times 14 = 16,8$ mmHg, e dunque $40 - 16,8 = 23,2$ mmHg.

Caso 2. Acidosi mista (metabolica e respiratoria)

Analisi dei seguenti parametri: pH = 7,15; PaCO_2 = 30 mmHg; HCO_3^- = 10 mEq/L.

Poiché il pH è inferiore a 7,38, si tratta di *acidemia*.

L'acidosi può essere correlata ad una riduzione di HCO_3^- oppure ad un aumento di PaCO_2 . In questo caso, HCO_3^- è inferiore a 24 mmHg. Si tratta dunque di un processo di *acidosi metabolica*.

La risposta secondaria, o adattamento, in questo caso non sembra efficace come nel precedente. La riduzione di PaCO_2 di minor entità, rispetto al calcolo previsto (da 40 a 30 mmHg, anziché da 40 a 23,2 mmHg), è pertanto suggestiva della coesistenza di una tendenza acidotica respiratoria (*acidosi mista*).

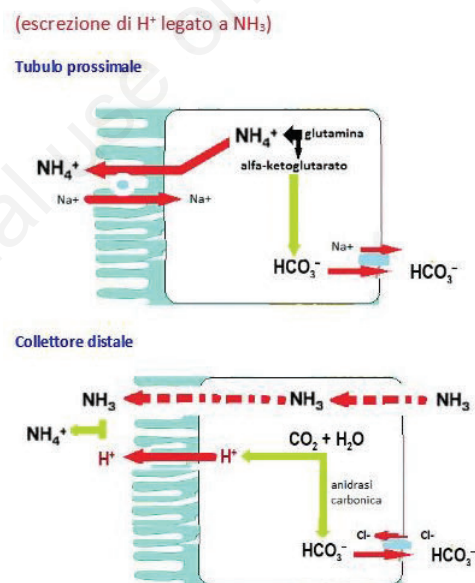
Caso 3. Acidosi metabolica con alcalosi respiratoria

Analisi dei seguenti parametri: pH = 7,32; PaCO_2 = 20 mmHg; HCO_3^- = 10 mEq/L.

Poiché il pH è inferiore a 7,38, si tratta di *acidemia*.

L'acidosi può essere correlata ad una riduzione di HCO_3^- oppure ad un aumento di PaCO_2 . In questo caso, HCO_3^- è inferiore a 24 mmHg. Si tratta dunque di un processo di *acidosi metabolica*.

La risposta secondaria, o adattamento, in questo caso appare addirittura superare il calcolo inizialmente previsto. La riduzione di PaCO_2 di maggior entità, rispetto al calcolo previsto (da 40 a 20 mmHg, anziché da 40 a 23,2 mmHg), è suggestiva della coesistenza di una *tendenza alcalotica respiratoria*.



Per ogni molecola di glutamina metabolizzata nei tubuli prossimali, 2 NH_4^+ sono secreti nel lume tubulare e 2 HCO_3^- neocostituiti vengono immessi nel sangue.

Figura 3. Ammoniogenesi.

Tabella 3. Bilancio complessivo dell'escrezione idrogenionica.

- Escrezione di H^+ legato a HPO_4^{2-} : 24 mEq al giorno
- Escrezione di H^+ legato a NH_3 : 48 mEq al giorno
- Escrezione di H^+ libero: trascurabile
- Bicarbonaturia: 2 mEq al giorno (equivalente a - 2 mEq di H^+ perduto)
= 70 mEq di H^+ eliminati al giorno (come i prodotti in acidi fissi)

Caso 4. Acidosi respiratoria con risposta metabolica

Analisi dei seguenti parametri: pH = 7,30; PaCO₂ = 80 mmHg; HCO₃⁻ = 38 mEq/L.

Poiché il pH è inferiore a 7,38, si tratta di *acidemia*.

L'acidosi può essere correlata ad una riduzione di HCO₃⁻ oppure ad un aumento di PaCO₂. In questo caso, PaCO₂ è superiore a 40 mmHg. Si tratta dunque di un processo di *acidosi respiratoria*.

La risposta secondaria, o adattamento, prevede un incremento della bicarbonatemia. In condizioni fisiologiche, HCO₃⁻ aumenta in cronico di 3,5 mEq/L (1 mEq/L, invece, in acuto) per ogni 10 mmHg di aumento di PaCO₂. Nell'esempio, infatti, 80 - 40 = 40 mmHg, ovvero 4 volte 10 mmHg; pertanto 3,5 x 4 = 14 mEq/L, e dunque 24 + 14 = 38 mEq/L.

Caso 5. Acidosi mista (respiratoria e metabolica)

Analisi dei seguenti parametri: pH = 7,17; PaCO₂ = 80 mmHg; HCO₃⁻ = 26 mEq/L.

Poiché il pH è inferiore a 7,38, si tratta di *acidemia*.

L'acidosi può essere correlata ad una riduzione di HCO₃⁻ oppure ad un aumento di PaCO₂. In questo

caso, PaCO₂ è superiore a 40 mmHg. Si tratta dunque di un processo di *acidosi respiratoria*.

La risposta secondaria, o adattamento, in questo caso non sembra efficace come nel precedente. L'aumento di HCO₃⁻ di minor entità, rispetto al calcolo previsto (da 24 a 26 mEq/L, anziché da 24 a 38 mEq/L), è pertanto suggestiva della coesistenza di una tendenza acidotica metabolica (*acidosi mista*).

Caso 6. Acidosi respiratoria con alcalosi metabolica

Analisi dei seguenti parametri: pH = 7,34; PaCO₂ = 80 mmHg; HCO₃⁻ = 42 mEq/L.

Poiché il pH è inferiore a 7,38, si tratta di *acidemia*.

L'acidosi può essere correlata ad una riduzione di HCO₃⁻ oppure ad un aumento di PaCO₂. In questo caso, PaCO₂ è superiore a 40 mmHg. Si tratta dunque di un processo di *acidosi respiratoria*.

La risposta secondaria, o adattamento, in questo caso appare addirittura superare il calcolo inizialmente previsto. L'aumento di HCO₃⁻ di maggior entità, rispetto al calcolo previsto (da 24 a 42 mEq/L, anziché da 24 a 38 mEq/L), è suggestiva della coesistenza di una *tendenza alcalotica metabolica*.

Le Figure 4 e 5 riportano le *flow chart*

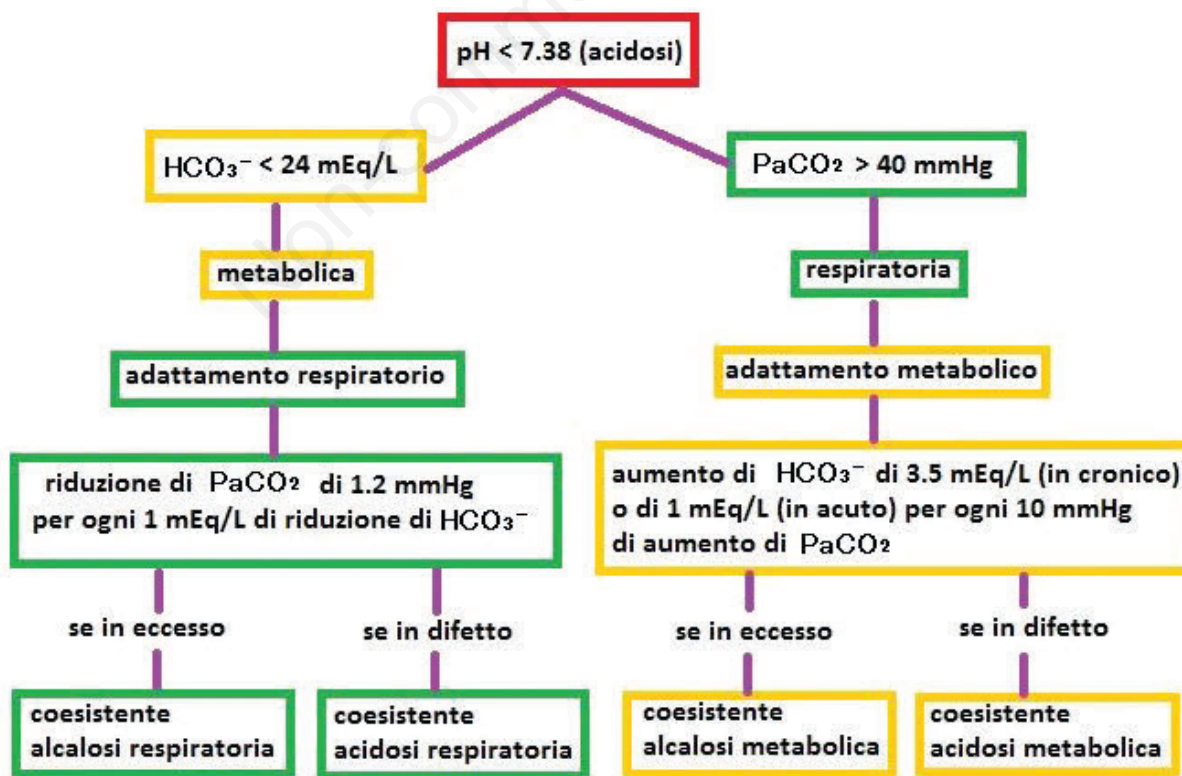


Figura 4. Acidosi: diagnosi differenziale.

diagnostiche complete dei disturbi dell'equilibrio acido-base.

Il gap anionico plasmatico e il gap osmolare plasmatico

Il gap anionico è, semplicemente, una modalità di quantificazione degli anioni non direttamente misurabili nel plasma. È riconducibile alla formula:

$$\text{gap anionico (mEq/L)} = [\text{Na}^+]_p - ([\text{Cl}^-]_p + [\text{HCO}_3^-]_p)$$

ove $[\text{Na}^+]_p$ è la concentrazione plasmatica di sodio, $[\text{Cl}^-]_p$ quella di cloro e $[\text{HCO}_3^-]_p$ quella di bicarbonato. Tale valore va corretto per quello dell'albumina, secondo l'equazione:^{4,5}

$$\text{gap anionico corretto (mEq/L)} = \text{gap anionico} + \{[4 - \text{albuminemia (g/dL)}] \times 2,5\}$$

Il valore normale di gap, 10 ± 2 mEq/L, rappresenta l'insieme degli anioni non direttamente misurabili nel plasma, in condizioni normali rappresentati prevalentemente dalle cariche anioniche dell'albumina e delle proteine plasmatiche.

Quando è aumentato, esprime l'accumulo di anioni derivanti da acidi fissi endogeni (acido lattico, chetogenesi) o esogeni. Quando non è aumentato, sottintende forme di acidosi da perdita diretta o da mancata produzione di bicarbonati. Esso permette, pertanto, di distinguere le cosiddette *acidosi ad aumentato gap anionico dalle acidosi con gap anionico normale*.

Queste ultime vengono anche dette *acidosi ipercloremiche*, dal momento che in esse, riducendosi il bicarbonato, il cloro resta come sostanziale costituente del gap anionico stesso.

L'osmolalità del plasma è così calcolabile:

$$\begin{aligned} \text{osmolalità plasmatica} &= 2 \cdot [\text{Na}^+] + \frac{[\text{BUN}]}{2.8} + \frac{[\text{G}]}{18} = \\ &= (2 \cdot 140 \text{ mEq/L}) + \frac{14 \text{ mg/dL}}{2.8} + \frac{90 \text{ mg/dL}}{18} = \\ &= 280 + 5 + 5 = 290 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O} \end{aligned}$$

Il suo valore normale è 280-300 mOsm/kgH₂O. Un aumento rispetto ad esso è sostanzialmente riconducibile, nella pratica clinica, all'ipernatriemia, all'iperglicemia o all'incremento di sostanze esogene

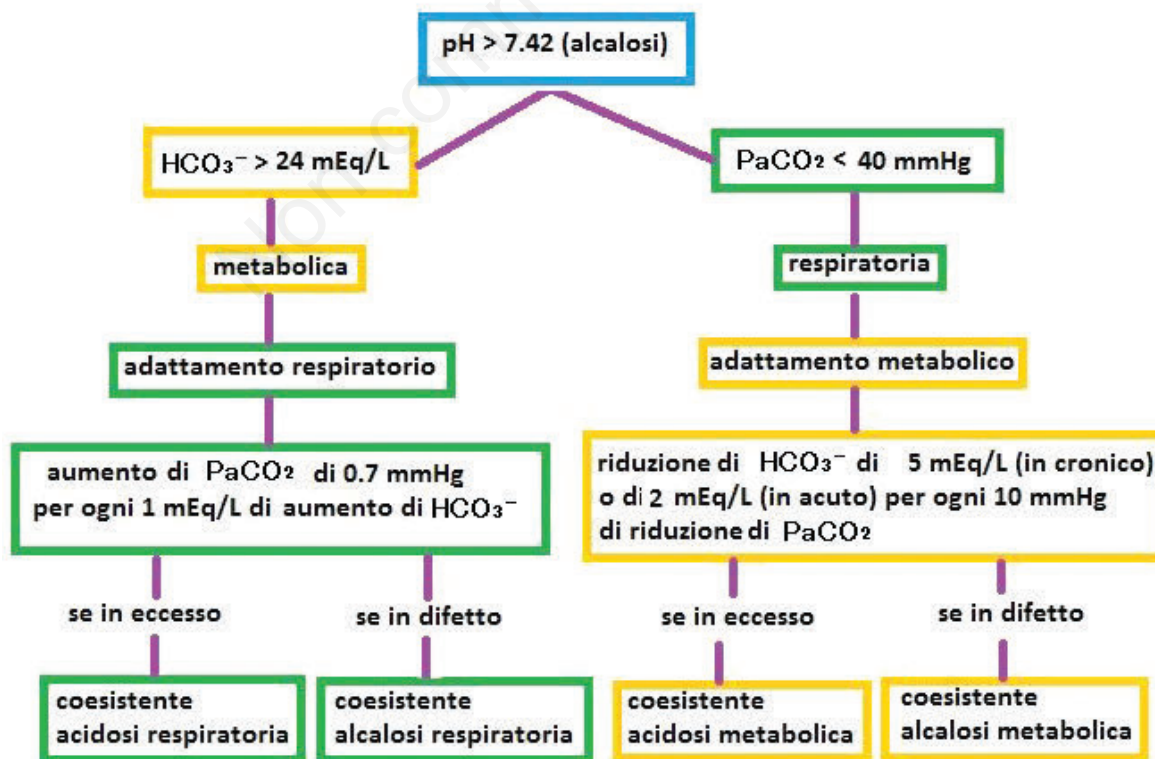


Figura 5. Alcalosi: diagnosi differenziale.

a basso peso molecolare, normalmente non misurate dal laboratorio e non necessariamente costituite da acidi, ma a questi ultimi metabolizzabili. Ad esempio, l'intossicazione da alcol metilico non causa direttamente acidosi ma incrementa l'osmolalità plasmatica; causa di acidosi è invece la sua metabolizzazione ad acido formico.

Si definisce *gap osmolare plasmatico* la differenza tra osmolalità misurata e osmolalità calcolata, secondo la formula:

$$\text{gap osmolare (mOsm/kgH}_2\text{O)} = \text{osmolalità misurata} - \text{osmolalità calcolata}$$

con valore normale ≤ 10 mOsm/kgH₂O.

Diagnosi differenziale delle acidosi ad elevato gap anionico

Tra le acidosi ad elevato gap anionico, si possono citare l'acidosi lattica, la chetoacidosi, l'acidosi conseguente all'apporto esogeno di acidi o precursori di acidi e quella in corso di nefropatia cronica.

Conseguentemente, l'iter analitico deve prevedere:

- i) il calcolo del gap anionico;
- ii) la correzione del gap anionico sulla base dell'albuminemia;
- iii) la valutazione della funzione renale del paziente, attuale e pregressa;
- iv) il calcolo del gap osmolare plasmatico.

Se il gap osmolare è elevato, o se è apparentemente normale ma c'è l'anamnesi di ingestione o somministrazione di agenti esogeni, occorre richiedere - ove possibile - il dosaggio di alcune specifiche sostanze (metanolo, glicol etilenico, glicol propilenico). Se c'è evidenza di ipoperfusione d'organo, o l'anamnesi di assunzione di metformina o il sospetto di intossicazione da glicol propilenico, occorre valutare la concentrazione di lattati. Se c'è evidenza di malnutrizione, di diabete scompensato o di digiuno protratto, è opportuno richiedere - ove possibile - il dosaggio dei chetoacidi sierici.⁶

Diagnosi differenziale delle acidosi a gap anionico normale

Possono derivare dalla perdita diretta di bicarbonato (perdite gastroenteriche come diarrea, fistole bilio-pancreatiche o intestinali, uretero-sigmoidostomie; perdite renali come in corso di acidosi tubulare prossimale), oppure dalla ridotta rigenerazione renale di bicarbonato per deficit di ammoniuria (danno renale acuto, nefropatia cronica, acidosi tubulare distale).

Anche in questo caso, preliminarmente è opportuno calcolare il gap anionico e correggere il gap anionico sulla base dell'albuminemia, al fine di valutare se si tratti effettivamente di un'acidosi a gap anionico normale, o se sia copresente una quota di acidosi a gap anionico aumentato. Valutate la funzione renale del paziente, attuale e pregressa, e la coesistente kaliemia, si procede con l'ipotizzare una perdita di bicarbonati, la possibile genesi di essa e la conseguente risposta del rene in termini di acidificazione urinaria: se, in presenza di acidosi, il pH urinario è <5 , la capacità di acidificazione urinaria renale è conservata. Come già sottolineato, l'*escrezione acida netta* è data dalla somma di acidità titolabile e ammoniuria, e in condizioni fisiologiche corrisponde a 70 mEq/die, ovvero 1-1,5 mEq/kg/die. In corso di acidosi da cause extrarenali, l'acidità titolabile resta praticamente invariata, mentre l'ammoniuria tende ad aumentare secondo lo schema riportato nella Tabella 4.^{7,8}

Laddove è possibile, è opportuno disporre di una misurazione diretta della *concentrazione urinaria di NH₄⁺*; dal momento che il principale meccanismo di compenso dell'acidosi metabolica è l'incremento dell'ammoniuria: i) *se l'ammoniuria è appropriata alla presenza di acidosi*, quest'ultima è verosimilmente di origine extrarenale; ii) *se l'ammoniuria è inappropriata alla presenza di acidosi*, quest'ultima è, almeno in parte, di origine renale. Quando indisponibile l'ammoniuria, è possibile averne notizia indiretta tramite la valutazione del *gap anionico urinario o carica urinaria netta (CUN)*, dato dalla formula:

$$\text{CUN (mEq/L)} = ([\text{Na}^+]_u + [\text{K}^+]_u) - ([\text{Cl}^-]_u)$$

Tabella 4. Incremento dell'ammoniuria nell'acidosi da cause extrarenali.

	Ammoniuria misurata al 3°-5° giorno
Condizioni normali	20-40 mEq/die
Risposta normale al carico di acido	>200 mEq/die
Acidificazione urinaria difettosa	<200 mEq/die
Casi selezionati (es. acidosi tubulare)	<20-40 mEq/die

Tale valutazione è sul volume urinario delle 24 ore, può essere effettuata solo in caso di pH urinario <6,5 (deve essere assente la bicarbonaturia) e non devono essere presenti altri anioni urinari in quantità elevate oltre lo stesso Cl⁻.

In corso di acidosi metabolica, se [Cl⁻]u è maggiore di ([Na⁺]u + [K⁺]u), ovvero CAU è negativa, si presuppone che, secondo il principio dell'elettroneutralità, nelle urine esista un catione non misurabile, ma presente in una quantità che equivalga alla differenza, ovvero una [NH₄⁺]u adeguata all'acidosi stessa (a genesi extrarenale). In presenza di acidosi metabolica, se [Cl⁻]u è minore di ([Na⁺]u + [K⁺]u), ovvero CAU è positiva, si presuppone che [NH₄⁺]u sia presente in quantità inadeguata all'acidosi stessa (a genesi renale), oppure che NH₄⁺ sia escreto con l'anione di un acido organico.

In quest'ultimo caso, può essere utile la valutazione del *gap osmolare urinario*:

$$\text{GOU (mOsm/kgH}_2\text{O)} = \\ = \text{osmolalità ur. misurata} - \{2 \times ([\text{Na}^+]_{\text{u}} + [\text{K}^+]_{\text{u}}) + (\text{urea (mg/dL)}/2.8) + \text{glucosio (mg/dL)}/18)\}$$

Concludendo, in corso di acidosi a gap anionico normale una CAU elevata, ovvero con $([\text{Na}^+]_{\text{u}} + [\text{K}^+]_{\text{u}}) < [\text{Cl}^-]_{\text{u}}$, è indice di cause extrarenali; invece una CAU assente, ovvero con $([\text{Na}^+]_{\text{u}} + [\text{K}^+]_{\text{u}}) > [\text{Cl}^-]_{\text{u}}$, suggerisce cause renali.⁹

Aspetti clinici legati all'acidemia

Il quadro clinico dell'acidemia può costituire una costellazione di segni-sintomi a carico dell'apparato

cardiovascolare (insufficienza cardiaca congestizia, aritmie, ipotensione, resistenza ai vasopressori, venocostrizione e centralizzazione del volume ematico), del sistema nervoso centrale (alterazioni del sensorio e respiro di Kussmaul), del tratto gastroenterico (atonìa gastrica, riduzione del flusso ematico epatico, vomito) e più in generale dell'intero metabolismo (aumentata affinità dell'ossigeno per l'emoglobina, con riduzione della cessione di ossigeno ai tessuti; insulino-resistenza; alterazione dell'affinità recettoriale per molecole e farmaci; iperkaliemia; ipercalcemia; iperglicemia; iperuricemia; leucocitosi).¹⁰

Le principali cause di acidosi sono illustrate nella Tabella 5.

Aspetti clinici legati all'alcalemia

Specularmente, il quadro clinico dell'alcalemia può presentarsi come insieme di effetti cardiovascolari (vasocostrizione arteriosa, riduzione del flusso coronarico, riduzione della soglia anginosa, aritmie sopraventricolari e ventricolari), sul sistema nervoso centrale e periferico (riduzione del flusso ematico cerebrale, tetania, convulsioni, letargia, delirium, stupor), metabolici (stimolo della glicolisi anaerobia e della produzione di acidi organici, ipokaliemia, ipocalcemia, riduzione del calcio ionizzato, ipomagnesiemia) e respiratori (ipoventilazione con tendenza ipercapnica e ipossiemia, facilitazione della vasocostrizione polmonare in risposta all'ipossiemia, alterazione del rapporto ventilazione-perfusione).¹¹

Le principali cause di alcalosi sono illustrate nella Tabella 6.

Tabella 5. Principali cause di acidosi.

Acidosi metabolica ad elevato gap anionico

Acidosi lattica
Chetoacidosi
Apporto esogeno di acidi o precursori di acidi
Nefropatia cronica

Acidosi metabolica a gap anionico normale

Con perdita diretta di bicarbonato
Perdite gastroenteriche (diarrea, fistole bilio-pancreatiche o intestinali, ureterosigmoidostomie)
Perdite renali (acidosi tubulare prossimale)

Con ridotta rigenerazione renale di bicarbonato per deficit di ammoniuria
Danno renale acuto, nefropatia cronica
Acidosi tubulare distale

Acidosi respiratoria acuta

Depressione respiratoria (sedativi, narcotici, alcol, lesioni centrali post-anossiche, encefaliti, traumi)

Acidosi respiratoria cronica

Alterazione dei muscoli respiratori (curarizzanti, esteri organofosforici, sclerosi multipla, miopatie)
Esaurimento dei muscoli respiratori (pneumopatie restrittive, ARDS, crisi asmatiche, broncopneumopatia cronica avanzata)
Alterazione degli scambi respiratori (broncopneumopatia cronica avanzata, edema polmonare)

Principi di terapia dell'acidosi metabolica

Step 1. Individuazione delle procedure di urgenza-emergenza, se ritenute necessarie (rianimazione cardiopolmonare, ventilazione meccanica non invasiva, terapia sostitutiva della funzione renale).

Step 2. Formulazione di una diagnosi eziopatogenetica e correzione delle cause sottostanti.

Step 3. Impostazione di una terapia alcalinizzante, secondo le modalità sotto riportate.

I parametri di base, che devono essere costantemente valutati nel corso di una terapia alcalinizzante, sono il pH arterioso, il valore contingente di bicarbonatemia e il ritmo di produzione di idrogenioni nel paziente allo studio. La terapia alcalinizzante deve essere finalizzata a contrastare gli effetti negativi dell'acidosi, a guadagnare tempo per l'instaurazione di altre correzioni, endogene o iatrogene, ed infine a proteggere da un'eventuale acidificazione ulteriore. Altresì essa dev'essere condotta con estrema cautela, in quanto foriera di possibili rischi o effetti potenzialmente incontrollabili, tra cui acidosi da rebound, iperventilazione post-correzione, ipokaliemia per shift di potassio nell'intracellulare, eccessiva alcalinizzazione, sovraccarico di volume, ipocalcemia, iperlattacidemia,

alterazione della curva di dissociazione dell'emoglobina, aumento della produzione di anidride carbonica.¹²

I comuni preparati alcalinizzanti a disposizione sono il sodio bicarbonato, disponibile in fiale da 10 mEq/10 mL o in flaconi da 500 mL, contenenti 166 mEq/L dello stesso (bicarbonato M/6).

L'obiettivo iniziale della terapia in pazienti con acidemia grave dev'essere di riportare il pH almeno sino a 7,2, come regola generale. Sul fronte della valutazione della bicarbonatemia, normalmente nell'adulto *non sono necessarie supplementazioni di alcali per bicarbonatemie uguali o superiori a 22 mEq/L*. Nelle forme croniche, per esempio in corso di insufficienza renale, un approccio semplice può essere così schematizzato (con 1 g sodio bicarbonato = 12 mEq):

- per bicarbonatemie comprese tra 19 e 21 mEq/L, somministrare sodio bicarbonato 650 mg b.i.d.;
- per bicarbonatemie inferiori a 18 mEq/L, somministrare sodio bicarbonato 1300 mg b.i.d..

In entrambi i casi è possibile una titolazione del bicarbonato sino a 3900 mg/die, mirando ad un target di bicarbonatemia tra 24 e 26 mEq/L. Qualora, nel corso del trattamento proposto, la bicarbonatemia permanesse al di sotto di 22 mEq/L, è consentita una titolazione del bicarbonato esogeno sino a 5850

Tabella 6. Principali cause di alcalosi.

Alcalosi metabolica con cloruria virtualmente assente (<10 mEq/L)

Perdita di fluido intragastrico
Uso protratto di diuretici (fase post-diuretica)
Alcalosi post-ipercapnica

Alcalosi metabolica con cloruria (>20 mEq/L) e kaliuria (>30 mEq/L)

Eccesso di attività mineralcorticoide
Sindromi specifiche (Bartter, Gitelman, Liddle)

Alcalosi metabolica con cloruria (>20 mEq/L) e kaliuria ridotta (<0 mEq/L)

Abuso di lassativi
Cause di ipokaliemia protratta

Meccanismi di mantenimento di bicarbonatemia elevata per aumento della soglia renale al bicarbonato

Ipokaliemia (acidosi intracellulare, aumento attività scambiatore H/K nel nefrone distale)
Eccesso di attività mineralcorticoide (stimolo diretto della pompa H-ATPasi nel tubulo collettore, stimolo voltaggio-dipendente del riassorbimento di sodio nel tubulo collettore)
Riduzione della volemia efficace (iperaldosteronismo, attivazione angiotensina II, stimolo adrenergico, riduzione di GFR, effetti diretti del cloro)

Alcalosi respiratoria

Iperventilazione
Ipossiemia
Polmoniti, embolia polmonare, pneumotorace
Insufficienza cardiaca
Insufficienza epatica
Turbe psichiche, encefaliti, neoplasie cerebrali
Intossicazione da salicilati
Dolore
Febbre e sepsi
Anemia

mg/die, mirando ad un target di bicarbonatemia superiore a 22 mEq/L.

Nel caso della *somministrazione di bicarbonato per via parenterale*, che può avvenire generalmente per bicarbonatemie inferiori a 15-18 mEq/L, ma solo in caso di chiare indicazioni e con le eccezioni di seguito riportate, la quantità di bicarbonato richiesta per aumentare la bicarbonatemia dipende dallo *spazio di distribuzione apparente* del bicarbonato stesso, dalla concomitante *produzione endogena di acidi* e dall'*efficienza renale di rigenerazione di bicarbonato*.

Lo *spazio di distribuzione del bicarbonato* può variare dal 50% del peso corporeo, quando la bicarbonatemia è >10 mEq/L, sino a oltre il 100% del peso corporeo, quando la bicarbonatemia è ≤5 mEq/L. Esso può essere generalmente calcolato attraverso l'equazione:

$$SD[\text{HCO}_3^-] = \{0,4 + (2,6 / [\text{HCO}_3^-]_p)\} \times \text{kg peso corporeo}$$

Conseguentemente, il *deficit teorico di bicarbonati* del paziente è stimabile attraverso la formula:

$$\text{deficit } [\text{HCO}_3^-] \text{ (mEq/L)} = ([\text{HCO}_3^-]_p \text{ desiderata} - [\text{HCO}_3^-]_p \text{ misurata}) \times SD[\text{HCO}_3^-]$$

La somministrazione di sodio bicarbonato deve essere lenta e avvenire in forma di salina isotonica, con una dose iniziale non superiore a 1-2 mEq per kg di peso corporeo. La somministrazione successiva dipende dalla stretta valutazione dei parametri sopra indicati, ma in linea di massima un limite ragionevole è non somministrare, nelle prime 24 ore, oltre il 50% della supplementazione totale ipotizzata. Qualora

necessità cliniche impellenti lo richiedano, circa un terzo di quest'ultima può essere somministrato nelle prime 5 ore, un terzo nelle successive 12 e un terzo nelle 7 successive ulteriori.¹³

Durante l'infusione di basi è indispensabile un capillare controllo degli elettroliti, e della kaliemia in particolare. La somministrazione di soluzioni alcalinizzanti deve essere attentamente valutata sulla base del processo fisiopatologico alla base dell'acidosi, e considerando in parallelo la possibile insorgenza di complicanze correlate alla terapia stessa.

In ragione del momento eziopatogenetico sottostante, nel caso specifico della *chetoacidosi diabetica* la somministrazione di bicarbonato è indicata soltanto nei casi di: i) pH ≤6,9 (con target da raggiungere non superiore a 7,1); ii) evidenza di compromissione cardiovascolare; iii) irresponsività dell'acidemia a trattamento corretto con infusione di fluidi e insulina per via endovenosa.

Analogamente, in caso di *acidosi lattica* le indicazioni alla somministrazione di bicarbonato sono riconducibili esclusivamente a pH ≤7,1 (con target da raggiungere non superiore a 7,2), a evidenza di compromissione cardiovascolare e ad irresponsività dell'acidemia ad un trattamento corretto con infusione di fluidi e ripristino della regolare perfusione tissutale.

Infine, anche nelle *acidosi ipercloremiche* la somministrazione di basi andrebbe subordinata al rilievo di pH ≤7,1, sempre con target da raggiungere non superiore a 7,2.¹⁴

Per ridurre il rischio di aumento della produzione di CO₂ esistono *altre soluzioni alcalinizzanti*, sperimentate in particolare nell'acidosi lattica (*Carbicarb*: soluzione equimolare di sodio

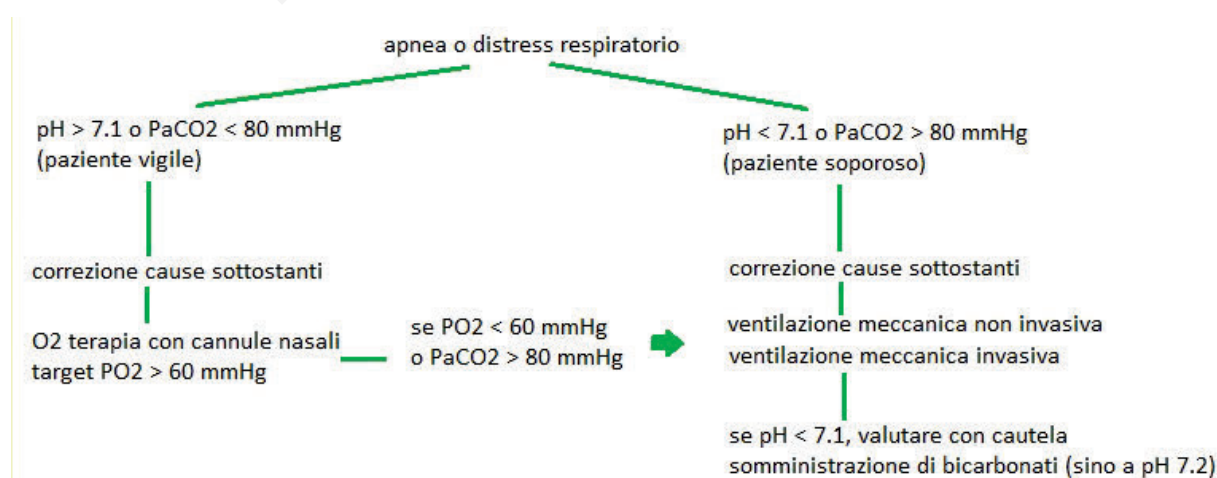


Figura 6. Acidosi respiratoria acuta: principi di trattamento.

bicarbonato e sodio carbonato; *THAM*: tris-idrossimetilamino-metano). Nelle acidosi renali tubulari prossimali e distali la somministrazione di bicarbonati è indicata, ma un'ipercorezione può determinare bicarbonaturia, che a sua volta favorisce la precipitazione tubulare di fosfato di calcio. La somministrazione di *citrate* al posto del bicarbonato (soprattutto nelle forme distali, che si associano ad ipocitraturia) può ridurre questo rischio. In pazienti con insufficienza renale avanzata o sovraccarico di volume, devono essere prese in considerazione, infine, le *metodiche di trattamento meccanico extracorporeo*.

Principi di terapia dell'acidosi respiratoria

I principi di trattamento sono riassunti nelle Figure 6 e 7.

Principi di terapia dell'alcalosi metabolica e dell'alcalosi respiratoria

Il trattamento dell'alcalosi metabolica prevede principalmente la correzione delle cause precipitanti e dei fattori di mantenimento della stessa, nonché la

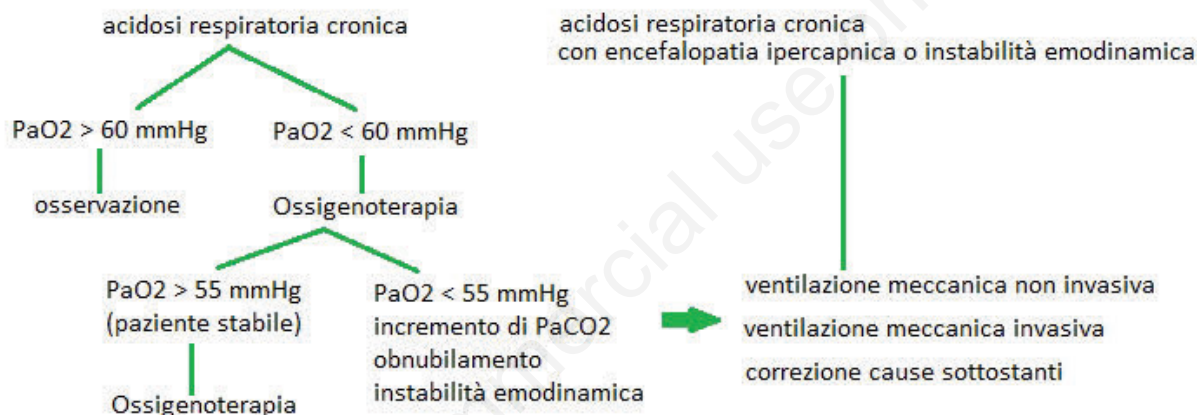


Figura 7. Acidosi respiratoria cronica: principi di trattamento.

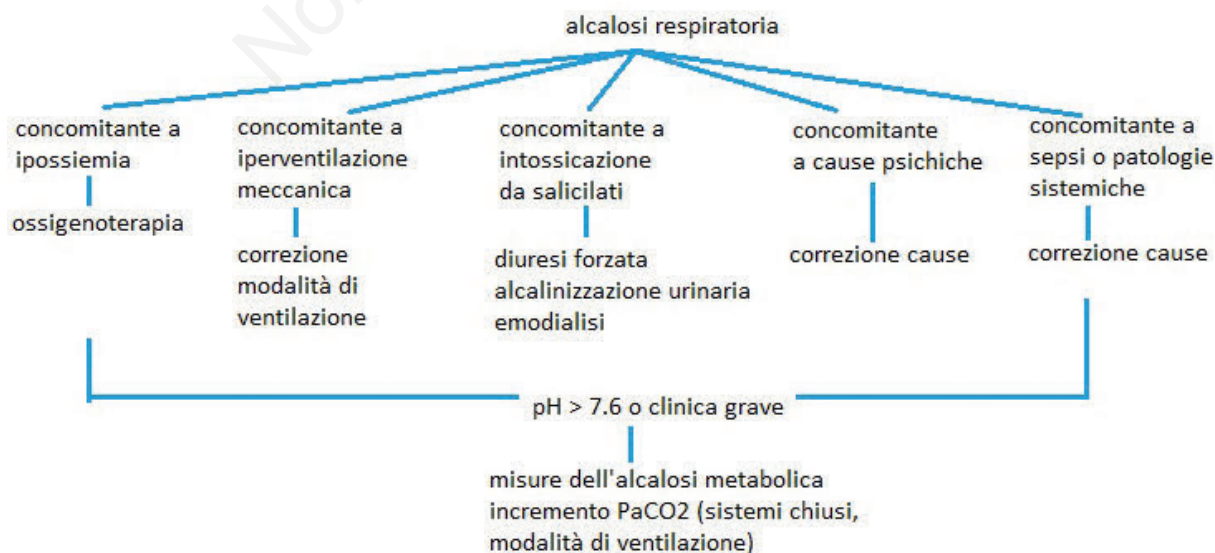


Figura 8. Alcalosi respiratoria: principi di trattamento.

concomitante correzione degli eventuali deficit di sodio, potassio e cloro presenti.¹⁵⁻¹⁸

Il primo presidio è il ripristino del volume extracellulare con infusione di salina isotonica, in caso di deplezione di volume, o comunque la ricostituzione dell'equilibrio emodinamico, come in corso di insufficienza cardiaca congestizia.

In pazienti euvolemici o ipervolemici che non rispondano al trattamento sopra indicato, può essere considerato l'impiego di *acetazolamide* (efficace in 18-24 ore, con attenzione a ipokaliemia e ipofosfatemia), nel significato di forzare l'alcalinizzazione delle urine.

L'associazione di terapia con *antialdosteronici* (spironolattone, eplerenone) è particolarmente utile in pazienti con sovraccarico di volume; efficaci in circa 3-7 giorni, richiedono ovvio monitoraggio della tendenza all'iperkaliemia e all'effetto diuretico insito nel loro meccanismo d'azione. Le *metodiche di trattamento meccanico extracorporeo* si riservano a pazienti con alcalemia a rischio vita (pH >7,6).

I principi di trattamento dell'alcalosi respiratoria sono riassunti nella Figura 8.¹⁹

Bibliografia

- Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York City 2001.
- Walkey AJ, Farber HW, O'Donnell C, et al. The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. J Intensive Care Med 2010; 25:104.
- Adrogué HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement. J Am Soc Nephrol 2010; 21:920.
- Daniel SR, Morita SY, Yu M, Dzierba A. Uncompensated metabolic acidosis: an underrecognized risk factor for subsequent intubation requirement. J Trauma 2004; 57:993.
- Fulop M. A guide for predicting arterial CO₂ tension in metabolic acidosis. Am J Nephrol 1997; 17:421.
- Malatesha G, Singh NK, Bharija A, et al. Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO₂ and PO₂ in initial emergency department assessment. Emerg Med J 2007; 24:569.
- Wiederseiner JM, Muser J, Lutz T, et al. Acute metabolic acidosis: characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. J Am Soc Nephrol 2004; 15:1589.
- Bushinsky DA, Coe FL, Katzenberg C, et al. Arterial PCO₂ in chronic metabolic acidosis. Kidney Int 1982; 22:311.
- Chu YC, Chen CZ, Lee CH, et al. Prediction of arterial blood gas values from venous blood gas values in patients with acute respiratory failure receiving mechanical ventilation. J Formos Med Assoc 2003; 102:539.
- Albert MS, Dell RB, Winters RW. Quantitative displacement of acid-base equilibrium in metabolic acidosis. Ann Intern Med 1967; 66:312.
- Javaheri S, Shore NS, Rose B, Kazemi H. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. Chest 1982; 81:296.
- Pierce NF, Fedson DS, Brigham KL, et al. The ventilatory response to acute base deficit in humans. Time course during development and correction of metabolic acidosis. Ann Intern Med 1970; 72:633.
- Malinoski DJ, Todd SR, Slone S, et al. Correlation of central venous and arterial blood gas measurements in mechanically ventilated trauma patients. Arch Surg 2005; 140:1122.
- Brackett NC Jr, Wingo CF, Muren O, Solano JT. Acid-base response to chronic hypercapnia in man. N Engl J Med 1969; 280:124.
- Martini T, Menzies D, Dial S. Re-evaluation of acid-base prediction rules in patients with chronic respiratory acidosis. Can Respir J 2003; 10:311.
- Kelly AM, Kyle E, McAlpine R. Venous pCO₂ and pH can be used to screen for significant hypercarbia in emergency patients with acute respiratory disease. J Emerg Med 2002; 22:15.
- Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1011.
- Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, et al. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. N Engl J Med 1969; 280:117.
- Krapf R, Beeler I, Hertner D, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis. The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. N Engl J Med 1991; 324:1394.

Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle iposodiemie ipotoniche e non ipotoniche

Immacolata Ambrosino

Geriatrics, Specialistica ambulatoriale, ASL Bari, DSS 4 e 13, Bari, Italia

L'iposiemia, definita come concentrazione del sodio nel siero inferiore a 135 mmol/L, è la più comune alterazione idro-elettrolitica che si riscontra nella pratica clinica, soprattutto nei pazienti anziani^{1,2} e si associa ad una elevata morbilità³⁻⁵ e mortalità⁶ in tutti i setting di cura.

Classificazione dell'iponatriemia

L'iponatriemia può essere classificata sulla base di differenti parametri che includono la concentrazione sierica di sodio, i tempi di insorgenza, la severità dei sintomi, l'osmolalità sierica e lo stato volêmico.⁷

Definizione dell'iponatriemia sulla base della concentrazione sierica di sodio

Sulla base della concentrazione sierica di sodio possiamo distinguere:

- l'iponatriemia *lieve* in cui la concentrazione sierica di sodio, misurata mediante elettrodo ione selettivo, è compresa tra 130 e 135 mmol/L;
- l'iponatriemia *moderata* in cui la concentrazione sierica di sodio, misurata mediante elettrodo ione selettivo, è compresa tra 125 e 129 mmol/L;
- l'iponatriemia *profonda* in cui la concentrazione sierica di sodio, misurata mediante elettrodo ione selettivo, è inferiore a 125 mmol/L⁷, in particolare è compresa tra 110 e 125 mmol/L^{8,9} (Tabella 1).

Corrispondente: Immacolata Ambrosino, Geriatrics, Specialistica ambulatoriale, ASL Bari, DSS 4 e 13, Bari, Italia.
Fax: +39.0805520413.
E-mail: imma-ambrosino@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright I. Ambrosino, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):45-53

Definizione dell'iponatriemia sulla base dei tempi di insorgenza

Sulla base dei tempi di instaurazione possiamo classificare l'iposiemia in:

- iponatriemia *acuta* quando essa è documentata da meno di 48 ore;
- iponatriemia *cronica* quando è documentata da almeno 48 ore.

Diversi studi¹⁰⁻¹³ evidenziano che l'edema cerebrale si realizza più frequentemente quando l'iponatriemia si instaura in meno di 48 ore. Inoltre studi sperimentali¹⁴⁻¹⁶ suggeriscono che il cervello ha bisogno di circa 48 ore per adattarsi ad un ambiente ipotonico e che, prima dell'adattamento, c'è un rischio elevato di edema cerebrale dal momento che la bassa osmolarità cellulare promuove il passaggio di acqua all'interno delle cellule. Inoltre una volta che l'adattamento è ultimato, le cellule cerebrali possono ancora subire danni nel caso in cui la concentrazione sierica di sodio aumenti troppo velocemente. La rottura della guaina mielinica che isola i singoli neuroni può condurre a quella che è chiamata *sindrome da demielinizzazione osmotica*.¹⁷⁻²⁰ Da ciò ne consegue che è importante distinguere l'iponatriemia acuta dalla cronica per valutare se vi è un rischio immediato di edema cerebrale o successivo di sindrome da demielinizzazione osmotica;⁷ tuttavia nella pratica clinica non è sempre possibile fare questa distinzione, soprattutto per i pazienti che arrivano nei reparti di emergenza. Se l'iponatriemia non può essere classificata, allora viene considerata come cronica, a meno che non vi siano evidenze cliniche o anamnestiche di una forma acuta⁷ (Tabelle 1-3).

Definizione dell'iponatriemia sulla base della sintomatologia

Sulla base dei sintomi si distingue:

- l'iponatriemia *moderatamente sintomatica* quando sono presenti sintomi moderatamente severi di iponatriemia;
- l'iponatriemia *gravemente sintomatica* quando è presente una grave sintomatologia di iponatriemia⁷ (Tabelle 1-2).

La classificazione basata sui sintomi ha lo scopo di evidenziare la gravità dell'edema cerebrale e l'entità del pericolo immediato, in modo da intervenire con un trattamento più aggressivo in presenza di sintomi molto severi. Tuttavia una classificazione basata sui sintomi presenta notevoli limiti in quanto i sintomi dell'iponatriemia sono aspecifici ed inoltre un paziente con iponatriemia acuta può non presentare una chiara sintomatologia, ma essa può progredire da sintomi moderatamente gravi a molto gravi nel giro di poche ore.¹⁰ Infine il clinico deve sempre considerare che la sintomatologia possa essere causata da condizioni diverse dall'iponatriemia.⁷

Classificazione dell'iponatriemia sulla base dell'osmolalità sierica

Sulla base dell'osmolalità sierica distinguiamo un'iponatriemia ipotonica da un'iponatriemia non ipotonica.

L'iponatriemia con un'osmolalità misurata <275 mOsm/kg riflette sempre un'iponatriemia ipotonica.⁷

Possiamo distinguere tre categorie di iponatriemia non ipotonica:

- i) iponatriemia in presenza di un eccesso di osmoli *efficaci*;
- ii) iponatriemia in presenza di un eccesso di osmoli

Tabella 1. Definizione dell'iponatriemia.

Concentrazione sierica di sodio	
• Iponatriemia lieve	130-135 mmol/L
• Iponatriemia moderata	125-129 mmol/L
• Iponatriemia profonda	<125 mmol/L
Tempi di insorgenza	
• Iponatriemia acuta	Meno di 48 ore
• Iponatriemia cronica	Almeno 48 ore
Sintomatologia	
• Iponatriemia moderatamente sintomatica	Sintomi moderatamente severi
• Iponatriemia gravemente sintomatica	Sintomi severi

Tabella 2. Classificazione dei sintomi dell'iponatriemia. Tradotta e modificata da⁷.

Severità	Sintomi
Moderatamente severa	Nausea senza vomito Cefalea Confusione
Severa	Vomito Distress cardiorespiratorio Convulsioni Stato soporoso Coma (Glasgow Coma Scale ≤ 8)

Tabella 3. Farmaci e condizioni associate all'iponatriemia acuta. Tradotta e modificata da⁷.

Polidipsia
Esercizio fisico
Preparazione di colonscopia
Fase post-operatoria
Post-resezione della prostata, post-resezione endoscopica di utero
Recente prescrizione di tiazidici
3,4-metilendiossimetanfetamine (MDMA, XTC)
Ciclofosfamide (ev.)
Ossitocina
Recente inizio di terapia con desmopressina
Recente inizio di terapia con terlipressina e vasopressina

inefficaci, che di per sé non causano iponatriemia; iii) pseudoiponatriemia in presenza di soluti endogeni (Tabella 4).²¹⁻²⁵

Iponatriemia non ipotonica in presenza di un eccesso di osmoli efficaci

I soluti esogeni ed endogeni, ai quali le membrane sono impermeabili, sono presenti nel compartimento extracellulare e sono degli osmoli *efficaci* in quanto creano un gradiente di pressione osmotica attraverso le membrane cellulari determinando il passaggio dell'acqua dal compartimento intracellulare a quello extracellulare.^{22,23} Tale iponatriemia non ipotonica può essere isotonica o ipertonica e non c'è il rischio di edema cerebrale. La causa più frequente è l'iperglicemia.²⁶ Altri esempi sono rappresentati da infusione di mannitolo o irrigazioni con fluidi come la glicina,^{27,28} quest'ultimo è molto frequente durante la resezione trans-uretrale della prostata ed è perciò definito *TURP-sindrome*. Sebbene la TURP-sindrome non causi edema cerebrale, può determinare una sintomatologia neurologica dovuta all'accumulo di prodotti del metabolismo della glicina (es. serina).^{29,30} Quando il glucosio, il mannitolo o la glicina sono metabolizzati o escreti, l'osmolalità sierica si riduce, ciò riduce il gradiente osmotico, quindi meno acqua fuoriesce dalle cellule e di conseguenza l'iponatriemia si riduce spontaneamente. Pertanto la correzione dell'iperglicemia nella chetoacidosi diabetica o nella sindrome iperosmolare determina un incremento spontaneo della concentrazione sierica di sodio.

Iponatriemia non ipotonica in presenza di un eccesso di osmoli inefficaci

I soluti (urea, etanolo, metanolo) ai quali le membrane sono permeabili sono degli osmoli inefficaci in quanto non determinano un gradiente di pressione osmotica attraverso le membrane cellulari e

quindi non determinano un passaggio di acqua;^{23,31} di conseguenza essi non causano iponatriemia.

Pseudoiponatriemia

La pseudoiponatriemia è un artefatto di laboratorio che si realizza quando le concentrazioni sieriche di lipidi o proteine sono tanto elevate da interferire con il dosaggio della sodiemia.^{21,32,33}

Classificazione sulla base della volemia

Infine sulla base della volemia distinguiamo l'iponatriemia in:

- ipovolemia
- euvolemica
- ipervolemica (Tabella 5).

Tuttavia la sensibilità e la specificità della valutazione clinica dello stato volemico sono basse e potrebbero determinare una classificazione errata soprattutto nelle fasi iniziali della definizione diagnostica.⁷

Diagnosi

Le linee guida⁷ raccomandano nell'algoritmo diagnostico in primis di escludere l'iponatriemia iperglicemica che è la causa più frequente di iponatriemia non ipotonica e successivamente di valutare i parametri necessari per differenziare le cause di iponatriemia ipotonica (Figura 1).

Confermare l'iponatriemia ipotonica ed escludere l'iponatriemia non ipotonica

Il primo step è di escludere l'iponatriemia non ipotonica in quanto essa non causa edema cerebrale ed è trattata in maniera differente dall'iponatriemia ipotonica, ovvero trattando le cause specifiche che la scatenano.

Tabella 4. Cause di iponatriemia non ipotonica. Tradotta e modificata da⁷.

Condizione	Osmolalità sierica	Esempi
Presenza di osmoli <i>efficaci</i> che aumentano l'osmolalità sierica e possono causare iponatriemia	Isotonica o ipertonica	Glucosio Mannitolo Glicina Mezzi di contrasto iperosmolari Maltosio
Presenza di osmoli <i>inefficaci</i> che aumentano l'osmolalità sierica ma non causano iponatriemia	Isotonica o iperosmolare	Urea Etanolo Metanolo
Presenza di soluti endogeni che causano pseudoiponatriemia (artefatto di laboratorio)	Isotonica	Trigliceridi Colesterolo Immunoglobuline endovenose Gammopatie monoclonali

La stima della concentrazione sierica di sodio corretta per la presenza di iperglicemia può essere ottenuta utilizzando la seguente formula:

$$\text{Na}^+ \text{ corretto} = \text{Na}^+ \text{ misurato} + 2,4 \times \frac{\text{glucosio (mg/dL)} - 100 \text{ mg/dL}}{100 \text{ mg/dL}}$$

$$\text{Na}^+ \text{ corretto} = \text{Na}^+ \text{ misurato} + 2,4 \times \frac{\text{glucosio (mg/dL)} - 5,5 \text{ mmol/L}}{5,5 \text{ mmol/L}}$$

Questo si traduce nell'aggiungere 2,4 mmol/L alla concentrazione di sodio misurata per ogni 100 mg/dL (ovvero 5,5 mmol/L) di incremento della concentrazione di glucosio al di sopra della concentrazione standard di glucosio pari a 100 mg/dL (5,5 mmol/L).

Parametri utili per differenziare le cause di iponatriemia ipotonica

L'anamnesi può offrire elementi importanti per inquadrare l'iponatriemia.

Le linee guida⁷ raccomandano innanzitutto la valutazione dell'osmolalità su di un campione spot di urine (Figura 1). Talora, possono rendersi necessari il dosaggio degli ormoni tiroidei, dell'aldosteronemia e un test di stimolazione rapida con ACTH. Il dosaggio dell'ADH non è quasi mai necessario.

La corretta interpretazione degli esami di laboratorio richiede la raccolta contemporanea di campioni ematici ed urinari; inoltre l'osmolalità urinaria e la sodiuria dovrebbero essere misurate sullo stesso campione urinario.

- Se l'osmolalità urinaria è ≤ 100 mOsm/kg, si raccomanda di accettare un eccesso relativo di acqua come causa di iponatriemia ipotonica (polidipsia primaria, ridotto apporto di soluti, potomania dei bevitori di birra).

- Se l'osmolalità urinaria è > 100 mOsm/kg, si raccomanda di valutare la sodiuria su un campione spot di urine prelevato simultaneamente ad un campione ematico.
- Se la sodiuria è ≤ 30 mmol/L, si suggerisce di accettare una ridotta volemia efficace come causa dell'iponatriemia ipotonica. A questo punto è importante valutare il compartimento extracellulare: se risulta aumentato, si suggerisce di considerare: scompenso cardiaco, cirrosi epatica o sindrome nefrosica; viceversa se è ridotto, si suggerisce di considerare: diarrea o vomito, sequestro nel terzo spazio o pregresso utilizzo di diuretici.
- Se la sodiuria è > 30 mmol/L, si suggerisce di valutare lo stato del compartimento extracellulare e di utilizzare i diuretici per un'ulteriore differenziazione delle cause di iponatriemia. In presenza di nefropatia, così come in seguito all'utilizzo di diuretici, si verifica l'iponatriemia ed inoltre i reni perdono la capacità di regolare l'osmolalità urinaria e la sodiuria, pertanto nei pazienti con nefropatie qualsiasi algoritmo diagnostico per l'iponatriemia deve essere utilizzato con cautela. Se la valutazione clinica indica che il compartimento extracellulare non è eccessivamente aumentato e la sodiuria è maggiore di 30 mmol/L, è necessario escludere altre cause di iponatriemia ipotonica come l'insufficienza surrenalica secondaria, l'ipotiroidismo o l'utilizzo occulto di diuretici, prima di prendere in considerazione l'ipotesi di una sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD). Al contrario, se il compartimento extracellulare risulta ridotto, si consiglia di prendere in considerazione: vomito, insufficienza surrenalica primaria, nefropatia sodio-disperdante, sindrome cerebrale di perdita di sali (che si può realizzare nell'emorragia subaracnoidea) oppure utilizzo occulto di diuretici.

Tabella 5. Iponatriemie ipotoniche classificate in base alla volemia.

Iponatriemia ipovolemica	Perdita non renale di sodio <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinale • trans-dermica Perdita renale di sodio <ul style="list-style-type: none"> • diuretici • insufficienza surrenalica primaria • patologia renale (tubulopatia dopo chemioterapia o nefropatia secondaria all'utilizzo di analgesici)
Iponatriemia euolemica	SIADH Insufficienza surrenalica secondaria Ipotiroidismo
Iponatriemia ipervolemica	Sindrome nefrosica e insufficienza renale Scompenso cardiaco classe NYHA III e IV Insufficienza epatica

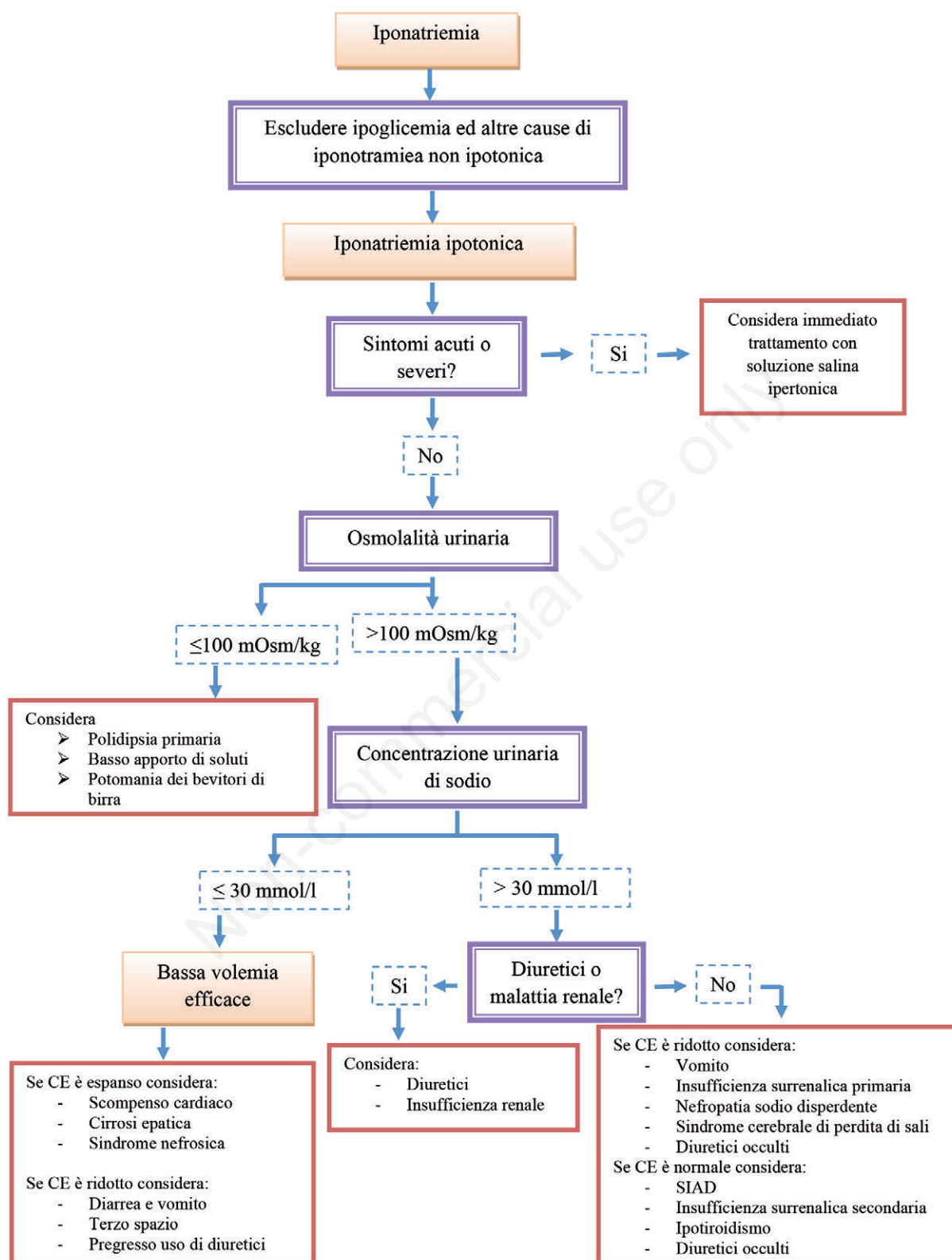


Figura 1. Algoritmo per la diagnosi di iponatriemia. CE, compartimento extracellulare. Tradotta e modificata da⁷.

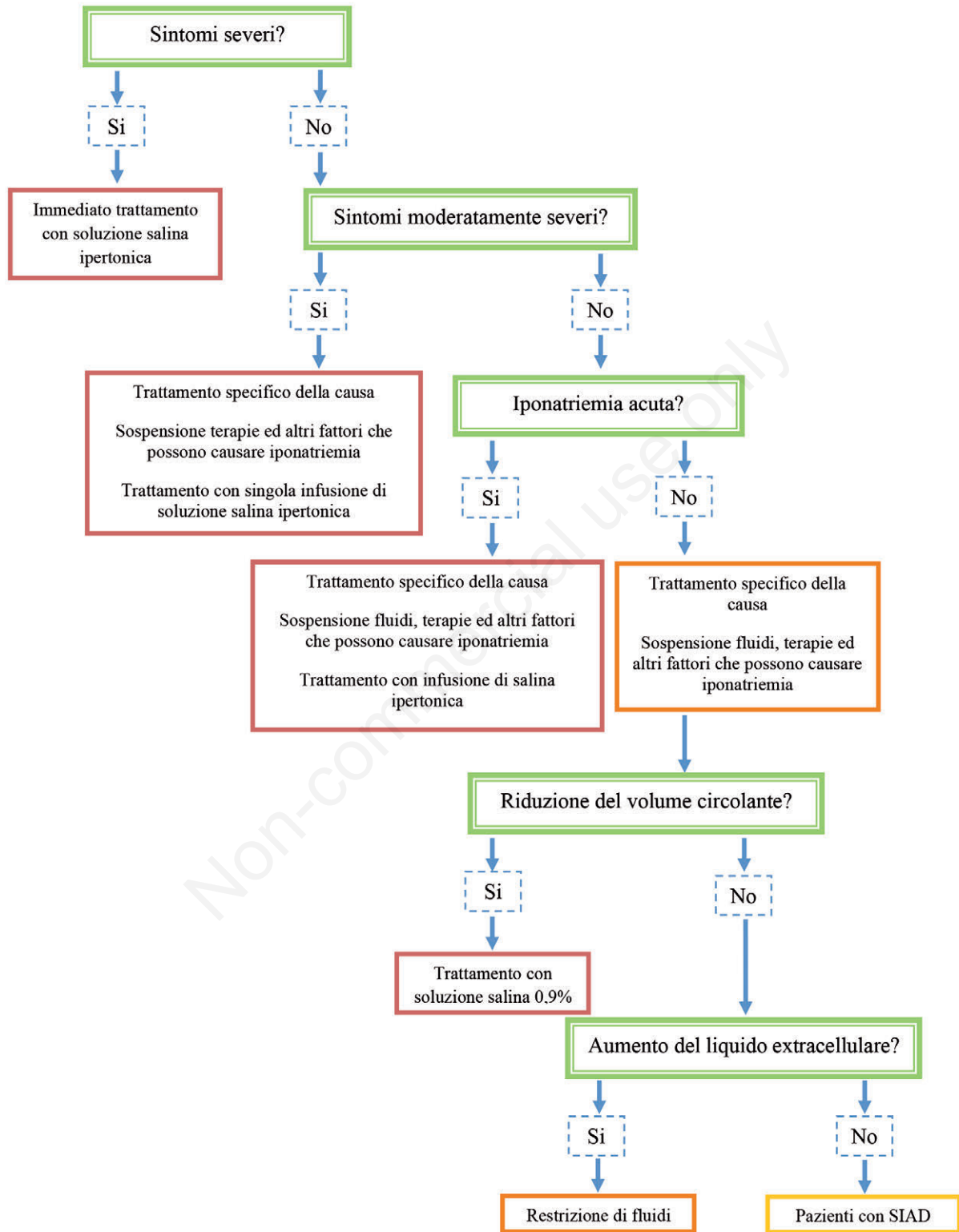


Figura 2. Algoritmo terapeutico dell'iponatriemia ipotonica. Tradotta e modificata da⁷.

Trattamento dell'iponatriemia ipotonica

Le linee guida⁷ raccomandano un trattamento urgente in presenza di sintomi gravi o moderatamente gravi, indipendentemente dalla gravità delle alterazioni di laboratorio o dalla velocità di insorgenza dell'iponatriemia, in quanto il rischio di edema cerebrale viene considerato più pericoloso rispetto a quello della sindrome da demielinizzazione osmotica.

Al contrario in assenza di una sintomatologia grave o moderatamente grave le linee guida raccomandano una corretta valutazione diagnostica e successivamente il trattamento delle cause scatenanti l'iponatriemia (Figura 2).

Trattamento dell'iponatriemia con sintomatologia grave

Gestione del trattamento nella prima ora indipendentemente dalla classificazione dell'iponatriemia in acuta o cronica

Le linee guida⁷ raccomandano di:

- infondere subito 150 mL soluzione salina ipertonica al 3% o equivalente in 20 minuti;
- controllare la sodiemia dopo 20 minuti;
- infondere 150 mL di soluzione salina ipertonica o equivalente nei successivi 20 minuti;
- ripetere l'infusione di 150 mL di soluzione salina ipertonica per altre due volte o comunque fino al raggiungimento di un target di 5 mmol/L di incremento della concentrazione sierica di sodio.

In caso di evidente alterazione della massa corporea, è opportuno infondere un volume di soluzione salina ipertonica al 3% calcolato in base al peso corporeo (2 mL/kg), piuttosto che una quantità fissa di 150 mL.

Bisogna tenere presente che i pazienti con una grave sintomatologia non recuperano nell'immediato dal momento che il sistema nervoso centrale può richiedere tempo per un recupero completo.

È necessaria la correzione dell'ipokaliemia se presente, poiché la sua correzione può contribuire all'aumento della concentrazione di sodio nel siero.

Per ottenere l'aumento di 1 mmol/L/h di sodio possiamo utilizzare la formula di Adrogue-Madias che stima l'effetto sulla sodiemia dell'infusione di 1 L di una soluzione con una determinata concentrazione di sodio:

$$\text{Variazione di } [Na^+] \text{ siero} = \frac{[Na^+] \text{ infuso} - [Na^+] \text{ siero}}{\text{Acqua corporea totale} + 1}$$

L'acqua totale corporea viene stimata in litri ed è calcolata come percentuale del peso corporeo che è pari al 60% in soggetti adulti maschi, al 50% nelle donne adulte e nei maschi anziani e al 45% nelle donne anziane.

Gestione del follow-up in caso di mancato miglioramento dei sintomi dopo un incremento della concentrazione di sodio nel siero pari a 5 mmol/L nella prima ora

Si raccomanda di:

- continuare l'infusione endovenosa di soluzione salina ipertonica al 3% o equivalente al fine di ottenere un aumento di 1 mmol/L/h della sodiemia;
- controllare la concentrazione di sodio nel siero ogni 4 ore finché viene mantenuta l'infusione di soluzione salina ipertonica al 3% o equivalente;
- sospendere l'infusione di salina ipertonica al 3% o equivalente quando migliorano i sintomi e la concentrazione di sodio nel siero aumenta di 10 mmol/L o quando la sodiemia raggiunge i 130 mmol/L, anche in assenza di miglioramento dei sintomi.

Gestione del follow-up in caso di miglioramento dei sintomi dopo un incremento della concentrazione di sodio nel siero pari a 5 mmol/L nella prima ora

Si raccomanda di:

- sospendere l'infusione di soluzione salina ipertonica;
- infondere il più piccolo volume possibile di soluzione salina allo 0,9% fino a quando non viene iniziato il trattamento specifico della causa che deve avere l'obiettivo di stabilizzare la concentrazione di sodio nel siero;
- controllare la sodiemia dopo 6 e 12 ore e poi quotidianamente fino a che la concentrazione sierica di sodio si sia stabilizzata.

Si consiglia di limitare l'aumento della concentrazione di sodio nel siero a 10 mmol/L nelle prime 24 ore ed a 8 mmol/L in ciascun giorno successivo fino a quando la sodiemia non raggiunge i 130 mmol/L.

Iponatriemia con sintomatologia moderatamente grave

Le linee guida⁷ raccomandano di:

- iniziare subito la valutazione diagnostica allo scopo di individuare la causa specifica e trattarla;
- sospendere i farmaci ed altri fattori che possono contribuire o causare l'iponatriemia;
- successivamente effettuare una singola infusione endovenosa di 150 mL soluzione salina ipertonica al 3% o equivalente allo scopo di ottenere un incremento di 5 mmol/L/24 h della sodiemia;
- controllare la sodiemia a 1, 6 e 12 ore.

Si consiglia di limitare l'aumento della sodiemia a 10 mmol/L nelle prime 24 ore ed a 8 mmol/L in ciascuna delle 24 ore successive fino a quando la concentrazione di sodio nel siero non raggiunge i 130 mmol/L.

Nel caso in cui la sodiemia si riduca ulteriormente nonostante il trattamento della causa scatenante, bisogna considerare il paziente come gravemente sintomatico.

Iponatriemia acuta in assenza di sintomatologia grave o moderatamente grave

Le linee guida⁷ raccomandano di:

- sospendere i fluidi, i farmaci ed altri fattori che possono contribuire o causare l'iponatriemia;
- iniziare una rapida valutazione diagnostica allo scopo di individuare la causa scatenata e di trattarla in maniera specifica.

Nel caso in cui la riduzione acuta della sodiemia superi i 10 mmol/L, viene consigliato di somministrare 150 mL soluzione salina ipertonica al 3% o equivalente e di controllare la sodiemia dopo 4 ore.

Iponatriemia cronica in assenza di sintomatologia grave o moderatamente grave

Le linee guida⁷ raccomandano di:

- sospendere i fluidi, i farmaci ed altri fattori che possono contribuire o causare l'iponatriemia;
- iniziare la valutazione diagnostica allo scopo di individuare la causa scatenata e di trattarla in maniera specifica.

In caso di iponatriemia lieve, si raccomanda di non trattare lo squilibrio allo scopo di aumentare la sodiemia.

In caso di iponatriemia moderata o grave, si consiglia di evitare un aumento della sodiemia superiore a 10 mmol/L nelle prime 24 ore e superiore a 8 mmol/L in ciascun giorno successivo e di controllare la concentrazione di sodio nel siero ogni 6 ore fino alla sua stabilizzazione.

Iponatriemia cronica in paziente con aumento del compartimento extracellulare

In pazienti con cirrosi epatica o scompenso cardiaco si raccomanda di ridurre la somministrazione di fluidi per prevenire un ulteriore sovraccarico di liquidi.

In caso di iponatriemia lieve, si consiglia di non trattare lo squilibrio allo scopo di aumentare la concentrazione di sodio nel siero.

Iponatriemia cronica in paziente con riduzione del volume circolante

Si raccomanda di reintegrare il volume extracellulare con l'infusione endovenosa di soluzione salina allo 0,9% o con soluzione cristalloide bilanciata alla velocità di infusione di 0,5-1 mL/kg/h.

Un rapido incremento dell'output urinario (superiore a 100 mL/h) può indicare un aumento troppo rapido della sodiemia, perciò se si rileva un

rapido incremento della sodiuria si raccomanda di misurare la concentrazione di sodio nel siero ogni due ore fino alla sua stabilizzazione.

Bibliografia

1. Flear CT, Gill GV, Burn J. Hyponatraemia: mechanisms and management. *Lancet* 1981;2:26-31.
2. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003;337:169-72.
3. Leung AA, McAlister FA, Rogers Jr SO, et al. Preoperative hyponatremia and perioperative complications. *Arch Intern Med* 2012;172:1474-81.
4. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71.
5. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1822-28.
6. Corona G, Giuliani C, Parenti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PloS One* 2013;8:e80451.
7. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (2): ii1-ii39.
8. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Annals of Internal Medicine* 1987; 107: 656-664.
9. Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital-based study. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 246-249.
10. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *New England Journal of Medicine* 1986 314:1529-1535.
11. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Annals of Internal Medicine* 1992 117 891-897.
12. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, et al. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *Journal of the National Medical Association* 2003 95 335-343.
13. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992 304 1218-1222.
14. Verbalis JG, Drutarosky MD, Ertel RJ, et al. Adaptive responses to sustained volume expansion in hyponatraemic rats. *Journal of Endocrinology* 1989 122 421-431.
15. Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Research* 1991 567:274-282.
16. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *American Journal of Medicine* 2006 119 S12-S16.
17. Melton JE, Patlak CS, Pettigrew KD, et al. Volume

- regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia. *American Journal of Physiology* 1987 252F661-F669.
18. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney International* 1989 35 69-75.
 19. Verbalis JG, Martinez AJ. Neurological and neuropathological sequelae of correction of chronic hyponatremia. *Kidney International* 1991 39 1274-1282.
 20. Videen JS, Michaelis T, Pinto P, et al. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Clinical Investigation* 1995 95 788-793.
 21. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *New England Journal of Medicine* 2003 349:1465-1469.
 22. Carlotti AP, Bohn D, Mallie JP, Halperin ML. Tonicity balance, and not electrolyte-free water calculations, more accurately guides therapy for acute changes in natremia. *Intensive Care Medicine* 2001 27 921-924.
 23. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Archives of Internal Medicine* 1999 159 333-336.
 24. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 2005 98 529-540.
 25. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011 22 2166-2181.
 26. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *American Journal of Medicine* 1999 106 399-403.
 27. Aviram A, Pfau A, Czaczkes JW, et al. Hyperosmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. *American Journal of Medicine* 1967 42 648-650.
 28. Desmond J. Serum osmolality and plasma electrolytes in patients who develop dilutional hyponatremia during transurethral resection. *Canad J Surg* 1970;13: 116-121.
 29. Sunderrajan S, Bauer JH, Vopat RL, et al. Post transurethral prostatic resection hyponatremic syndrome: case report and review of the literature. *American Journal of Kidney Diseases* 1984 4 80-84.
 30. Ryder KW, Olson JF, Kahnoski RJ, et al. Hyperammonemia after transurethral resection of the prostate: a report of 2 cases. *Journal of Urology* 1984 132 995-997.
 31. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011 22 2166-2181.
 32. Overlack A, Niederle N, Klautke G, et al. Pseudohyponatremia in multiple myeloma. *Klinische Wochenschrift* 1980 58 875-880.
 33. Lawn N, Wijdicks EF, Burritt MF. Intravenous immune globulin and pseudohyponatremia. *N Engl J Med* 1998;339 632.

Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle ipersodiemie

Alfonso Ilardi

Dipartimento Medico Polispecialistico; U.O.S.D. Detenuti; A.O.R.N. Antonio Cardarelli, Napoli, Italia

Introduzione

L'ipernatremia, definita da una concentrazione plasmatica del catione eccedente le 145 mMol/L, è un disordine elettrolitico di riscontro non frequente nella popolazione generale. Tuttavia la sua prevalenza tende ad aumentare nell'anziano e, più in generale, in quei soggetti che, limitati nelle attività della vita quotidiana, hanno difficoltà a soddisfare autonomamente la *sensazione di sete*.¹

Si è soliti distinguere le forme comunitarie (*community-acquired hypernatremia*), e quindi già presenti al momento del ricovero, dalle forme acquisite nel corso dall'ospedalizzazione (*hospital-acquired hypernatremia*): una distinzione tutt'altro che scolastica giacché, in queste ultime, il disordine elettrolitico riconosce più spesso una gestione restrittiva della fluido-terapia a fronte di perdite documentabili di fluidi ipotonici.^{1,2}

Queste considerazioni preliminari spiegano l'estrema variabilità delle stime di prevalenza sulle quali incidono l'età dei pazienti selezionati, il setting, le comorbidità e, per le forme *hospital-acquired*, la patologia indice. Se mediamente la prevalenza è infatti fissata intorno al 2%,³ un'ipernatremia all'ingresso è registrabile nel 3,5% dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva ed un altro 15% svilupperà la disonia nel corso dell'ospedalizzazione.⁴

Sotto il profilo fisiopatologico, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche del catione determina un aumento della tonicità plasmatica (osmolalità plasmatica efficace) con shift di acqua verso il compartimento liquido extracellulare (CLeX). La

coartazione delle cellule innesca meccanismi adattativi, massimamente espressi a livello cerebrale, finalizzati al cosiddetto *incremento regolatorio di volume*.⁵ Tali meccanismi si sviluppano gradualmente nell'arco di alcuni giorni, con l'obiettivo di contrastare la *fuga* dell'acqua.⁶ Tant'è che i pazienti con ipernatremia cronica (durata >48 ore) sono spesso del tutto asintomatici o paucisintomatici: un aspetto da non trascurare in chiave di gestione terapeutica, perché un trattamento aggressivo con *fluidi ipotonici* può causare edema cerebrale con conseguenze potenzialmente catastrofiche (coma, convulsioni, morte).^{7,8}

Classificazione

Dal punto di vista patogenetico, le ipernatremie possono essere classificate in (Figura 1):⁹

- ipervolemiche (somministrazione in eccesso di fluidi ipertonici);
- euvolemiche (deficit di acqua libera);
- ipovolemiche (deficit di fluidi ipotonici ovvero perdita di acqua in eccesso rispetto al sodio).

Nell'ambito delle *ipernatremie community-acquired*, le forme ipovolemiche sono di gran lunga le più frequenti; in quelle *hospital-acquired*, sono prevalenti la forma euvolemica e quella ipovolemica (51% e 41% rispettivamente),¹⁰ mentre l'ipernatremia ipervolemica viene segnalata soprattutto nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva.¹¹

Ipernatremia ipervolemica

Nell'ipernatremia ipervolemica (Figura 1), il contenuto corporeo totale del sodio e dell'acqua è aumentato, con un più spiccato aumento del sodio rispetto all'acqua ed espansione del volume fluido extracellulare (CLeX) (Figura 1).^{9,12,13}

Per effetto della risposta comportamentale attivata dall'iperosmolalità (la sensazione di sete induce il paziente ad ingerire acqua) e per la promozione della natriuresi innescata dall'espansione del CLeX, lo stato ipernatremico dovrebbe avere un carattere transitorio. Laddove la sensazione di sete è soppressa e/o il paziente è impedito a soddisfarla, per limitazioni

Corrispondente: Alfonso Ilardi, Dipartimento Medico Polispecialistico; U.O.S.D. Detenuti; A.O.R.N. Antonio Cardarelli, Napoli, Italia.
E-mail: alfonsoilardi@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Ilardi, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):54-61

fisiche o cognitive, l'ipernatremia tenderà a stabilizzarsi ed eventualmente a progredire.¹³

L'affermazione di questo disordine è spesso secondaria a un aumentato apporto di sodio (soluzioni ipertoniche di NaCl e NaHCO₃, miscele ipertoniche in corso di nutrizione artificiale), o al protrarsi di una terapia corticosteroidica.⁸ Tuttavia esso è stato descritto anche in pazienti con ridotto intake di fluidi ed incremento delle perdite renali con diminuita capacità di concentrazione delle urine, a cui vengano somministrate soluzioni isotoniche: il rimpiazzo delle perdite ipotoniche con soluzioni isotoniche può intuitivamente determinare un aumento del sodio corporeo totale rispetto all'acqua corporea totale.¹⁰ Tale sequenza di eventi è, ad esempio, osservabile durante la fase di recupero di un danno renale acuto (*acute kidney injury*).¹⁴

Meno frequentemente l'ipernatremia ipervolemica è riconducibile ad un'attività mineralcorticoide superiore alla norma e principalmente ad un iperaldosteronismo primario (*primary aldosteronism*, PA). IL PA è definito come un eccesso di aldosterone, la cui secrezione è sganciata dall'attività regolatoria dell'angiotensina-II; e si caratterizza per la riduzione dell'attività reninica plasmatica (PRA), in presenza di ipertensione severa o resistente, e ipernatremia.^{15,16}

Anche nella sindrome di Cushing può manifestarsi un eccesso di attività mineralcorticoide: il cortisolo si lega ai recettori per i mineralcorticoidi con la stessa affinità dell'aldosterone, sebbene effetti aldosterone-simili (ipernatremia ipervolemica, ipokalemia, ipertensione) possano manifestarsi solo ad alte concentrazioni ormonali.¹⁷

Ipernatremia euvolemica

Nell'ipernatremia euvolemica (Figura 1), l'acqua corporea totale è diminuita senza un significativo decremento del patrimonio sodico totale, quale espressione della incapacità del rene di concentrare adeguatamente le urine.^{9,12,13} Tale deficit si afferma tipicamente nel diabete insipido (DI), una Sindrome poliurodipsica (PUDS) caratterizzata da poliuria (volume urinario >30-50 mL/kg) e polidipsia, con ipostenuria (peso specifico <1010) e osmolalità urinaria (U_{osm}) <300 mOsm/kg H₂O, in assenza di glicosuria o di altre possibili cause di diuresi osmotica.^{18,19} Nonostante la poliuria, questi pazienti, oltre a conservare un patrimonio totale di sodio adeguato, non sviluppano deplezione del CLEx fintanto che la risposta comportamentale è conservata e non è impedito l'accesso alle fonti di idratazione.¹⁹

IL DI può essere ricondotto a tre momenti patogenetici fondamentali: i) incapacità a sintetizzare o secernere adeguate quantità di vasopressina (DI centrale o neurogenico); ii) incapacità a rispondere adeguatamente allo stimolo della vasopressina pur

regolarmente prodotta e sintetizzata (DI nefrogenico); iii) eccesso di attività vasopressinica che determina la degradazione della vasopressina circolante (DI gestazionale). Quest'ultima forma, che si manifesta abitualmente nell'ultimo trimestre, è da considerarsi sostanzialmente rara con un'incidenza di 4:100.000 gravidanze.^{9,19,20}

Il DI neurogenico può svilupparsi secondariamente ad eventi traumatici, anche chirurgici (chirurgia ipofisaria), lesioni vascolari (emorragiche, trombotiche), processi espansivi (benigni, maligni), malattie infettive e granulomatoze, patologie autoimmunitarie (sindrome di Guillain-Barré).¹⁸

Diversamente dalla forma centrale, nel DI nefrogenico i livelli plasmatici di AVP sono aumentati o appropriati per l'osmolalità plasmatica.¹⁹ Esso può riconoscere cause farmacologiche e non-farmacologiche.

Fra le prime, vengono iscritte l'ofloxacina, l'orlistat, l'ifosfamide, il metotrexate.^{18,21,22} Ma è il litio il farmaco più frequentemente responsabile. La patogenesi del DI, in questi casi, andrebbe ricercata nell'azione inibente la generazione e/o l'attività del cAMP in risposta allo stimolo vasopressinico²³ ed il disordine è di fatto documentabile in circa il 50% dei pazienti in terapia protratta.²⁴

Tra le cause non-farmacologiche una menzione speciale meritano l'ipokalemia e l'ipercalcemia sia per la frequenza di questi disordini elettrolitici sia per i meccanismi patogenetici sottesi al difetto di concentrazione delle urine: entrambe le disonie condividono una diminuita espressione e un aumento del sequestro e della degradazione delle molecole di acquaporina-2 (AQP2) da parte degli autofagosomi.^{10,25,26}

Ipernatremia ipovolemica

La forma ipovolemica (Figura 1) è secondaria al decremento sia del sodio corporeo totale che dell'acqua corporea totale, ma con deficit di acqua in eccesso

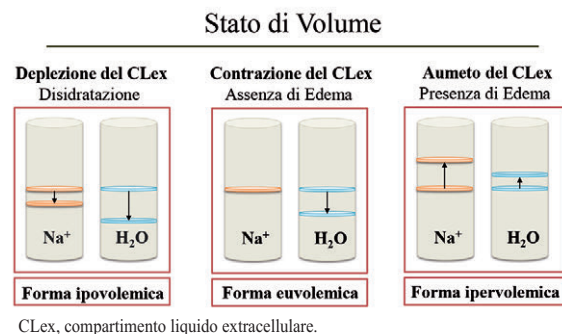


Figura 1. Classificazione delle ipernatremie.

rispetto al sodio.^{9,12,13} Anamnesi ed obiettività clinica consentiranno eventualmente di precisare la derivazione delle perdite, differenziabili in *renali* (inappropriata somministrazione di diuretici dell'ansa, poliuria post-ostriativa) ed *extrarenali* (cutanee: sudorazione profusa, ustioni; gastroenteriche: vomito, diarrea, fistole enterocutanee, uso di catartici).²⁷

Diagnosi

Nell'approccio all'ipernatremia (Figura 2), è necessario innanzitutto escludere un aumento artefattuale delle concentrazioni plasmatiche del catione.²⁸ Per la determinazione degli elettroliti sierici vi sono fondamentalmente due metodi, diretto e indiretto, entrambi utilizzando elettrodi ione-selettivi (ISE). Nelle condizioni di ipoalbuminemia, il metodo indiretto può determinare una sovrastima delle concentrazioni plasmatiche del sodio. Per contro, una sodiemia normale, in un paziente con severa iperproteinemia o iperlipidemia, dovrebbe indurre a sospettare la presenza di una vera ipernatremia.²⁹ Ne consegue che in presenza di condizioni predisponenti ad una disnatremia spuria, il metodo diretto dovrebbe essere preferito.^{10,30}

Analogamente i valori della natremia vanno interpretati con cautela nel paziente iperglicemico. La natremia andrebbe aumentata di 1,6 mEq/L per ogni 100 mg/dL di incremento della glicemia oltre il limite superiore del range di normalità, utilizzando un fattore di correzione di 4 mEq/L per ogni 100 mg/dL di incremento quando la glicemia supera i 400 mg/dL.²⁸

Posto che l'ipernatremia sia *vera*, è necessario precisarne durata e gravità (Figura 2). L'ipernatremia è definita *acuta*, se insorta da meno di 48 ore, e *cronica*, se la sua durata è superiore alle 48 ore o sconosciuta. In quest'ultima forma il paziente è spesso del tutto asintomatico o paucisintomatico: i sintomi, quando presenti, mancano di specificità (irritabilità, confusione), specie nel paziente anziano. Viceversa, quando l'incremento della concentrazione natremica si realizza rapidamente ed è sufficientemente ampio possono manifestarsi letargia, irritabilità, convulsioni (più frequenti in età pediatrica), spasmi muscolari, iperreflessia.^{9,12,13} Inoltre, la *coartazione* cellulare ipernatremia-correlata può favorire lacerazioni vascolari con emorragia cerebrale o subaracnoidea e danni neurologici permanenti.³¹ Solitamente, nell'anziano, i sintomi neurologici si rendono evidenti per livelli natremici >160 mEq/L.⁹

L'esame clinico sarà orientato a definire perdite, intake e output urinario (Figura 2). Opportunamente integrato da parametri vitali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca in clino ed ortostatismo) e laboratoristici, esso consentirà di precisare con buona

approssimazione il momento patogenetico: ipervolemia, euovolemia, ipovolemia.^{9,12,13}

I principali indicatori di ipervolemia sono rappresentati dall'edema, dai crepitii basali polmonari, dal turgore giugulare, da un eventuale ritmo a tre tempi. Quelli di ipovolemia includono l'ipotensione ortostatica, la tachicardia, l'oligo-anuria, eventualmente associati ad un rapporto urea/creatinina >57, alcalosi e/o incremento dell'ematocrito. L'assenza dei su detti indicatori dovrebbe ragionevolmente orientare verso una forma euovolemica.^{8,10}

La determinazione dell'osmolalità urinaria, della sodiuria e del volume urinario, accanto a quella della sodiemia e dell'osmolalità plasmatica, consentiranno di acquisire ulteriori informazioni circa il deficit di acqua libera e la capacità di concentrazione delle urine.^{9,12,13}

Una sodiuria (U_{Na}) superiore a 20 mEq/L, in presenza di indicatori clinici di ipervolemia, orienterà verso una forma di ipernatremia ipervolemica.⁸

Se in acuto la disionia riconosce una genesi iatrogena (*saline overload*), per le forme croniche va considerata la possibilità di un PA in cui è documentabile una ridotta attività reninica plasmatica (PRA) con natremia generalmente <160 mEq/L.^{15,16} L'elevazione del rapporto aldosterone/renina (*aldosterone-to-renin ratio*, ARR) è indice della disregolazione secretoria dell'ormone e costituisce un test di screening sufficientemente sensibile. In particolare, un ARR >830 pmol/ng/mL/h (se l'aldosterone è espresso in ng/dL: dividere per 27,7) ha una sensibilità del 90% ed un valore predittivo negativo del 93-99%, mentre un ARR >1850 è praticamente diagnostico.^{15,32}

È bene tuttavia rammentare che la concomitante somministrazione di farmaci anti-ipertensivi può essere causa tanto di falsi negativi, quanto di falsi positivi. Questi ultimi, ad esempio, sono frequenti nei pazienti che assumono simpatico-litici come i β -bloccanti e la clonidina.³³ Al contrario, falsi negativi possono essere determinati dall'assunzione di farmaci che stimolano la PRA: diuretici, calcio-antagonisti diidropiridinici, ACE-inibitori e sartani. Rispetto ai bloccanti recettoriali, la capacità degli ACE-inibitori di stimolare la renina e sopprimere la secrezione aldosteronica nei pazienti con PA sembra tuttavia essere minore.³⁴

La causa più comune di PA è l'iperplasia surrenalica bilaterale (*bilateral adrenal hyperplasia*, BAH), mentre solo un terzo dei casi è riconducibile a un adenoma aldosterone-secernente (*aldosterone-producing adenoma*, APA). Una forma meno comune (3-4%) è l'iperplasia surrenalica monolaterale (*unilateral adrenal hyperplasia*, UAH), cioè l'iperplasia micro- o macro-nodulare della zona glomerulosa della corteccia surrenalica, che interessa principalmente una delle due ghiandole surrenali.^{35,36}

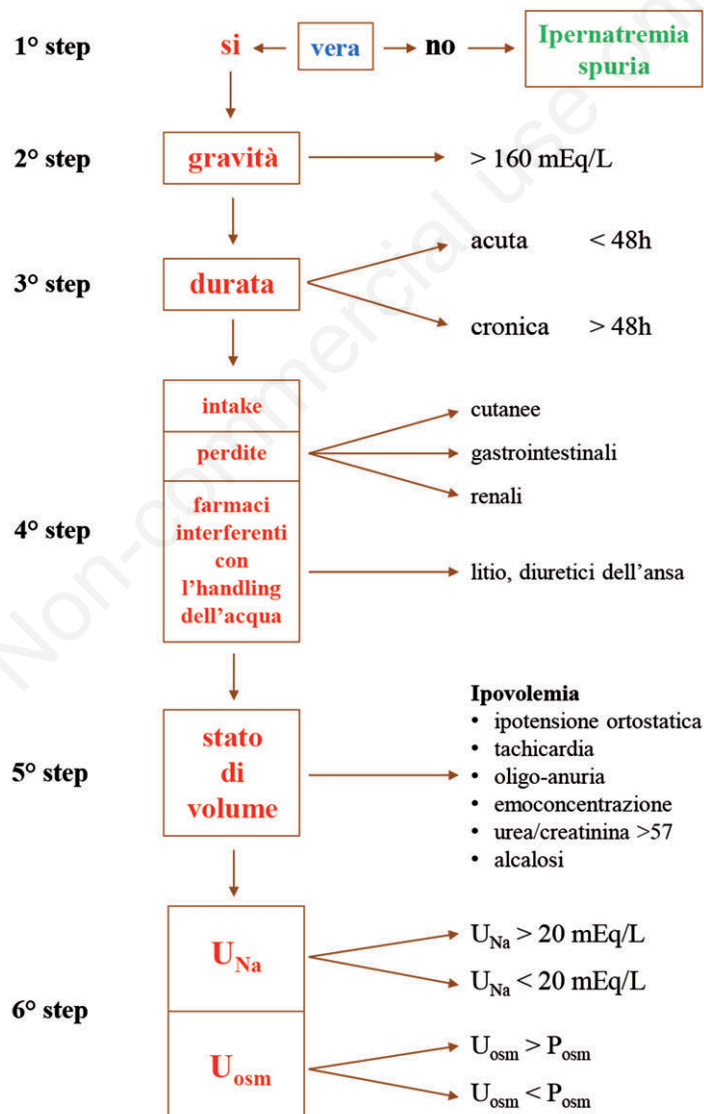
I pazienti con APA sono più spesso giovani e più spesso ipokalemici: i livelli di aldosterone sono più alti, tendono a decrescere nella stazione eretta, non sono generalmente responsivi all'angiotensina II e sono minimamente soppressi dall'espansione di volume. Al contrario i pazienti con BAH sono mediamente più anziani e raramente manifestano ipokalemia: i livelli di aldosterone possono essere normali, aumentano nella stazione eretta, rispondono all'angiotensina II e sono parzialmente soppressi dall'espansione di volume.^{36,37}

Merita di essere segnalato che, con il persistere

dell'eccesso mineralcorticoide, le manifestazioni cliniche dell'ipernatremia ipervolemica possono attenuarsi, per il fenomeno dell'*escape* che, attraverso meccanismi coinvolgenti il peptide natriuretico atriale, favorisce l'escrezione del catione.³⁸

Tutti i pazienti con PA vanno sottoposti a tomografia computerizzata (TC) al fine di studiare la morfologia dei surreni, identificare il sottotipo ed escludere la presenza di masse riferibili a carcinoma corticosurrenalico.^{35,39} Anche l'evidenza tomografica di una massa surrenalica, pur suggestiva di APA, non esclude la possibilità che ci si

Ipernatremia



$U_{osm} > P_{osm}$ (C_{H_2O} negativa = urine concentrate); $U_{osm} < P_{osm}$ (C_{H_2O} positiva = urine diluite)

Figura 2. Algoritmo diagnostico delle ipernatremie.

trovi di fronte, per esempio, all'associazione di un tumore non secernente e di un'iperplasia bilaterale. Il *sampling venoso surrenalico (adrenal vein sampling, AVS)* costituisce il gold standard diagnostico per distinguere tra malattia surrenalica unilaterale e bilaterale. Tale distinzione è importante sia per stabilire una corretta diagnosi di sottotipo (APA, BAH, UAH) sia ai fini terapeutici (dimostrare la lateralizzazione dell'ipersecrezione consente di porre l'indicazione alla surrenectomia monolaterale).^{35,36,39}

In presenza di $U_{Na} < 20$ mEq/L con poliuria e ipostenuria è fondata l'ipotesi diagnostica di ipernatremia euvolemica da DI: la poliuria può essere presente tanto nelle forme ipovolemiche che in quelle ipovolemiche a genesi renale, ma in entrambi i casi la sodiuria è aumentata.⁸

In tutti casi di DI, la capacità di concentrazione delle urine è ridotta o assente, da cui la poliuria con polidipsia secondaria.¹³ A differenza del DI, la poliuria da *diuresi osmotica* si associa a $U_{osm} > 300$ mOsm/kg (generalmente compresa fra 300 e 800 mOsm/kg di acqua).¹⁰

I dati clinico-anamnestici, opportunamente integrati con quelli laboratoristici e, all'occorrenza, con quelli strumentali consentiranno di precisare la diagnosi eziologica. Nel DI centrale la scelta tra TC e RMN sarà guidata dall'epoca presunta di insorgenza della patologia, ma soprattutto dalla tipologia dell'insulto. In caso di trauma cranico-encefalico, la TC è sicuramente indispensabile per l'individuazione delle lesioni primarie, causate direttamente dal trauma; mentre nel sospetto di un'encefalite, ad esempio di encefalite erpetica, lo studio RM con l'ausilio dell'imaging pesato in diffusione (DWI) consentirà l'identificazione precoce dell'area interessata (area di restrizione della diffusività corticale nelle sequenze DWI).⁴⁰

Nelle forme nefrogeniche, l'anamnesi, anche farmacologica, e i disordini elettrolitici associati sono in genere sufficienti a indirizzare il sospetto diagnostico. L'indagine ecografica rappresenta, in ogni caso, un complemento indispensabile, soprattutto laddove sia necessaria una valutazione della progressione del danno renale (nefropatie interstiziali croniche).⁴¹

Un possibile causa di ipernatremia euvolemica è l'ipodipsia, secondaria ad un intake inadeguato per alterazione delle risposte comportamentali o restrizione dell'apporto idrico. Tale condizione può riscontrarsi negli anziani e più in generale nei soggetti con alterazioni cognitivo-comportamentali o affetti da disturbi psichiatrici.⁴² Tuttavia una ipodipsia può essere promossa anche da alterazioni strutturali coinvolgenti la regione ipotalamica.

Circa 40 anni fa, Miller e coll. rilevarono ipodipsia in sei pazienti geriatriche, colpiti da un accidente cerebrovascolare.⁴³ L'ipodipsia post-stroke potrebbe essere dovuta alla distruzione/alterazione del centro

della sete, che si ritiene indovato nella *lamina terminalis* del terzo ventricolo.⁴⁴

Nei casi di ipodipsia, a differenza del DI, la diuresi è contratta ed il peso specifico delle urine è aumentato, con $U_{osm} > 800$ mOsm/kg e $U_{Na} > 20$ mEq/L.^{8,10}

L'approccio diagnostico risulta relativamente più complesso nelle forme ipovolemiche di ipernatremia. Se la perdita di fluidi ipotonici si realizza per via renale, il paziente è poliurico con $U_{Na} > 20$ mEq/L; se viceversa i fluidi vengono dispersi per via extra-renale, la diuresi risulta contratta con $U_{Na} < 20$ mEq/L.⁸

La determinazione dell' U_{osm} potrà fornire un contributo aggiuntivo alla diagnosi (Figura 2). Se $U_{osm} > P_{osm}$, la *clearance* osmolare (C_{osm} : volume di plasma completamente depurato dai soluti osmoticamente attivi nell'unità di tempo) risulterà maggiore del volume urinario (V_u), il che è indicativo di una escrezione di soluti in eccesso con clearance dell'acqua libera (C_{H_2O}) negativa (= urine concentrate). Se $U_{osm} < P_{osm}$, la C_{osm} risulterà inferiore al V_u , il che è indicativo di una C_{H_2O} positiva (= urine diluite).⁴⁵

Nel caso di perdite extra-renali ed in assenza di turbe gastro-enteriche, valutare il possibile incremento delle perdite insensibili: la *perspiratio insensibilis* comporta una perdita di acqua di circa 30-50 mL/h (circa 10 mL/kg/die) con l'aggiunta, nel paziente febbrile, di circa 3,5 mL/kg/die per ogni grado centigrado di aumento della temperatura.¹⁰

Trattamento

Il principale obiettivo del trattamento, in tutte le forme di ipernatremia, è il ripristino della tonicità plasmatica. Se il disordine si è sviluppato acutamente, la correzione rapida (decremento sodiemico = 1 mMol/L/h per le prime 6-8 ore) migliora la prognosi, prevenendo le drammatiche conseguenze della disidratazione cellulare (emorragie intracerebrali e subaracnoidee, sindrome demielinizzante).^{9,10,46}

Se invece l'ipernatremia si è sviluppata lentamente, nell'arco di giorni, o se la sua durata è sconosciuta, è raccomandabile una velocità di correzione non superiore a 0,4 mMol/L/h, che comporterà un decremento sodiemico di 10 mMol/L/24 h.¹⁰

Infatti, in queste circostanze, la lenta mobilitazione delle osmoli idiogeniche, *in uscita* dalle cellule, associata ad una correzione rapida dell'ipernatremia, può favorire un brusco decremento della tonicità e lo shift di acqua verso il compartimento intracellulare con edema, convulsioni, danni neurologici permanenti e morte: una sequenza di eventi inizialmente descritta, in ambito pediatrico, per velocità di correzioni superiori a 0,7 mMol/L/h.^{8-10,12,13}

In particolare, la gestione delle ipernatremie ipovolemiche, frequentemente *hospital-acquired*, è finalizzata all'eliminazione dell'acqua e del sodio in

eccesso. La somministrazione della furosemide da sola comporterebbe una esacerbazione dello stato ipernatremico (il blocco del simporto NaK2Cl interferisce con la generazione dell'ipertonìa midollare e quindi con il riassorbimento di acqua libera).¹⁰

Alcuni autori raccomandano l'infusione di furosemide in soluzioni isotoniche;²⁷ altri invece la somministrazione simultanea di soluzione glucosata al 5% e di furosemide.^{9,47}

Considerando che, nei pazienti con ipernatremia ipovolemica, l'espansione di volume tende ad inibire il release di AVP, la seconda opzione appare più razionale in quanto capace di promuovere una riduzione della natremia e contemporaneamente un bilancio negativo dell'acqua corporea totale.^{9,10,47,48}

Nel DIC il cardine del trattamento è la Desmopressina, analogo sintetico della vasopressina (1-desamino-8-D-arginina-vasopressina: d-DAVP), disponibile in formulazioni iniettabile (da preferire nel DIC post-traumatico o post-chirurgico) e spray ed in compresse sublinguali da 60-120-240 mcg. Comparata con l'ormone nativo, la d-DAVP esibisce una maggiore persistenza dell'azione antidiuretica ed una minore azione vasopressoria, il che ne limita gli effetti ipertensivanti.¹⁸ Tuttavia occorre considerare il suo possibile effetto protrombotico, secondario all'aumentata espressione della glicoproteina Ib.²⁷

Nelle forme nefrogeniche si impone la correzione degli squilibri elettrolitici sottesi (ipokalemia, ipercalcemia), nonché la sospensione, non sempre possibile, dei farmaci interferenti con il riassorbimento dell'acqua libera: basti pensare ai pazienti in trattamento con litio per disturbo bipolare o disordine schizoaffettivo.

Considerando che gli effetti del farmaco sulle cellule principali sono mediati dal suo ingresso attraverso i canali del sodio amiloride-sensibili (ENaC), la concomitante somministrazione di amiloride potrebbe contrastare o smorzare l'ipernatremia litio-correlata.^{27,48,49}

Un'opzione terapeutica concomitante potrebbe essere rappresentata dai diuretici tiazidici. A differenza della furosemide che interferisce sia con il meccanismo di concentrazione che con quello di diluizione dell'urina, i diuretici tiazidici, mediante il blocco del riassorbimento di NaCl a livello del tubulo distale, alterano unicamente i meccanismi diluenti e quindi riducono la capacità del rene di eliminare acqua libera.⁵⁰ È stato inoltre documentato che questi farmaci possono ripristinare, sia pure parzialmente, l'espressione di AQP2, depressa dal litio.⁵¹ Nonostante queste premesse, l'impiego dei diuretici tiazidici andrebbe valutato con molta cautela specie nei pazienti con malattia renale cronica che, com'è noto, esibiscono una maggiore suscettibilità all'insufficienza renale diuretico-indotta.⁴⁸

Un'ulteriore, interessante risorsa terapeutica è

rappresentata dai FANS. In condizioni fisiologiche, le prostaglandine, in particolare la PGE2, esercitano a livello dell'ansa di Henle un'azione modulatoria sull'espressione del simporto NaK2Cl: un'attività *dismodulata* del simporto, incrementando l'ipertonìa midollare, promuoverebbe un riassorbimento eccessivo di acqua libera.⁵² In questo senso, l'inibizione della cicloossigenasi-2 e quindi della sintesi prostaglandinica (ad esempio: indometacina 1-2 mg/kg/die), potrebbe incrementare il riassorbimento di acqua libera e rettificare la concentrazione sodiémica.²⁷

Di fronte ad un paziente con ipernatremia ipovolemica, è necessario innanzitutto determinare la variazione sodiémica (ΔNa) realizzabile con l'infusione di 1 L di una data soluzione, ricorrendo, ad esempio, alle formule di Androgúe e Madias:⁹

$$\Delta Na = \frac{([Na] \text{ in 1 L di liquido infuso} - [Na_p])}{(\text{Acqua Corporea totale} + 1)}$$

$$\Delta Na = \frac{([Na + K] \text{ in 1 L di liquido infuso} - [Na_p])}{(\text{Acqua Corporea totale} + 1)}$$

nel computo dell'acqua corporea totale considerare che essa rappresenta circa il 60% del peso corporeo nei maschi (50% nel maschio anziano) ed il 50% del peso corporeo nelle femmine (45% nelle femmine anziane).^{50,53,54}

Tali formule, tuttavia, considerano il paziente come un sistema chiuso, ovvero non tengono debitamente conto delle perdite renali ed extrarenali. Pertanto, la predizione della variazione sodiémica nel paziente con deplezione severa del volume extracellulare e riduzione della funzione renale, qual è spesso il paziente con ipernatremia ipovolemica, può risultare imprecisa, imponendo un monitoraggio stretto dei valori sodiémici e frequenti aggiustamenti terapeutici.^{9,10}

Il pregio della seconda formula è invece quello di considerare gli effetti del potassio, eventualmente presente nell'infusato sulle variazioni sodiémiche; e ciò riveste una speciale importanza proprio nelle forme ipovolemiche dell'ipernatremia, in cui è frequente la coesistenza di alterazioni elettrolitiche multiple con un profilo tendenzialmente ipokalemico.¹⁰

Non tutti gli autori raccomandano l'impiego dell'equazione convenzionale, finalizzata a calcolare il deficit di acqua, ovvero la quantità di acqua richiesta per riportare la sodiémia a 140 mEq/L:¹⁰

$$\text{Deficit idrico} = \text{Acqua Corporea Totale} \times \left[\frac{[Na_p]}{140} - 1 \right]$$

Infatti, sebbene questa formula fornisca una stima

adeguata del deficit nelle perdite di acqua libera, essa tende a sottostimare il deficit idrico in caso di perdita di fluidi ipotonici.⁹

Circa la scelta dei liquidi, considerare l'infusione di soluzione isotonica (NaCl 0,9%), nei casi di severa deplezione del volume extracellulare con oliguria e ipotensione ortostatica, al fine di ripristinare la volemia.²⁷ In alcuni casi, questa strategia terapeutica può associarsi ad un ulteriore, sia pure contenuto, incremento dei livelli sodiemici. Infatti, sebbene la soluzione fisiologica (154 mEq Na⁺ più 154 mEq Cl⁻ = 308 mOsm/L) sia ipotonica rispetto al siero del paziente, è ancora relativamente ipertonica rispetto ai fluidi ipotonici che egli continua a perdere, per esempio per via gastroenterica.³ In tali circostanze, specie se coesistono lieve ipokalemia o acidosi metabolica, può essere preferibile la somministrazione di Ringer Lattato (273 mOsm/L). Nel caso invece di una ipokalemia più severa, si può optare per una soluzione ipotonica (NaCl 0,45%) addizionata con KCl, evitando, per i motivi prima enunciati, la somministrazione di NaCl 0,9% più KCl. È altrettanto intuitivo che la concomitanza di ipernatremia e alcalosi metabolica o acidosi lattica controindicano la somministrazione della Soluzione di Ringer.¹⁰

Dopo il ripristino dell'assetto volemico, dovrebbero essere somministrate soluzioni saline ipotoniche o glucosate al 5% (o entrambe).^{10,27}

In ogni caso, conoscendo il volume di liquidi da infondere, è raccomandabile procedere all'infusione del 50% di tale volume nelle prime 24 ore, mentre il restante 50% andrebbe somministrato nelle successive 24-48 ore.^{10,12,13}

Conclusioni

L'ipernatremia si sviluppa comunemente in seguito alla somministrazione di soluzioni ipertoniche, all'eliminazione in eccesso di acqua libera o alla perdita di fluidi ipotonici. In queste condizioni l'attivazione dei meccanismi preposti al controllo ed al mantenimento del rapporto tra contenuto di sodio dell'organismo e acqua corporea totale può risultare ostacolata o distorta nella sua normale espressione. Tali meccanismi sono a loro volta differenziabili in risposte fisiologiche (riassorbimento di acqua libera) e comportamentali (sensazione di sete): queste ultime risultano spesso carenti nei soggetti anziani e nei pazienti che, indipendentemente dall'età, sono impediti nell'autonoma assunzione di liquidi.

L'anamnesi e l'esame clinico possono suggerire qual è la consistenza del volume fluido extracellulare; la concentrazione di sodio nelle urine e l'osmolalità urinaria possono orientare verso l'entità delle perdite e la derivazione delle stesse (renali o extrarenali). La conoscenza di questi elementi concorrerà alla scelta

dei liquidi da infondere, avendo come obiettivo non solo il rimpiazzo, ma anche il monitoraggio ed eventualmente il ripristino di un adeguato volume intravascolare. Ciò comporta, in acuto, la necessità di rivalutare ad intervalli regolari la prescrizione fluidica alla luce delle condizioni cliniche del paziente e dei dati di laboratorio.

Bibliografia

1. Turgutalp K, Özhan O, Oğuz EG, et al. Community-acquired hypernatremia in elderly and very elderly patients admitted to the hospital: Clinical characteristics and outcomes. *Med Sci Monit* 2012; 18: CR729-734.
2. Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC. Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Can J Anesth* 2009; 56:151-167.
3. Liamis G, Tsimihodimos V, Doulas M, et al. Clinical and laboratory characteristics of hypernatraemia in an internal medicine clinic. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 136-143.
4. Darmon M, Timsit JF, Francais A, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2510-2515.
5. Lang F, Busch GL, Ritter M, et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 1998; 78: 247-306.
6. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Effect of hypernatremia on organic brain osmoles. *J Clin Invest* 1990; 85:1427-1435.
7. Morris-Jones PH, Houston IB, Evans RC. Prognosis of the neurological complications of acute hypernatraemia. *Lancet* 1967; 2:1385-1389.
8. Sgambato F, Prozzo S, Caporaso C, et al. La fisiopatologia clinica delle ipersodiemie. *Italian Journal of Medicine* 2007; 2:6-18.
9. Adroque HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1493-9.
10. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Evaluation and treatment of hypernatremia: a practical guide for physicians. *Postgrad Med* 2016; 128: 299-306.
11. Sarahian S, Pouria MM, Ing TS, et al. Hypervolemic hypernatremia is the most common type of hypernatremia in the intensive care unit. *Int Urol Nephrol* 2015;47:1817-1821.
12. Palevsky PM. Hypernatremia. *Semin Nephrol* 1998; 18: 20-30.
13. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:471-503.
14. Sarahian S, Pouria MM, Ing TS, et al. Hypervolemic hypernatremia is the most common type of hypernatremia in the intensive care unit. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:1817-1821.
15. Rayner B. Primary aldosteronism and aldosterone-associated hypertension. *J Clin Pathol* 2008;61:825-831.
16. Young WF. Primary aldosteronism: a renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66:607-18.
17. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 2005;118:1340-6.
18. Chanson P, Salenave S. Traitement du diabète insipide neurogénique. *Ann Endocrinol* 2011; 72: 496-499.

19. Verbalis JG. Diabetes insipidus. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:177-85.
20. Kalelioglu I, Uzum AK, Yildirim A, et al. Transient gestational diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and management of delivery. *Pituitary* 2007; 10: 87-93.
21. Bharani A, Kumar H. Diabetes insipidus induced by ofloxacin. *BMJ* 2001;323:547.
22. Fernández-Espartero MC, Rodriguez M, De La Mata J. Methotrexate-induced nephrogenic diabetes insipidus: first case report. *Rheumatology* 2002; 41: 233-234.
23. Wilting I, Baumgarten R, Movig KL, et al. Urine osmolality, cyclic AMP and aquaporin-2 in urine of patients under lithium treatment in response to water loading followed by vasopressin administration. *Eur J Pharmacol* 2007;566: 50-7.
24. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatraemia. *NDT Plus* 2009; 2: 339-346.
25. Khositseth S, Uawithya P, Somparn P, et al. Autophagic degradation of aquaporin-2 is an early event in hypokalemia-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Scientific reports* 2015; 5: 18311.
26. Procino G, Mastrofrancesco L, Tamma G, et al. Calcium-sensing receptor and aquaporin 2 interplay in hypercalciuria-associated renal concentrating defect in humans. An in vivo and in vitro study. *PLoS One* 2012; 7: e33145.
27. Salvati F. Terapia delle ipersodiemie. *Italian Journal of Medicine* 2007; 2:19-23.
28. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, et al. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol* 2013; 38:50-57.
29. Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, et al. Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: estimation of the problem in a tertiary referral hospital. *J Crit Care.* 2012; 27:326. e9-e16.
30. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:G1-47.
31. Young RS, Truax BT. Hypernatremic hemorrhagic encephalopathy. *Ann Neurol* 1979; 5: 588-591.
32. Tiu SC, Choi CH, Shek CC, et al. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:72-8.
33. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma rennin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40:897-902.
34. Lamarre-Cliche M, de Champlain J, Lacourciere Y, et al. Effects of circadian rhythms, posture, and medication on renin-aldosterone interrelations in essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2005; 18:56-64.
35. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2:198-208.
36. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66:607-18.
37. Rayner B. Primary aldosteronism and aldosterone-associated hypertension. *J Clin Pathol* 2008; 61:825-831.
38. Granger JP, Burnett JC jr, Romero JC, et al. Elevated levels of atrial natriuretic peptide during aldosterone escape. *Am J Physiol* 1987; 252: R878- R882.
39. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3266-81.
40. Kiroglu Y, Calli C, Yuntun N, et al., Diffusion-weighted MR imaging of viral encephalitis, *Neuroradiology* 2006; 48:875-880.
41. Meola M, Petrucci I. L'Ecografia e il Color-Doppler nella Malattia Renale Cronica. *G Ital Nefrol* 2012; 29: 699-715.
42. Farley PC, Lau KY, Suba S. Severe hypernatremia in a patient with psychiatric illness. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1214-1215.
43. Miller PD, Krebs RA, Neal BJ. Hypodipsia in geriatric patients. *Am J Med* 1982;73:354-356.
44. McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci.* 2004; 19:1-6.
45. Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia medica. Tredicesima Edizione* (a cura di: Giorgio Aicardi, Pietro Baldelli, Giuseppe Cibelli, et al.). EDRA S.p.A. Milano, 2017: capitolo 29.
46. Lindner G, Funk GC. Hypernatremia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013; 28:216.e11-e20.
47. Nguyen MK, Kurtz I. Correction of hypervolaemic hypernatraemia by inducing negative Na⁺ and K⁺ balance in excess of negative water balance: a new quantitative approach. *Nephrol Dial Transpl* 2008; 23:2223-7.
48. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 189-203.
49. Kortenoeven ML, Li Y, Shaw S, et al. Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel thereby attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* 2009; 76:44-53.
50. Pomeroy F, Allione A, Porta M. Valutazione clinica e trattamento dell'iponatremia. *GIDM* 2002; 22: 17-31.
51. Kim G-H, Lee JW, Oh YK, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl cotransporter and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2836-2843.
52. Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F11-F21.
53. Frost P. Intravenous fluid therapy in adult inpatients. *BMJ* 2015; 350: g7620.
54. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *The American journal of clinical nutrition* 1980; 33: 27-39.

La sindrome da inappropriata antidiuresi

Gianluca Tenconi,¹ Giovanni Secondo,² Lorenzo Mortara²

¹Medicina Interna 2, Ospedale Villa Scassi ASL3 Liguria, Genova; ²Medicina Interna, Ospedale Evangelico Internazionale, Genova, Italia

Definizione e Introduzione

La sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD) è un disordine del bilancio idro-salino (del sodio e dell'acqua) caratterizzata da perdita della capacità di diluire le urine con riduzione del flusso ed emissione di urine particolarmente concentrate, e da iponatriemia ipotonica secondaria all'eccessiva ritenzione idrica con espansione e diluizione di tutti i liquidi corporei, in assenza di malattia renale o altri identificabili stimoli non osmotici noti per indurre il rilascio dell'ormone antidiuretico (ADH).

L'iponatriemia, definita come concentrazione di sodio plasmatico <135 mmol/L, è il disordine elettrolitico di più comune riscontro nella pratica clinica.^{1,2} La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) è la più comune causa sottostante e si osserva solitamente in pazienti ospedalizzati dove la sua prevalenza potrebbe essere superiore al 35%: deve essere sospettata nel paziente euvolemico con iponatriemia, iposmolalità efficace (<275 mOsmol/kg), alta osmolarità plasmatica urinaria (>100 mOsmol/kg di acqua) ed elevati livelli urinari di sodio (>40 mmol/L).²

In condizioni fisiologiche, l'apporto e le perdite di acqua si compensano al fine di mantenere il bilancio idrosalino e prevenire sia la disidratazione che lo stato ipervolemico. L'omeostasi è finemente regolata da ipotalamo, neuroipofisi, reni e ormoni circolanti, il più importante dei quali è l'ormone antidiuretico (ADH), conosciuto anche come arginina vasopressina (AVP).

Corrispondente: Gianluca Tenconi, Dipartimento di Medicina, SC Medicina 2, Ospedale Villa Scassi ASL 3 Liguria, Corso Scassi 1, 16149 Genova, Italia. Tel.+39.010.8492938. E-mail: gianluca.tenconi@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Tenconi et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):62-69

La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) è stata descritta per primi da Schwartz e altri nel 1957, come caratterizzata da inappropriato rilascio di ADH.³ Poiché non tutti i pazienti affetti mostrano elevati livelli circolanti di ADH, è stata proposta da Ellison e Berl nel 2007, per una maggiore accuratezza, l'espressione di *sindrome da inappropriata antidiuresi* (SIAD).⁴

L'ormone antidiuretico: struttura, sintesi, funzione

L'ADH o arginina vasopressina è un nonapeptide costituito da un anello chiuso da un ponte disolfuro tra i residui di cisteina in posizione 1 e 6 e da una coda tripeptidica, sintetizzato nei neuroni dei nuclei ipotalamici sovraottico e paraventricolare a partire da un precursore polipeptidico comprendente una proteina di legame nota come neurofusina e un peptide glicosilato chiamato copeptina; l'ormone viene quindi trasportato dell'ipofisi posteriore o neuroipofisi e rilasciato in circolo in risposta a numerosi stimoli.⁵

L'ADH circolante è rapidamente metabolizzato dalle aminopeptidasi epatiche e renali con un tempo di dimezzamento nell'uomo di 10-30 minuti.

L'ADH si lega sulle membrane cellulari a 3 diversi recettori appartenenti alla superfamiglia dei recettori associati alle proteine G: V1a, V1b (conosciuto anche come V3) e V2.

La principale azione fisiologica dell'ADH si esercita sul controllo dell'escrezione di acqua, promuovendo la concentrazione delle urine: tale effetto è mediato dal legame dell'ormone con i recettori V₂ localizzati sulla membrana apicale delle cellule dell'epitelio tubulare, con attivazione dell'adenilato ciclasi e comparsa sulla superficie luminale di canali per l'acqua costituiti da una proteina nota come acquaporina 2 (AQP2).⁶

In assenza di ADH le cellule che rivestono il tubulo distale e i dotti collettori della midollare renale sono impermeabili all'acqua: questo determina l'eliminazione di grandi volumi di urine molto diluite (peso specifico intorno a 1000 mOsmol/L e osmolarità

intorno a 50 mOsmol/L), condizione definita *diuresi idrica*. In presenza di ADH queste cellule diventano selettivamente permeabili all'acqua che passa passivamente nell'interstizio ipertonico della piramide renale, con conseguente concentrazione dell'urina. L'azione antidiuretica dell'ADH dipende anche dalla sua capacità nel mantenere il gradiente osmotico dell'interstizio midollare, attraverso l'incremento dei canali epiteliali per il sodio e l'urea.⁷ L'entità di questo effetto antidiuretico è proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ADH.

La stimolazione dei recettori V2 induce anche secrezione del fattore di Von Willebrand.⁸

Il recettore V1a è ubiquitario: la sua stimolazione spiega gli effetti cardiovascolari ipertensivi dell'ADH, dovuti principalmente alla contrazione delle cellule muscolari lisce vascolari, ma anche la regolazione di glicogenolisi, aggregazione piastrinica, ipertrofia dei miociti, ansia e stress, essendo presenti su epatociti, piastrine, cellule cerebrali e uterine.^{8,9}

I recettori V1b si trovano principalmente nell'ipofisi anteriore e la loro stimolazione determina rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH).¹⁰

La secrezione di ADH è influenzata da molti differenti stimoli, che possono essere distinti in osmotici e non-osmotici. In condizioni fisiologiche, lo stimolo più importante è la pressione osmotica plasmatica efficace. Questo controllo è mediato da specifici recettori localizzati nell'ipotalamo anteriore, esposti alle variazioni osmotiche della circolazione sistemica e particolarmente sensibili a piccole modificazioni delle concentrazioni plasmatiche di sodio e taluni soluti ma insensibili ad altri come il glucosio e l'urea.¹¹ I livelli assoluti del rapporto tra osmolarità plasmatica e natremia da una parte e massima e minima attività dell'ADH dall'altra variano apprezzabilmente da soggetto a soggetto, probabilmente per un'influenza genetica sulla regolazione e la sensibilità del sistema. In generale, per valori di osmolarità plasmatica intorno a 280 mOsmol/kg e di sodiemia di 135 mmol/L la secrezione di ADH è praticamente assente, mentre per osmolarità plasmatiche di 284 mOsmol/kg o maggiori, la concentrazione di ADH sale in maniera lineare. Tuttavia la sensibilità dei recettori per l'ADH è tale che variazioni osmotiche dell'1% sono sufficienti per determinare significative modificazioni nella secrezione di vasopressina.¹²

Benché sia relativamente stabile negli adulti sani, la soglia di questo sistema di regolazione osmotica può essere abbassata da gravidanza, ciclo mestruale, estrogeni e da modificazioni relativamente importanti dei livelli pressori e del volume plasmatico: l'ipovolemia è il più potente stimolo non-osmotico nell'uomo per la secrezione di ADH.

Altre variabili non osmotiche in grado di

influenzare la secrezione di ADH sono rappresentati da nausea, ipoglicemia acuta, deficit di glucocorticoidi, stress, fumo e, forse, anche elevati livelli plasmatici di angiotensina.¹³ Gli stimoli emetici in particolare sono estremamente potenti poiché possono indurre aumento dei livelli circolanti di ADH di 50-100 volte, anche quando la nausea è transitoria e non si associa a vomito o altri sintomi; infine anche gli stimoli nocicettivi, principalmente dolore post-chirurgico, sono stati chiaramente associati con l'aumento dei livelli di ADH, sebbene con meccanismi non noti.

Fisiopatologia

La base fisiopatologica della SIAD è un aumento assoluto dell'acqua corporea che dipende da un eccessivo introito rispetto la limitata capacità del rene di diluire le urine e di attuare un'adeguata diuresi compensatoria.

L'eccessiva ritenzione di acqua ha due effetti: per compensare l'espansione del volume extracellulare, la secrezione di aldosterone è inibita, mentre aumenta quella dell'ormone natriuretico atriale (ANP). Questa risposta compensatoria serve a mantenere l'euvolemia, ma al tempo stesso determina natriuresi e quindi peggioramento dell'iponatriemia.¹⁴

Comunque, in molti casi la natriuresi iniziale è seguita da un incremento del volume urinario e da perdita di acqua libera.¹⁵ Questo fenomeno, conosciuto come *fuga dall'antidiuresi*, è dovuto allo sviluppo di resistenza parziale da parte del rene all'ADH, secondario a una paradossale diminuzione della proteina AQP2 e dei recettori V2 in risposta a sovrastimolazione cronica.^{16,17} La fuga dall'antidiuresi è un meccanismo protettivo che permette la stabilizzazione e occasionalmente la risalita del sodio plasmatico. Il bilancio tra espansione del volume extracellulare, natriuresi ed escrezione di acqua potrebbe spiegare lo stato di euvolemia clinica presente nei pazienti affetti da SIAD. Infine, in questa complessa condizione fisiopatologica, possono contribuire all'iponatriemia anche fattori indipendenti quali ridotto introito di sale, terapia diuretica e perdite gastrointestinali.

In secondo luogo, l'iponatriemia induce un aumento del volume intracellulare in tutti gli organi, compreso il cervello con conseguente aumento della pressione intracranica, probabilmente responsabile dei sintomi di intossicazione acuta da acqua.

Cause

Alcune popolazioni sono a maggior rischio di iponatriemia associata a SIAD: in particolare, aumenta con l'aumentare dell'età ed è specialmente elevato tra i pazienti istituzionalizzati.¹⁸

Le principali cause di SIAD, catalogate in Tabella 1, possono essere suddivise in endogene (A), esogene (B) e idiopatiche (C).

- A. Le cause endogene possono essere ulteriormente suddivise in: i) produzione eutopica non-osmotica di ADH, secondaria a insulti cerebrali, quali infezioni, tumori, malattia cerebrovascolare e sclerosi multipla. Anche molti farmaci sono stati associati alla SIAD per stimolazione diretta del rilascio di ADH: tra questi, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) sono tra i più comuni; ii) produzione ectopica di ADH che deriva da cellule trasformate, principalmente in presenza di carcinoma cellulare a piccole cellule del polmone, ma anche di altre neoplasie, quali carcinoma del pancreas e linfomi; iii) aumentata espressione di AQP2 che induce uno stato di relativo aumento della sensibilità del rene all'ADH, e rappresenta la causa di SIAD durante trattamenti con carbamazepina e ciclofosfamide;^{19,20} iv) recentemente, l'attenzione è stata focalizzata sul cosiddetto SIAD nefrogenico (NSIAD), rara condizione clinica dovuta a mutazione del gene del recettore V2 e conseguente attivazione costitutiva del recettore dell'ADH.²¹
- B. Le cause esogene possono essere dovute ad eccessiva somministrazione di ADH o suoi

- analoghi, quali desmopressina acetato (DDAVP).
C. Le cause idiopatiche rappresentano una diagnosi di esclusione delle forme A e B.

Classificazione

Sono stati descritti quattro differenti modelli di difetti della regolazione osmotica in corso di SIAD (Figura 1).

Nel tipo A (30% circa dei pazienti) i livelli di ADH sono marcatamente elevati e fluttuano indipendentemente dalle modificazioni della osmolarità plasmatica, indicando la completa perdita del meccanismo di regolazione osmotica: è tipica della secrezione ectopica di ADH come si osserva in caso di neoplasia del polmone.

Nel tipo B i livelli basali di ADH sono persistentemente elevati nonostante venga mantenuta la risposta fisiologica alle variazioni dell'osmolarità plasmatica.

Nel tipo C (*reset omeostat*) la secrezione di ADH può restare del tutto sensibile alle modificazioni dell'osmolarità plasmatica/sodiemia, mentre la soglia o il *set point* del sistema di regolazione osmotica sono ridotti: in questi pazienti è possibile ottenere la soppressione dell'ADH circolante e l'eliminazione di

Tabella 1. Cause di SIAD.

Cause	Malattie
Endogene	<ol style="list-style-type: none"> 1 Aumentata produzione ipotalamica di ADH (eutopica) <ul style="list-style-type: none"> - Neuropsichiatrica - Infezioni: meningiti, encefaliti, ascessi - Vascolari: trombosi, emorragia subdurale o subaracnoidea - Neoplasie maligne - Altre patologie cerebrali: HIV, sindrome di Guillain-Barrè, porfria acuta intermittente, neuropatia autonoma, sclerosi multiple, psicosi, ipofisectomia - Farmaci: <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapici - ciclofosfamide, vincristina, vinblastina Antipsicotici - aloperidolo, tioridazina Antidepressivi - inibitori delle monoamino ossidasi Antidepressivi triciclici Inibitori selettivi del reuptake della serotonina Miscellanea - bromocriptina, 3,4-Metilenediossiamfetamina (<i>ecstasy</i>) - Malattie polmonari: polmoniti, tubercolosi, fibrosi cistica, insufficienza respiratoria acuta, ventilazione a pressione positiva, asma, atelettasia - Nausea severa, dolore (post-chirurgico) 2 Produzione ectopica di ADH <ul style="list-style-type: none"> - Neoplasie <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma a piccole cellule del polmone, carcinoma broncogeno, mesotelioma Carcinoma duodenale, pancreatico o del timo Neuroblastoma olfattivo Linfoma, leucemia Sarcoma di Ewing 3 Potenziamento degli effetti dell'ADH: clorpropamide, tolbutamide, carbamazepina, ciclofosfamide 4 Sindrome da inappropriata antiadiuresi nefrogenica
Esogena	Somministrazione di ADH o di suoi analoghi (desmopressina, vasopressina, ossitocina)
Idiopatica	-

urine sufficientemente diluite ma solo quando l'apporto di liquidi è così elevato da ridurre l'osmolarità plasmatica e/o sodiemia al nuovo valore di set point.

Nel tipo D (10% circa dei pazienti) i livelli di ADH variano approssimativamente con le variazioni dell'osmolarità plasmatica, ma le urine sono concentrate anche se la secrezione di ADH è soppressa. Questa forma è l'espressione della succitata NSIAD, essendo caratterizzata mutazione del recettore V2.²²

Clinica

Il quadro clinico dipende dalla gravità dell'iponatriemia e dalla velocità con cui si instaura ed è comunque dominato dalle manifestazioni neurologiche.

Se l'iponatriemia si sviluppa gradualmente o è presente da più giorni può essere ampiamente asintomatica sebbene alcuni dati suggeriscano che alcuni deficit neurologici, ad esempio quelli associati a frequenti cadute, siano più comuni nei pazienti con iponatriemia cronica rispetto alle persone con normali livelli di sodio plasmatico.²³

Se invece si manifesta acutamente (entro 48 ore) causa edema cerebrale acuto che si associa ai segni e sintomi dell'intossicazione acuta da acqua: per concentrazioni plasmatiche di sodio <125 mmol/L, si sviluppano apatia, debolezza, lieve cefalea, nausea e vomito, mentre nelle forme più severe (sodiemia <115 mmol/L) si possono manifestare confusione,

allucinazioni, convulsioni, coma, postura decerebrata e arresto respiratorio, conducendo il paziente alla morte.²⁴

I livelli soglia di sodiemia ai quali si verificano le complicanze neurologiche sembrano essere più alti tra le donne che tra gli uomini.²⁵

Diagnosi e diagnosi differenziale

La diagnosi di SIAD viene posta per esclusione, sulla base di dati anamnestici, laboratoristici e dell'esame obiettivo. In Tabella 2 vengono riportati i criteri diagnostici suggeriti per definire la SIAD.

Il primo passo verso la diagnosi è l'anamnesi: il paziente dovrebbe essere interrogato sull'uso di diuretici e altri farmaci, inclusi sulfaniluree, antidepressivi triciclici, ciclofosfamide, inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), eccetera. Dovrebbero essere ottenuti anche informazioni circa l'introito quotidiano di acqua, la presenza di malattie renale, epatica e cardiaca, diarrea e vomito e storia di trauma, radioterapia o chirurgia.

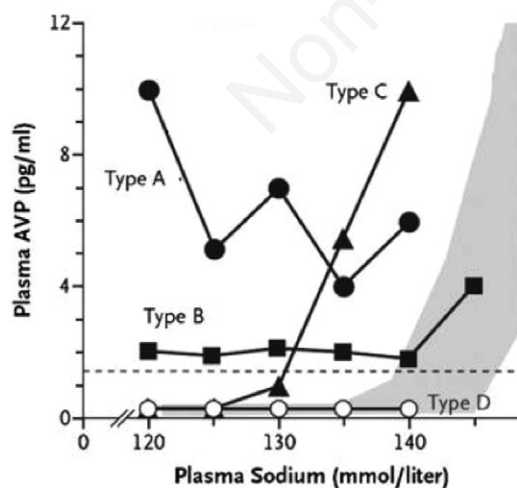
La valutazione del volume extracellulare può contribuire a distinguere tra cause ipovolemiche, euvolemiche e ipervolemiche.²⁶

Il tipo I (ipervolemica) si osserva in condizioni di ritenzione di sodio o formazione di edemi, quali lo scompenso cardiaco congestizio, la cirrosi o la sindrome nefrosica.

Il tipo II (ipovolemica) si sviluppa nelle condizioni di deplezione di sodio, dovute a gravi gastroenteriti, abuso di diuretici o deficit di mineralcorticoidi.

Il tipo IIIA (euvolemica) deriva dalla stimolazione dell'ADH causata da nausea o da deficit isolato di glucocorticoidi. Il tipo IIIA deve essere distinto dal tipo IIIB o SIAD, cui assomiglia ma da cui si deve distinguere in quanto il trattamento è diverso: nel tipo IIIA l'eccesso di secrezione di ADH può essere corretto in maniera rapida e completa da terapie (antiemetici e glucocorticoidi) che non sono utili nel tipo IIIB.

La valutazione dell'iponatriemia deve essere accoppiata alla misurazione dell'osmolarità plasmatica efficace (pari a osmolarità misurata meno il valore dell'azoto ureico, osmole inefficace, in mg/dL diviso 2,8) per escludere la pseudoiponatriemia, un artefatto di laboratorio dovuto a livelli molto elevati di lipidi o proteine, e l'iponatriemia ipertonica, dovuta a spostamento di acqua dal compartimento intracellulare a quello extracellulare, causata da soluti osmoticamente attivi, quali il glucosio: per ciascun incremento della glicemia pari a 100 mg/dL si assiste a una discesa della sodiemia pari a 1,6-2,4 mmol/L.²⁷ Se l'osmolarità plasmatica è ridotta in maniera proporzionale al sodio (ogni riduzione della sodiemia di 1 mmol/L determina una riduzione dell'osmolarità



da Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 2006; 119:Suppl 1: S36-S42.

Figura 1. Modelli di difetti della regolazione osmotica in corso di SIAD.

plasmatica di circa 2 mOsmol/L), si è in presenza di una vera iponatremia.

Per fare diagnosi di SIAD, l'osmolalità urinaria deve essere superiore a 100 mOsmol/kg di acqua in presenza di osmolalità plasmatica efficace bassa. La presenza di euvoemia clinica è considerata condizione essenziale, poiché la deplezione di volume ematico arterioso efficace stimola appropriatamente la secrezione di ADH. Mentre la rilevazione dell'espansione del volume del volume extracellulare associato a deplezione del volume ematico arterioso efficace, come nella cirrosi, è solitamente evidente, grazie alla presenza di edema, rilevare la deplezione del volume del liquido extracellulare come una causa di iponatremia è più difficile.²⁸ La presenza di ipouricemia, bassi valori di azoto ureico e livelli di sodiuria maggiori di 40 mmol/L in pazienti con iponatremia suggeriscono la SIAD, ma non sono diagnostici.²⁹

Quando la diagnosi rimane incerta, la contrazione del volume del liquido extracellulare può essere esclusa mediante l'infusione di 2 litri di soluzione fisiologica in un periodo di 24-48 ore: la correzione dell'iponatremia suggerisce una sottostante deplezione del volume del comparto extracellulare. La misurazione dei livelli sierici di ADH non sono raccomandati, perché, a prescindere dalla causa una osmolalità urinaria >100 mOsmol/kg di acqua è solitamente sufficiente a provocare un eccesso di vasopressina circolante.

Nei pazienti che soddisfano i criteri clinici per la diagnosi di iponatremia euvoemica si dovrebbero escludere malattie endocrinologiche, quali ipotiroidismo e insufficienza adrenocorticotropa, polidipsia primaria ed eccessiva somministrazione

iatrogena di liquidi, principalmente dopo procedure chirurgiche, caratterizzate dalle stesse anomalie dell'equilibrio idro-salino proprie della SIAD.

Terapia

L'unico trattamento definitivo della SIAD è eliminare la causa sottostante.

La priorità del trattamento deve essere data alla correzione delle condizioni pericolose per la vita del paziente, che solitamente si accompagnano a presentazioni acute sintomatiche di iponatremia.

I pazienti con iponatremia di durata incerta asintomatici o con solo modesti segni e sintomi non specifici quali cefalea o letargia richiedono particolare impegno nella gestione terapeutica: in questi casi il primo trattamento è rappresentato dalla restrizione di liquidi.³⁰ A causa della scarsa aderenza a questa prescrizione e al ritardo nella sua azione terapeutica, la pietra angolare del trattamento è diventata l'infusione di soluzione salina. Questi pazienti hanno un basso rischio di conseguenze neurologiche correlate all'iponatremia, mentre sono ad elevato rischio, in caso di una troppo rapida correzione del disordine elettrolitico, di sindrome da demielinizzazione osmotica, per cui è raccomandata un correzione dei valori di sodiemia molto prudente: in genere non più di 8 mmol/L in 24 ore e non più di 18 mmol/L nelle 48 ore, con uno stretto monitoraggio della sodiemia.

L'iponatremia acuta sintomatica richiede invece un rapido trattamento basato sull'infusione di soluzione salina al 3% alla velocità di 1-2 mL/kg di peso corporeo all'ora, con l'obiettivo di aumentare la

Tabella 2. Diagnosi di SIAD.⁴

Caratteristiche essenziali

- Diminuita osmolalità plasmatica efficace (<275 mOsmol/kg di acqua)
- Osmolalità urinaria >100 mOsmol/kg di acqua in presenza di ridotta osmolalità plasmatica efficace
- Euvoemia clinica
 - Non segni clinici di deplezione del volume extracellulare
 - Assenza di ipotensione ortostatica, tachicardia, diminuito turgore cutaneo o secchezza delle mucose
 - Non segni clinici di espansione eccessiva del volume extracellulare
 - Assenza di edema o ascite
- Concentrazione urinaria di sodio >40 mmol/L con normale apporto dietetico di sale
- Normale funzionalità tiroidea e surrenalica
- Non recente assunzione di diuretici

Caratteristiche supplementari

- Acido urico plasmatico <4 mg/dL
- Azoto ureico <10 mg/dL
- Escrezione frazione del sodio >1%; escrezione frazionata dell'urea >55%
- Mancata correzione dell'iponatremia dopo infusione di soluzione fisiologica (0,9%)
- Correzione dell'iponatremia attraverso la restrizione di liquidi
- Risultati anormali dei test di carico idrico o inadeguata diluizione delle urine
- Elevati livelli di ADH nonostante la presenza di ridotta osmolalità plasmatica efficace ed euvoemia clinica

sodiemia di 0,5 mmol/L all'ora e prestando attenzione a non superare correzioni maggiori di 8-12 mmol/L nelle prime 24 ore e di 18-24 mmol/L nelle prime 48 ore;³¹ l'infusione di soluzione salina al 3% può essere aumentata a 4 mL/kg/h per un limitato periodo di tempo in presenza di coma o convulsioni. È comunque necessario uno stretto monitoraggio biorario della sodiemia con particolare attenzione a non superare incrementi dei valori di sodio plasmatico maggiori di 8 mmol/L nelle prime 24 ore nel trattamento di pazienti diabetici o alcolisti perché a maggior rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica.^{32,33} Questa sindrome comporta mielinolisi irreversibile pontina ed extrapontina ed è caratterizzata clinicamente da letargia, seguita da disartria, quadriparesi spastica e paralisi pseudobulbare, che compaiono dopo un iniziale miglioramento dei sintomi neurologici.

L'infusione di DDAVP è stata descritta come strategia efficace e sicura per prevenire o eventualmente invertire un'inavvertita sovra correzione dell'iponatriemia.

Alcuni autori raccomandano la concomitante somministrazione, in fase iniziale, di furosemide (1d) per la sua capacità di aumentare l'escrezione di acqua libera mediante l'induzione di diuresi ipertonica, altri ne sconsigliano addirittura l'utilizzo, anche alla luce della mancanza di dati nel trattamento a lungo termine.^{34,35}

Le opzioni terapeutiche per la SIAD comprendevano anche la demeclociclina cloridrato, un derivato delle tetracicline, che con meccanismo non noto induce diabete insipido nefrogenico, riducendo l'osmolalità delle urine aumentando i livelli di sodiemia; tuttavia il suo uso è stato vietato a causa dei frequenti effetti collaterali, quali nausea, fotosensibilità cutanea e nefrotossicità.³⁶

Anche l'assunzione orale di urea (15-60 g/die) è efficace nell'aumentare la clearance dell'acqua libera ed è utile nei bambini piccoli affetti da NSIAD, ma la somministrazione a lungo termine è largamente limitata dalla scarsa palatabilità e dal sapore amaro.³⁷

Più di recente sono state introdotte nuove opzioni terapeutiche, gli antagonisti non peptidici del recettore della vasopressina, i cosiddetti vaptani o acquaretici.³⁸ questa famiglia di farmaci agisce bloccando i recettori V2 per l'ADH e diminuendo AQP2 nei dotti collettori renali, che diventano meno permeabili all'acqua, portando perciò ad un'aumentata escrezione urinaria di acqua libera, aumentano i livelli di sodio plasmatico nei pazienti con iponatriemia.

Ad oggi solo due vaptani sono stati autorizzati: conivaptan e tolvaptan.

Il conivaptan (non in commercio in Italia) agisce come antagonista non selettivo dei recettori per la vasopressina V1a/V2 ed è stato approvato dalla FDA

nel 2005 per uso endovenoso nel trattamento delle forme da moderate a severe di iponatriemia euvolemica in pazienti ospedalizzati.³⁹ Gli effetti collaterali comuni sono reazioni nel sito di infusione, febbre, ipopotassiemia e disturbi gastrointestinali; inoltre, conivaptan è associato a con il rischio di ipotensione, in quanto indice vasodilatazione bloccando i recettori V1a.

Il tolvaptan (Samsca) è un antagonista selettivo del recettore per la vasopressina V2, la cui efficacia è stata dimostrata in grandi trials clinici randomizzati:⁴⁰ i trials *Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 1 and 2* (SALT-1 e SALT-2) hanno esaminato gli effetti del tolvaptan sull'iponatriemia euvolemica e ipervolemica, associato con insufficienza cardiaca cronica, cirrosi e SIAD (circa 35%, 25% e 40% dei pazienti studiati, rispettivamente) e hanno portato all'approvazione da parte della Food and Drug Administration per il trattamento dell'iponatriemia euvolemica e ipervolemica in pazienti con scompenso cardiaco, cirrosi e SIAD.^{41,42} In Europa e quindi in Italia il farmaco è stato invece autorizzato solo l'utilizzo nella SIAD.

La dose iniziale è 15 mg una volta al die, aumentabile a 30-60 mg in funzione della risposta clinica. Il tolvaptan è metabolizzato principalmente dal citocromo epatico CYP3A4, così che la contemporanea somministrazione di altri farmaci metabolizzati per la stessa via enzimatica (cioè chetoconazolo, amlodipina, simvastatina, claritromicina, ritonavir, indinavir) possono portare ad un aumentato rischio di tossicità. Le principali reazioni avverse sono debolezza, stitichezza, secchezza della fauci, poliuria, sete e iperglicemia. In particolare, questo farmaco non è associato con ipotensione, perché antagonista selettivo sul recettore V2. È controindicato quando c'è necessità di un aumento acuto dei livelli di sodio, nell'iponatriemia ipovolemica e in pazienti incapaci di avvertire il senso della sete. Deve essere evitata la concomitante restrizione di liquidi e l'infusione di soluzione salina ipertonica per il rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica.

Conclusioni

La sindrome da inappropriata antidiuresi è la principale causa di iponatriemia nei pazienti ricoverati ed è caratterizzata da perdita della capacità di diluire le urine con emissione di poche urine molto concentrate, e da iponatriemia da eccessiva ritenzione di acqua con espansione di tutti i liquidi corporei, in assenza di malattia renale o altri stimoli noti per indurre il rilascio da parte della neuroipofisi di ormone antidiuretico o ADH.

Questa sindrome riconosce numerose cause tra cui

le più frequenti sono da produzione ectopica di ADH, principalmente in presenza di neoplasia polmonare.

Dal punto di vista clinico, la sintomatologia è dominata dalla sintomatologia neurologica, tanto più severa tanto più rapidamente si insatura l'iponatriemia e tanto minori sono le sue concentrazioni plasmatiche, conducendo fino alla morte.

La diagnosi di SIAD è una diagnosi per esclusione che deve comunque rispettare alcune caratteristiche fondamentali quali diminuita osmolalità plasmatica efficace, elevata osmolalità urinaria, euvoemia clinica, elevata sodiuria. Si deve inoltre escludere una concomitante patologia tiroidea e surrenalica, così come l'assunzione di diuretici.

Dal punto di vista della terapia, in caso di iponatriemia acuta sintomatica, la terapia si basa sulla somministrazione di soluzioni ipertoniche al 3% prestando molta attenzione a non correggere i valori plasmatici di sodi troppo rapidamente per non incorrere nella complicità della sindrome da demielinizzazione osmotica.

Nei casi meno gravi si può ricorrere all'infusione di soluzione fisiologica, vista la scarsa aderenza da parte del paziente alla semplice restrizione idrica. In alternativa, abbandonati la demeclociclina e urea per i severi effetti collaterali la prima o poco palatabile la seconda, si può ricorrere alla somministrazione di tolvaptan, antagonista selettivo del recettore V2.

Bisogna infine tenere presente che molti pazienti con iponatriemia insorta lentamente e in forma cronica possono essere completamente asintomatici o quasi.

Bibliografia

- Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, et al. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985; 102:164-8.
- Hoorn EJ, Tuut MK, Hoorntje SJ, et al. Dutch guideline for the management of electrolyte disorders-2012 revision. *Neth J Med.* 2013; 71:153-65.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23:529-542.
- Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-2072.
- Schally AV. Hormones of the neurohypophysis; in Lock W, Schally AV (eds): *The Hypothalamus and Pituitary in Health and Disease.* Springfield, Thomas, 1972, pp 154-171.
- Nielsen S, Frokier J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82:205-244.
- Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1A and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res* 2001; 51:372-390.
- Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, et al. Molecular pharmacology of human vasopressin receptors. *Adv Exp Med Biol* 1998; 449:251-276.
- Altura BM, Altura BT. Actions of vasopressin, oxytocin, and synthetic analogs on vascular smooth muscle. *Fed Proc* 1984; 43:80-86.
- Du Pasquier D, Loup F, Dubois-Dauphin M, et al. Binding sites for vasopressin in the human pituitary are associated with corticotrophs and may differ from other known vasopressin receptors. *J Neuroendocrinol* 1991; 3:237-247.
- McKinley MJ, Mathai M, McAllen RM, et al. Vasopressin secretion: osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis. *J Neuroendocrinol* 2004; 16:340-347.
- Baylis PH, Thompson CJ. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. *Clin Endocrinol* 1988; 29:549-576.
- Goldsmith SR, Dodge D, Cowley AW. Nonosmotic influences on osmotic stimulation of vasopressin in humans. *Am J Physiol* 1987; 252:H85-H88.
- Manoogian C, Pandian M, Ehrlich L, et al. Plasma atrial natriuretic hormone levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 571-575.
- Levinsky NG, Davidson DG, Berliner RW. Changes in urine concentration during prolonged administration of vasopressin and water. *Am J Physiol* 1959; 196:451-456.
- Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest* 1997; 99:1852-1863.
- Tian Y, Sandberg K, Murase T, et al. Vasopressin V2 receptor binding is down-regulated during renal escape from vasopressin-induced antidiuresis. *Endocrinology* 2000; 141:307-314.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119: Suppl 1:S30-S35.
- De Bragança AC, Moyses ZP, Magaldi AJ. Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin-2 expression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3840-3845.
- Park SJ, Kim JH, Shin JI. Insight on mechanism of hyponatremia induced by lowdose intravenous pulse cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3453-3454.
- Levtchenko EN, Monnens LA. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2839-2843.
- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; 352:1884-1890.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119:e1-e8.
- Ayus JC, Arieff AI. Abnormalities of water metabolism in the elderly. *Semin Nephrol* 1996; 16:277-288.
- Arieff AI. Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 2006; 119:Suppl 1:S59-S64.
- Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(suppl 1):S5-S12.

27. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106:399-403.
28. Chung H-M, Kluge R, Schrier RW, et al. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83:905-8.
29. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000; 8:192-7.
30. Decaux G, Unger J, Brimiouille S, et al. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy. *JAMA* 1982; 247:471-474.
31. Ayus JC, Krothapalli RK, Arief AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: a prospective study. *N Engl J Med* 1987; 317:1190-5.
32. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(suppl 1):S13-S18.
33. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314:1535-1542.
34. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342:1581-9.
35. Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:667-78.
36. Perks WH, Walters EH, Tams IP, et al. Demeclocycline in the treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Thorax* 1979; 34:324-327.
37. Huang E, Feldman BJ, Schwartz D, et al. Oral urea for the treatment of chronic syndrome of inappropriate antidiuresis in children. *J Pediatr* 2006; 148:128-131.
38. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371:1624-1632.
39. Ghali JK, Farah JO, Daifallah S, et al. Conivaptan and its role in the treatment of hyponatremia. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3:253-268.
40. Nemerovski C, Hutchinson DJ. Treatment of hypervolemic or euvoletic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clin Ther* 2010; 32:1015-1032.
41. Wong F, Blei AT, Blendis LM, et al. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003 37: 182-191.
42. Esposito P, Piotti G, Bianzina S, et al. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Pathophysiology, Clinical Management and New Therapeutic Options. *Nephron Clin Pract* 2011;119: c62-c73.

Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle ipopotassiemie

Tiziana Marcella Attardo

UO di Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo di Canicatti, Asp 1 Agrigento, Italia

Introduzione

Il *potassio* (dal latino scientifico *potassium*, derivante a sua volta da potassa) è l'elemento chimico di numero atomico 19.¹ Il suo simbolo, K^+ deriva dall'iniziale del nome latino *Kalium*. In epoca romana non erano noti né sali o altri composti del potassio, né il potassio elementare, cioè separato da altre sostanze. Infatti *Kalium*, il nome latino dell'elemento, è un termine di derivazione neo-latina, preso in prestito dall'arabo *alcale* e poi modificato nella parola in italiano volgare. Il nome potassio deriva dalla parola *potassa*, che si riferisce al metodo con cui è stato ottenuto il cloruro di potassio KCl: lisciviazione di cenere di legna bruciata o di foglie di alberi bruciate e successiva evaporazione della soluzione in una pentola. La potassa è principalmente una miscela di sali di potassio perché le piante hanno un contenuto di sodio relativamente basso o anche nullo, e il resto del contenuto minerale principale di una pianta è costituito da sali di calcio dalla solubilità in acqua piuttosto bassa. Sebbene la potassa sia stata utilizzata parecchio anche nell'antichità, non si è mai capito che potesse contenere sostanze fondamentalmente diverse dai sali di sodio di cui è in parte composta. Dunque per la maggior parte della sua storia il potassio è rimasto un elemento sconosciuto.

Promemoria fisiologico

Nell'organismo il potassio esiste sotto forma di ione positivo (catione), K^+ , ed è il principale catione

Corrispondente: Tiziana Marcella Attardo, UO di Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo di Canicatti, Asp 1 Agrigento, Via Senatore Sammartino 12, Canicatti (AG), Italia.
E-mail: claudia.fantucchio@alice.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright T.M. Attardo, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):70-81

intracellulare, essenziale in quanto non sostituibile da altri elementi. Il contenuto di potassio del corpo umano è di circa 3500 mmol.

Il 98% di potassio si trova nell'area intracellulare, principalmente nei muscoli (3000 mmol), dove nel muscolo scheletrico ha una concentrazione variabile da 140 a 150 mEq/L, ed incidentalmente nel fegato (300 mmol) e nei globuli rossi (325 mmol); solo circa il 2% del potassio del corpo è nel liquido extracellulare, dove la concentrazione è strettamente regolato tra 3,5 e 5,5 mEq/L.² Un uomo del peso di 70 kg ne contiene circa 140 grammi di cui almeno il 95% è localizzato nelle cellule. La quota rimanente si trova nel liquido extracellulare, ad una concentrazione di 3,3-5,5 mEq (137-215 mg/L). Un milliequivalente di potassio (mEq) corrisponde a 39 mg. Un adulto medio di 70 kg contiene circa 3500 mEq di K^+ . Il contenuto di K^+ delle cellule è 150 mmol/L.

Poiché la maggior parte del K^+ intracellulare è contenuta all'interno delle fibrocellule muscolari, il potassio totale corporeo è approssimativamente proporzionale alla massa corporea magra. Nel plasma sanguigno la concentrazione degli ioni K^+ è generalmente compresa tra 0,0035 e 0,005 M; all'interno delle cellule è invece circa 0,1 M.

Esiste un gradiente per la diffusione di potassio dallo spazio intracellulare al liquido extracellulare, controllato dalla pompa sodio - potassio ATPasica (adenosina trifosfato), pompa che utilizza ATP creando un gradiente elettrochimico sulla membrana cellulare, contrario a quello per il sodio, che è presente in alta concentrazione a livello extracellulare e a bassa concentrazione a livello intracellulare.³ Molti fattori influenzano l'attività di questa pompa, come l'insulina, il glucagone, le catecolamine, l'aldosterone, l'equilibrio acido-base, l'osmolalità plasmatica e i livelli di potassio intracellulare.^{4,5} La presenza di questa pompa e la concentrazione di potassio all'interno della cellula sono fondamentali perché il potassio svolge un ruolo essenziale in numerosi aspetti fisiologici e processi metabolici, compresa la regolazione del volume cellulare, l'equilibrio osmotico tra le cellule e il fluido interstiziale, la funzione renale, il metabolismo dei carboidrati la contrazione del muscolo cardiaco ed il regolamento del potenziale di azione elettrica

attraverso la membrana cellulare specialmente nel miocardio.⁶

Il potassio svolge, quindi, un ruolo essenziale per l'organismo e interviene nella maggior parte delle funzioni vitali. Regola il contenuto di acqua delle cellule regolandone la pressione osmotica ed, insieme al sodio e al cloro, regola l'equilibrio acido-base. In equilibrio con il calcio e il magnesio, contribuisce alla regolarità delle principali funzioni cellulari e soprattutto all'eccitabilità dei muscoli, del cuore e del sistema nervoso; è indispensabile al miocardio, sul quale esercita un'azione diretta; attiva i sistemi enzimatici intervenendo nella costituzione delle proteine; interviene nella sintesi del glicogeno e quindi nella produzione di energia.

Il potassio è uno dei principali determinanti dell'osmolarità intracellulare. Il rapporto fra le concentrazioni di K^+ nel liquido intracellulare e le concentrazioni in quello extracellulare (K_i/K_e) influenza fortemente la polarizzazione della membrana cellulare, la quale a sua volta influenza importanti processi cellulari, come la conduzione dell'impulso nervoso e la contrazione delle cellule muscolari (comprese quelle miocardiche).

Il rapporto K_i/K_e è, infatti, il principale determinante del potenziale di riposo della membrana cellulare. È quindi facile capire che una piccola variazione nel potassio sierico porta a cambiamenti significativi in questo potenziale. Questo è il motivo per cui esiste una regolazione molto fine che mantiene la kaliemia nel range ristretto tra 3,5 e 5 mmol/L.

Gli scambi di potassio tra le cellule e lo spazio extracellulare nello stato fisiologico sono regolati da due ormoni: l'insulina e le catecolamine. Il bilancio di input ed output è fornito dal rene nel tubo collettore corticale, sotto il controllo dell'aldosterone. Tra i fattori che creano spostamenti del potassio dentro o fuori le cellule, uno di questi è l'insulina che promuove l'ingresso di K^+ nelle cellule. Infatti nella chetoacidosi diabetica i bassi livelli insulinici causano lo spostamento del K^+ al di fuori delle cellule, aumentando così il K^+ sierico, talora anche in presenza di un deficit totale corporeo di K^+ . Per questo, quando correggiamo con insulina lo stato chetoacidotico, dobbiamo prestare molta attenzione alla correzione dei livelli di kaliemia, anche se all'inizio possono essere normali, perché possono abbassarsi improvvisamente, dal momento che l'insulina promuove l'ingresso del potassio all'interno delle cellule.⁷

Anche gli agonisti β -adrenergici, specialmente i β_2 -agonisti selettivi, spostano il K^+ all'interno delle cellule, mentre i β -bloccanti e gli α -agonisti spostano il K^+ fuori dalle cellule.⁷

Inoltre, l'acidosi metabolica acuta causa la fuoriuscita del K^+ dalle cellule, mentre l'alcalosi metabolica acuta ne determina l'ingresso. Tuttavia, le

modificazioni della concentrazione sierica di HCO_3^- possono essere più importanti delle modificazioni del pH; l'acidosi causata dall'accumulo di acidi inorganici (gap anionico non aumentato, acidosi ipercloremica) è più probabile che causi un'elevazione della kaliemia. Al contrario, l'acidosi metabolica dovuta all'accumulo di acidi organici (acidosi con gap anionico aumentato) non causa iperkaliemia. Così l'iperkaliemia, frequente in corso di chetoacidosi diabetica, è dovuta più al deficit di insulina che all'acidosi. L'acidosi e l'alcalosi respiratorie acute influenzano la concentrazione sierica di K^+ meno dell'acidosi e dell'alcalosi metaboliche. Ciò nonostante, la concentrazione sierica di K^+ deve sempre essere interpretata alla luce del pH sierico (e della concentrazione di HCO_3^-).^{7,8}

Alterazioni relativamente piccole nella concentrazione sierica di K^+ possono essere associate a manifestazioni cliniche significative. In assenza di fattori che inducano uno spostamento del K^+ dentro o fuori le cellule, la concentrazione sierica di K^+ correla strettamente con il contenuto totale corporeo di K^+ . Se le concentrazioni intracellulari ed extracellulari sono stabili, una diminuzione della concentrazione sierica di K^+ di circa 1 mEq/L indica un deficit totale K^+ di circa 200-400 mEq. I pazienti con una concentrazione stabile di K^+ inferiore a 3 mEq/L in genere hanno un deficit significativo di potassio.^{9,10}

Metabolismo del potassio

Il potassio, essendo un costituente essenziale di tutte le cellule viventi, è contenuto in tutti gli alimenti (Tabelle 1^{11,12} e 2). Le fonti alimentari più ricche di potassio sono rappresentate da cibi freschi non sottoposti a trattamenti di conservazione quali frutta, verdura e carni fresche.

L'introduzione alimentare di potassio normalmente varia tra 40 e 150 mEq/die. L'apporto di un'alimentazione normale ed equilibrata va dai 2 ai 4 grammi al giorno. Anche se la dose raccomandata giornaliera (RDA) non è stabilita, può essere raccomandato un apporto medio di 80 mEq/die (3,2 g/die) nell'adulto. Inoltre, poiché apporti prolungati superiori a 150 mEq/die (5,9 g/die) possono essere pericolosi in soggetti con alterata funzionalità renale¹³ e non essendoci apparenti benefici con apporti superiori a tale valore in soggetti normali, si può indicare come livello massimo di sicurezza un apporto di 150 mEq/die (5,9 g). Tali livelli di assunzione corrispondono a quelli suggeriti dalla Commissione Europea.¹⁴

In condizioni fisiologiche, l'80% di potassio viene escreto attraverso i reni e il 90% viene attivamente riassorbito lungo il tubulo renale. Circa il 15% del potassio viene escreto nelle feci e il 5% è perso nel sudore.

Il saldo di entrambi i cationi, il sodio e il potassio, è mantenuto dai reni. I reni può adattarsi ad una maggiore assunzione aumentando l'escrezione del potassio, ma non può impedire il deficit di potassio in assenza di ingestione di potassio.²

Quando l'introito di K^+ è superiore ai 150 mEq/die, circa il 50% dell'eccesso di K^+ viene eliminato per via renale nelle ore successive. La maggior parte del resto dell'eccesso viene trasferito nel compartimento intracellulare e ciò minimizza l'aumento del potassio sierico. Quando, però, l'assunzione elevata di potassio continua, viene stimolata la secrezione di aldosterone che incrementa l'escrezione renale di K^+ . In aggiunta, il riassorbimento del potassio a livello intestinale sembra essere sottoposto a regolazione e può ridursi del 50% nell'iperintroduzione cronica di potassio con la dieta.

Quando l'apporto di K^+ diminuisce, il K^+ intracellulare funziona nuovamente da riserva contro le ampie oscillazioni della sua concentrazione sierica. Però, la capacità renale di aumentare il riassorbimento di K^+ si stabilisce in maniera relativamente lenta in risposta alle riduzioni dell'apporto alimentare di K^+ ed è molto meno efficiente rispetto alla capacità del rene di conservare il Na^+ . Pertanto, la deplezione di K^+ è un problema clinico frequente. Un'escrezione urinaria di K^+ pari a 10 mEq/die rappresenta una conservazione renale di K^+ pressoché massimale e implica una deplezione significativa di K^+ .

L'acidosi acuta compromette l'escrezione di K^+ ,

mentre l'acidosi cronica e l'alcalosi acuta possono favorirne l'escrezione. Un aumentato apporto di Na^+ a livello del nefrone distale, come nel caso di un'elevata assunzione di Na^+ o di una terapia con diuretici dell'ansa, promuove l'escrezione di K^+ .^{8,9}

Ipokaliemia: cause e meccanismi di azione

L'ipokaliemia, definita da un valore di kaliemia inferiore a 3,5 mmol/L, è un'anomalia frequentemente riscontrata nella pratica medica corrente.

Essa si verifica in meno dell'1% degli individui sani, ma è presente nel 20% dei pazienti ospedalizzati,^{8,9} nel 40% dei pazienti che assumono diuretici e nel 17% dei pazienti con patologie cardiovascolari. Spesso è asintomatica, diventando sintomatica più frequentemente nella popolazione anziana; può rappresentare anche un riscontro occasionale in corso di esecuzione di esami ematochimici; di contro, quando severa, può minacciare la vita a causa delle severe turbe del ritmo cardiaco e le anomalie respiratorie che possono ad essa conseguire.

Numerose sono le cause che possono associarsi ad ipokaliemia (Tabella 3).

Le ipokaliemie si classificano da un punto di vista fisiopatologico in:

A) Acute

- Pseudoipokaliemia
- Shift intracellulare

Tabella 1. Elenco di alimenti ricchi di potassio.^{11,12}

Frutta

Banane, arance (agrumi), melone, anguria, albicocche, uvetta, prugne, ananas, ciliegie e pomodori

Verdure

Verde e frondoso, patate, avocado, carciofi, lenticchie, barbabietole, funghi bianchi e cipolle

Carni/Pesce

Tutti contengono potassio (i livelli più bassi sono nel fegato di pollo, gamberetti e granchi)

Pane/Farine

Grano saraceno e soia

Miscellanea

Cioccolato, cacao, zucchero di canna, melassa, noci, arachidi, burro, patatine fritte e latte intero

Tabella 2. Elenco del contenuto di potassio in mg in cibi e bevande.

100 g di verdura fresca	≥200-400 mg di potassio
100 g di frutta fresca	≥100-200 mg di potassio
100 g di banane	≥380 mg di potassio
100 g di cioccolato	≥420 mg di potassio
1 litro di vino	≥1040 mg di potassio
1 litro di Coca-Cola	≥520 mg di potassio

B) *Croniche*

- *Introito inadeguato*
- *Perdita extrarenale*
- *Perdita renale*

L'utilità di tale classificazione è duplice:

- a) Diagnostica: il conoscere la velocità di insorgenza aiuta nella diagnosi, ma chiaramente vale per paziente ospedalizzati con frequente monitoraggio della kaliemia.
- b) Terapeutica: è evidente che l'ipokaliemia da deplezione di K^+ richiede il ripianamento delle scorte di potassio, mentre quella da shift intracellulare necessita la correzione della causa. Due situazioni acute che portano ad un

Tabella 3. Cause di ipokaliemia. Tradotta e modificata da Viera et al.^{8,9}

Da perdita anomala
Da farmaci
– Diuretici
– Lassativi e clisteri
– Corticosteroidi
– Sovradosaggio di insulina
– Beta2 Simpatomimetici
– Decongestionanti
– Xantine
– Amfotericina B
– Intossicazione da verapamil
– Intossicazione da cloroquina (Aralen)
– Intossicazione da bario
– Intossicazione da cesio
– Eccesso di mineralcorticoidi
Da aumentata perdita gastrointestinale (vomito, diarrea, ecc.)
Da ridotto riassorbimento renale
– Diuresi osmotica
– Eccesso di mineralcorticoidi
– Acidosi tubulare renale di tipo I e II
– Polidipsia
– Difetti di trasporto renale intrinseco
– Da Ipomagnesiemia
– Dialisi/plasmaferesi
Da elevato shift intracellulare
– Alcalosi
– Sindrome da rialimentazione
– Aumentata stimolazione beta2adrenergica
– Delirium tremens
– Trauma cranico
– Ischemia miocardica
– Tireotossicosi
– Paralisi periodica ipokaliemica familiare
– Ipotermia
Da assunzione inadeguata di potassio
– Anoressia
– Demenza
– Digiuno prolungato
– Nutrizione parenterale totale
Pseudoipokaliemia
– Analisi di campioni ritardati
– Leucocitosi significativa (>75.000 cellule per mm^3 [$75,0 \times 10^9$ per L])

trasferimento anormale di K^+ extra cellulare al settore intracellulare sono, una, la somministrazione di un broncodilatatore in caso di attacco d'asma e la seconda è la somministrazione di una grande quantità di insulina nella condizione di chetoacidosi diabetica (DKA).

Le principali cause di ipokaliemia sono legate a perdite anormali di potassio a livello renale o gastrointestinale; tra questi, l'assunzione di diuretici e la diarrea e/o il vomito sono le prime cause da menzionare nella pratica clinica corrente.

Dal momento che il rene svolge un ruolo importante nella regolazione della kaliemia avendo una importante capacità di risparmiare potassio, è necessario un lungo periodo di inanizione, come quello osservato nell'anoressia nervosa, per riscontrare ipokaliemia.

La *pseudoipokaliemia*, ovvero un livello di K^+ sierico falsamente basso, può trovarsi occasionalmente quando i campioni di sangue, presentanti una conta leucocitaria $>10^5/\mu L$ (p. es. dei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica), vengano lasciati a temperatura ambiente prima di essere processati, in quanto i leucociti anormali presenti nel campione sottraggono K^+ al siero. Questo processo può essere evitato dalla rapida separazione del plasma o del siero nei campioni di sangue. Si deve sospettare in caso di leucocitosi neutrofila se il plasma rimane molto tempo a temperatura ambiente (in caso di ipokaliemia inattesa, leucocitosi e ipoglicemia).^{8,9}

Anche lo spostamento transcellulare del K^+ all'interno delle cellule (Shift intracellulare) può causare ipokaliemia. Questo spostamento può verificarsi in ciascuna delle seguenti situazioni:

- Glicogenesi durante la nutrizione parenterale totale o iperalimentazione enterale (che stimola la secrezione insulina);
- Dopo la somministrazione di insulina;
- Stimolazione del sistema nervoso simpatico, soprattutto con i β_2 -agonisti (p. es., albuterolo, terbutalina), che può aumentare la captazione cellulare di K ;
- Tireotossicosi (occasionalmente) dovuta a eccessiva stimolazione β -adrenergica (paralisi periodica tireotossica ipokaliemica);
- Paralisi periodica familiare.

La paralisi periodica familiare è una rara malattia autosomica dominante, caratterizzata da episodi transitori di ipokaliemia marcata, che si ritiene sia dovuta a improvvisi e abnormi spostamenti di K all'interno delle cellule, episodi che si associano frequentemente a gradi variabili di paralisi. Essi sono in genere scatenati da un pasto ricco di carboidrati o da un intenso esercizio fisico.

Di seguito alcune situazioni in cui può verificarsi uno *shift intracellulare*.^{8,9}

- 1) *Insulina: contesti più importanti*
 - *Trattamento di DKA o iperglicemia severa non in DKA (situazione di deplezione di K da diuresi osmotica, scarsa nutrizione e vomito ma Kp anche normale/elevato per shift extracellulare)*
 - *Alimentazione aggressiva dopo digiuno prolungato o in soggetti cronicamente malati (refeeding syndrome)*
 - *KCl in soluzioni glucosate*
- 2) *Stimolo β 2-adrenergico:*
 - *Rilascio adrenalina indotto da stress: IMA, trauma cranico, sindrome d'astinenza, intossicazione da teofillina;*
 - *β 2-agonisti: dose terapeutico induce riduzione di 0,5 mEq/L;*
- 3) *Alcalosi: in generale 0,1 \uparrow pH \rightarrow 0,5 mEq/L \uparrow Kp, ma in realtà l'effetto è poco prevedibile. Inoltre molte cause di ipokaliemia determinano alcalosi (e.g. diuretici, vomito, iperaldosteronismo) e l'ipokaliemia ha ruolo di mantenimento di alcalosi;*
- 4) *Ipotermia: ipokaliemia reversibile, che può essere seguito da iperk in caso di danno cellulare;*
- 5) *Stati anabolici: più comuni sono Vit B12 e acido folico per trattamento di anemia megaloblastica, GM-CSF per trattamento di neutropenia;*
- 6) *Paralisi familiari ipokaliemiche.*

Nell'ambito, invece, delle ipokaliemie croniche, un deficit plasmatico di potassio (ipopotassiemia) può essere causato da un ridotto introito di potassio (come, per esempio, nelle condizioni di severa inanizione o nelle anoressie nervose). In realtà è molto difficile che l'introito inadeguato da solo possa causare ipokaliemia (almeno 3-7 giorni di restrizione severa) grazie al controllo della secrezione renale dal momento che l'organismo può ridurre l'escrezione renale di potassio fino a 5-25 mEq/die in caso di deplezione. Tuttavia può contribuire in presenza di altri meccanismi.

Anormali perdite extrarenali di potassio possono avvenire attraverso il sudore. Nel sudore in realtà c'è una bassa concentrazione di potassio (5-10 mEq/L), per cui questa condizione può avvenire solo in caso di in caso di esercizio estremo.

Altre cause extrarenali di perdita di potassio sono quelle del tratto gastrointestinale, quali il vomito e la diarrea. In realtà il succo gastrico ha una bassa concentrazione di potassio (5-10 mEq/L) per cui il vomito o l'aspirazione gastrica da sondino naso-gastrico prolungati (che rimuovono volume e acido cloridrico) causano ipokaliemia non tanto per la perdita di ioni K^+ , quanto soprattutto, a seguito dell'attivazione della secrezione renale di potassio indotta dall'alcalosi metabolica (alcalosi e bicarbonaturia in risposta alla perdita di ioni Cl^-) e dalla secrezione di aldosterone

(iperaldosteronismo secondario), secondaria alla contrazione del volume.

Le feci contengono 20-75 mEq/L di potassio e quindi è possibile una ipokaliemia in caso di diarrea profusa. Al contrario delle perdite gastriche, si associa più spesso ad acidosi ipercloremica per perdita di bicarbonato. L'ipokaliemia si verifica nella diarrea cronica, nell'abuso cronico di lassativi e nelle derivazioni intestinali. Inoltre condizioni più rare sono l'ingestione di resine (bentonite) che legano il potassio e ne diminuiscono notevolmente l'assorbimento e, ancor più raramente, in presenza di un adenoma villosa del colon capace di provocare una perdita massiva di potassio.

Infine, varie cause possono determinare un aumento dell'eliminazione di K a livello renale (aumento della kaliuria). L'ipokaliemia da aumentata escrezione urinaria riconosce due principali meccanismi fisiopatologici:

- \uparrow attività mineralcorticoide;
- \uparrow afflusso di H_2O e Na^+ al tubulo distale, in particolare se associata ad anioni non assorbibili.

In caso di meccanismo stabile di perdita urinaria di potassio (e.g. terapia diuretica cronica e iperaldosteronismo primario), si instaurano meccanismi adattativi cosicché il K plasmatico non si riduce all'infinito ma raggiunge un punto di equilibrio fino a che si associano o potenziano altri meccanismi.

Cause più comuni sono:

- 1) **Diuretici:** attraverso entrambi i meccanismi. Considerare che in pazienti stabili con terapia diuretica fissa, l'ipokaliemia si manifesta entro le prime due settimane, poi è altamente improbabile a meno che non intervengano altri meccanismi.
- 2) **Iperaldosteronismo:** primario, secondario (per esempio la stenosi dell'arteria renale, l'ipovolemia), Sindrome di Cushing, anche iatrogena.
- 3) **Anioni non assorbibili:** bicarbonato (vomito o acidosi tubulare prossimale), beta-idrossibutirrato in DKA, ippurato da toluene in glue-sniffing, penicilline. Nella DKA si instaurano tre meccanismi: \uparrow afflusso, iperaldosteronismo da deplezione volume e presenza di anioni (corpi chetonici).
- 4) **Secrezioni gastriche:** vomito ed aspirazione profuse.
- 5) **Ipomagnesemia:** l'ipomagnesemia è un comune correlato dell'ipokaliemia. La maggior parte di questa correlazione è attribuibile alla copresenza poiché le due condizioni (ipomagnesemia ed ipokaliemia) hanno molte cause in comune (per esempio diuretici, vomito, diarrea), ma l'ipomagnesemia può anche essere una causa indipendente di ipokaliemia tramite un aumento dell'escrezione renale con aumento delle perdite renali di K^+ .¹⁵

- 6) Poliuria (polidipsia e diabete insipido).
 7) Acidosi tubulare renale: in questi casi l'acidemia può mascherare l'ipokaliemia. Il trattamento con bicarbonato, oltre a indurre ipokaliemia per correzione dell'acidemia, causa aumento dell'eliminazione di potassio a livello renale.
 8) Nefropatie saltwasting.

In particolare, un eccessivo effetto mineralcorticoide può aumentare direttamente la secrezione di K^+ dai nefroni distali e si verifica in ciascuna delle seguenti situazioni:

- Eccesso di steroidi surrenalici dovuto a sindrome di Cushing, iperaldosteronismo primitivo, rari tumori secernenti renina, iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi (una rara patologia ereditaria che comprende un alterato metabolismo dell'aldosterone) e iperplasia surrenalica congenita.
- Ingestione di sostanze come glicirrizina (presente nella liquirizia e utilizzata nella fabbricazione di tabacco da masticare) che, inibendo l'enzima 11 β -idrossisteroide deidrogenasi (11 β -HSDH), impedisce la conversione del cortisolo, che ha una certa attività mineralcorticoide, in cortisone, che non ne ha, e causa quindi un aumento della concentrazione di cortisolo circolante e della perdita renale di K^+ .
- La sindrome di Bartter, una malattia genetica rara caratterizzata da una marcata perdita renale di K^+ e Na^+ , da un'eccessiva produzione di renina e di aldosterone e da uno stato di normotensione. La sindrome di Bartter è causata da mutazioni in un meccanismo di trasporto ionico sensibile ai diuretici dell'ansa, nell'ansa di Henle.
- La sindrome di Gitelman è una malattia genetica rara ad eziologia incerta caratterizzata da una marcata perdita renale di K^+ e Na^+ , da un'eccessiva produzione di renina e di aldosterone e da uno stato di normotensione. La sindrome di Gitelman è causata da mutazioni che determinano una perdita di funzione in un meccanismo di trasporto ionico nel nefrone distale, sensibile ai diuretici tiazidici.

La sindrome di Liddle è una rara malattia autosomica dominante caratterizzata da ipertensione grave e ipokaliemia. E' legata al riassorbimento incontrollato del Na^+ nel nefrone distale, secondario a una delle diverse mutazioni riscontrate nei geni che codificano per le subunità dei canali epiteliali del Na^+ . Un riassorbimento inappropriatamente elevato di Na^+ determina sia ipertensione sia una marcata perdita renale di K^+ .

La perdita renale di K^+ , può inoltre essere causata da numerose malattie tubulari renali congenite e acquisite, come l'acidosi tubulare renale e la sindrome di Fanconi, una rara sindrome che determina perdita renale di K^+ , glucosio, fosfato, acido urico ed aminoacidi.

Tra i farmaci che causano ipokaliemia, i diuretici sono di gran lunga quelli più comunemente usati. I diuretici K^+ -disperdenti che bloccano il riassorbimento del Na^+ prossimalmente al nefrone distale comprendono:^{8,9}

- Tiazidici
- Diuretici dell'ansa
- Diuretici osmotici

I lassativi, specialmente quando se ne abusa, possono causare ipokaliemia inducendo diarrea. I lassativi antrachinonici a base di erbe come l'aloè, la senna, la cascara e il rabarbaro possono causare ipopotassiemia, se usati per lunghi periodi. L'abuso di lassativi non è solo un problema degli anziani con stitichezza cronica, ma è frequente nelle persone con disturbi dell'appetito (anoressia, bulimia) o in determinate categorie di sportivi (che devono rientrare in determinate categorie di peso). Sono descritti casi in cui la perdita di potassio ha determinato debolezza muscolare e stanchezza, fino ad arrivare a paralisi muscolare, rhabdmiolisi con insufficienza renale e aritmie cardiache. L'uso surrettizio di diuretici, di lassativi o di entrambi è una causa frequente di ipokaliemia persistente, in particolare tra i pazienti che desiderano perdere peso e nell'ambito del personale sanitario che ha accesso ai farmaci con obbligo di prescrizione.

Altri farmaci che possono causare ipokaliemia comprendono:

- Amfotericina B
- Penicilline antipseudomonas (p. es., carbenicillina)
- Penicillina ad alte dosi
- Teofillina (sia nell'intossicazione acuta che cronica)
- Trattamento con inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide).

La maggior parte dei principi attivi contenuti nelle erbe viene eliminato attraverso il rene e l'uso di rimedi a base di erbe è stato associato a diversi tipi di danno renale che vanno dall'insufficienza renale acuta (IRA) ai difetti tubulari, alla malattia renale cronica fino al carcinoma uroteliale. Anche l'equilibrio elettrolitico può essere alterato in seguito all'uso di piante con conseguenza a livello cardiocircolatorio e neurologico, in particolare in pazienti con precedenti fattori di rischio o che assumono farmaci o alimenti interagenti. E' ben nota, per esempio, l'azione mineralcorticoide della radice di liquirizia (*glycyrrhiza glabra*) legata alla inattivazione dell'enzima che converte il cortisolo in cortisone inattivo a livello dei tubuli renali. Il cortisolo così accumulato svolge una attività mineralcorticoide con ritenzione di sodio, rischio di ipertensione e perdita di potassio che, se grave, può portare a rhabdmiolisi e insufficienza renale acuta. Sono descritti in letteratura numerosi casi di debolezza muscolare, ipertensione, miopatia in persone sia

giovani sia anziane che facevano uso di grandi quantità di prodotti a base di liquirizia in svariati contesti, dalla cessazione del fumo alle problematiche dei disturbi dell'appetito, al semplice uso per piacere. Le segnalazioni più recenti suggeriscono che l'età avanzata, l'ipertensione, la dose e il periodo di assunzione sono fattori di rischio per lo sviluppo dello pseudo-aldosteronismo da liquirizia.

Ipokaliemia: sintomatologia

L'ipokaliemia lieve (K plasmatico tra 3 e 3,5 mEq/L) raramente causa sintomi. Un K⁺ plasmatico inferiore a 3 mEq/L causa solitamente astenia e debolezza muscolare fino a condurre alla paralisi e all'insufficienza respiratoria. Altre disfunzioni muscolari comprendono crampi, fascicolazioni, ileo paralitico, ipoventilazione, ipotensione, tetania, e rabdomiolisi. L'ipokaliemia persistente può compromettere la capacità di concentrazione renale, causando poliuria con polidipsia secondaria.

Una carenza di potassio può provocare:

- disturbi cardiaci (dilatazione cardiaca, irregolarità dell'elettrocardiogramma, aritmia);
- debolezza e diminuzione del tono muscolare;
- crampi;
- rilassamento gastrico, atonia dell'intestino e della cistifellea con conseguente stitichezza;
- intensa stanchezza;
- alterazioni comportamentali: disattenzione, apprensione, sonnolenza;
- anoressia, nausea;
- alterazioni dell'equilibrio acido-base: disidratazione cellulare e formazione di edemi.

Ipokaliemia: approccio diagnostico

L'approccio diagnostico prevede:

- 1) Misura del K⁺ sierico
- 2) ECG
- 3) Quando il meccanismo non è clinicamente evidente, misura del K urinario nelle 24 ore e del Mg sierico.⁸
- 1) La diagnosi deve essere confermata con una ripetizione della determinazione del potassio sierico. Altri test di laboratorio includono la glicemia e la magnesemia, gli elettroliti urinari e l'emogasanalisi per la determinazione di alterazioni dell'equilibrio acido-base. Il metodo più accurato per valutare l'escrezione urinaria di potassio è una raccolta di potassio nelle urine delle 24 ore tenendo conto che i reni normali espellono non più di 15-30 mEq per L (da 15 a 30 mmol per L) di potassio al giorno in risposta all'ipopotassiemia. Un approccio più pratico è il calcolo del rapporto urina potassio-

creatinina da un campione di urina spot; un rapporto superiore a 1,5 mEq per mmol (13 mEq per g) è indicativo di aumentata perdita di potassio a livello renale.¹⁶ Se non si identifica alcuna causa, deve essere considerata la valutazione della funzionalità tiroidea e surrenale.

- 2) Un ECG deve essere eseguito su tutti i pazienti con ipopotassiemia. Gli effetti cardiaci dell'ipokaliemia sono solitamente di minima entità fino a che i livelli sierici di K sono inferiori a 3 mEq/L. In genere, la prima manifestazione ECGrafica dell'ipokaliemia è la ridotta ampiezza dell'onda T. L'ipokaliemia causa un sottoslivellamento del segmento ST, una depressione dell'onda T e un'elevazione dell'onda U. Con un'ipokaliemia marcata, l'onda T diventa progressivamente più piccola e l'onda U sempre più larga. Talora, un'onda T piatta o positiva, si fonde con un'onda U positiva, il che può essere confuso con un prolungamento del QT. Le aritmie associate a ipokaliemia includono bradicardia sinusale, tachicardia ventricolare o fibrillazione e torsione di punta. L'ipokaliemia può causare contrazioni premature ventricolari e atriali, tachiaritmie ventricolari e atriali e blocco atrioventricolare di II o III grado. Queste aritmie diventano progressivamente più gravi con l'aggravarsi dell'ipokaliemia; alla fine, può verificarsi la fibrillazione ventricolare. I pazienti con preesistenti cardiopatie significative e i pazienti in trattamento con digossina sono a rischio di anomalie della conduzione cardiaca come risultato di un'ipokaliemia anche lieve. Sebbene il rischio di variazioni dell'ECG e aritmie aumenti con la diminuzione della concentrazione di potassio nel siero, questi risultati non sono affidabili perché alcuni pazienti con ipopotassiemia grave non presentano cambiamenti di ECG. L'ipokaliemia deve essere sospettata in pazienti con alterazioni tipiche dell'ECG o che hanno sintomi muscolari e fattori di rischio e, successivamente, confermata dagli esami ematochimici.¹⁷
- 3) Per una diagnosi eziologica, la causa è in genere evidente all'anamnesi (soprattutto quella farmacologica); quando non lo è, ulteriori indagini sono necessarie.

Dopo aver escluso acidosi e altre cause di spostamento intracellulare di K (aumento dell'effetto β-adrenergico, iperinsulinemia), vanno misurati il K urinario delle 24 h e il Mg sierico. Nell'ipokaliemia, la escrezione di K è normalmente <15 mEq/L. Perdite extrarenali (gastrointestinali) o ridotto apporto alimentare di K vanno sospettate in caso di ipokaliemia cronica non altrimenti spiegata quando l'escrezione renale di K è <15 mEq/L. Un'escrezione >15 mEq/L suggerisce una causa renale per la perdita di K. Un'ipokaliemia inspiegata, associata a

escrezione renale di K aumentata e ad ipertensione, suggerisce un tumore secernente aldosterone o una sindrome di Liddle. Un'ipokaliemia inspiegata, associata a perdita renale di K e pressione arteriosa normale suggerisce una sindrome di Bartter o sindrome di Gitelman, ma ipomagnesiemia, vomito surrettizio ed abuso di diuretici e/o lassativi sono più frequenti e devono essere comunque presi in considerazione. L'identificazione e il trattamento dell'ipomagnesiemia concomitante sono anche importanti perché la deplezione del magnesio impedisce la ricostituzione del potassio e può esacerbare i disturbi del ritmo indotti dall'ipokaliemia.

In caso di ipokaliemia il ragionamento clinico, su cui si fonda la gestione razionale, deve procedere con la risposta sequenziale alle seguenti 3 domande:

1) Sono in una situazione di urgenza/emergenza?

Elementi da valutare

- Kp (potassio plasmatico) <2,5 mEq/L;
- Importanti manifestazioni cardiache o neuromuscolari;
- Fattori proaritmogeni: digitale, antiaritmici, QT lungo.

Risposte:

SI → inizio trattamento con KCl ev e passo a seconda domanda

NO → passo a seconda domanda

Ne deriva che il solo valore di Kp è poco indicativo nel determinare la gravità della situazione: per esempio un valore di Kp di 2,9 mEq/L in soggetto con tachicardia ventricolare che assume digitale è più grave di un valore di Kp di 2,3 mEq/L in soggetto asintomatico.

2) Qual è la causa probabile?

- Pseudoipokaliemia → ripeto esame
- Shift intracellulare → correggo la causa, tratto con KCl solo in emergenza/urgenza e con cautela (vedi dopo)
- Deplezione K → ripristino K_{tot} e correggo causa (vedi dopo)

3) Necessari ulteriori test per individuare causa?

- Ku 24 h (Kaliuria delle 24 ore): >15-30 mEq/die → perdita renale, <15 mEq/die → perdita extrarenale
- Ku/Creatinina >15 → perdita renale, < 15 → perdita extrarenale
- Clu: <10 mEq/L → perdita bassa, > 20 mEq/L → perdita alta
- TTKG (gradiente transtubulare di potassio): <2 → diuresi osmotica, > 4 → perdita renale

Ipokaliemia: trattamento

Occorre una valutazione iniziale con la ricerca di segnali o sintomi premonitori che giustifichino un trattamento urgente (Tabella 4).

L'obiettivo immediato del trattamento è la prevenzione di disturbi della conduzione cardiaca potenzialmente pericolosi per la vita e di disfunzioni neuromuscolari. Un ulteriore rifornimento può procedere più lentamente e l'attenzione può rivolgersi alla diagnosi e alla gestione del disturbo sottostante. I pazienti con una storia di scompenso cardiaco congestizio o infarto del miocardio devono mantenere una concentrazione sierica di potassio di almeno 4 mEq per L (4 mmoli per L), come da raccomandazioni derivanti dal parere di esperti.¹⁸

Un attento monitoraggio durante il trattamento è essenziale perché il supplemento di potassio è una causa comune di iperkaliemia nei pazienti ospedalizzati. Il rischio di iperkaliemia di rimbalzo è maggiore quando si tratta di ipopotassiemia redistributiva. Poiché la concentrazione di potassio sierico scende di circa 0,3 mEq per L (0,3 mmoli per L) per ogni 100 mEq (100 mmol) di riduzione del potassio corporeo totale, il deficit approssimativo di potassio può essere stimato in pazienti con perdite anormali e riduzione dell'assunzione. Ad esempio, un calo del potassio sierico da 3,8 a 2,9 mEq per L (da 3,8 a 2,9 mmoli per L) corrisponde approssimativamente a una riduzione di 300 mEq (300 mmoli) nel potassio totale del corpo. Potenziale aggiuntivo sarà richiesto se le perdite sono in corso.

L'ipomagnesiemia concomitante deve essere trattata contemporaneamente.

Per l'ipokaliemia associata all'uso di diuretico, può essere efficace l'interruzione del diuretico o la riduzione del suo dosaggio. Un'altra strategia, se diversamente indicato per trattare una condizione concomitante, è l'uso di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB), beta-bloccante o diuretico risparmiatore di potassio perché ciascuno di questi farmaci è associato ad un aumento del potassio sierico.

È opportuno aumentare il potassio nella dieta in pazienti con ipopotassiemia lieve, in particolare in quelli con una storia di ipertensione o cardiopatia. L'efficacia di un aumento del potassio nella dieta è limitata, tuttavia, poiché la maggior parte del potassio contenuto negli alimenti è accoppiato con fosfato, mentre la maggior parte dei casi di ipokaliemia comporta la riduzione del cloruro e risponde meglio al cloruro di potassio supplementare.

Poiché l'uso di potassio per via endovenosa aumenta il rischio di iperkaliemia e può causare dolore e flebite, il potassio per via endovenosa deve essere riservato a pazienti con ipopotassiemia grave, alterazioni dell'ECG ipokaliemiche o segni o sintomi fisici di ipopotassiemia o per coloro che non tollerano la forma orale. La correzione rapida è possibile con potassio orale; i risultati più rapidi sono probabilmente

raggiunti meglio combinando la somministrazione per via orale (ad es. da 20 a 40 mmol) e per via endovenosa.

Quando l'ipokaliemia è grave (p. es., con alterazioni all'ECG o sintomi gravi), non risponde alla terapia orale, si verifica in pazienti ospedalizzati che assumono digossina o che hanno malattie cardiache

severe o le perdite perdurano nel tempo, il K⁺ deve essere reintegrato per via endovenosa. Poiché le soluzioni di K⁺ possono irritare le vene periferiche, la concentrazione non deve superare i 40 mEq/L. La velocità di correzione dell'ipokaliemia è limitata a causa del ritardo con cui il K si sposta dallo spazio

Tabella 4. Modalità di trattamento dell'ipokaliemia.

Ripristino K_p tramite somministrazione di K

Correzione della causa, con priorità che dipende dalla gravità e dalla causa:

- a) IpoK da shift: priorità è correggere causa, ma in casi con pericolo presente o imminente bisogna somministrare K
- b) Deplezione di K: priorità è ripristinare K totale con somministrazione di K e correggendo la perdita

La difficoltà consiste nel trovare il giusto equilibrio fra un trattamento non sufficiente, con le relative conseguenze cardiologiche e neuromuscolari, e troppo aggressivo che fa incorrere nei seguenti effetti avversi:

- a) IperK: il più temuto per le ovvie conseguenze cardiologiche e neuromuscolari. Teniamo conto che dei seguenti 4 fattori:
 - IpoK da shift intracellulare: non vi deplezione di K, quindi terapia con K deve essere usata con cautela (meglio se riservata a condizioni LT presenti o imminenti)
 - Stima del deficit (vedi dopo)
 - Monitoraggio (vedi dopo)
 - Limite velocità: in genere 20 mEq/h. In casi critici (aritmie gravie, K_p <1,5 mEq/L) si può arrivare anche fino a 40 mEq/h (sono stati impiegati trattamenti fino a 100 mEq/h)
- b) Flebite: non superare limiti di velocità e diluizione (max 40-60 mEq/L). Per concentrazioni maggiori necessario accesso venoso centrale, a proposito del quale bisogna considerare:
 - Accesso femorale migliore di giugulare e succlavia per evitare carico di K a cuore destro
 - Considerare infusione attraverso due vene periferiche
- c) Sovraccarico volumico: può essere un limite nel trattamento infusivo per via periferica in soggetti a rischio: 20 mEq possono essere dati in 500 mL per via periferica e in 100 mL per via centrale

Elementi da considerare per il ripristino di K_{tot}

- 1) Aggressività del trattamento e stima del deficit: da cui derivano 3 informazioni chiave della terapia con K:
 - Come (os e/o IV)
 - Quanto
 - A che velocità
- 2) Monitoraggio: dipende dall'aggressività del trattamento. Basato su controllo K_p ed ECG

Aggressività del trattamento

- Dipende da K_p e quadro clinico
 - a) Ipokaliemia severa e/o gravemente sintomatica: obiettivo è ↑ K_p rapidamente fino a livello di sicurezza, poi più gradualmente fino alla normalità
 - b) Ipokaliemia moderata (K_p 2,5-2,9 mEq/L): bisogna ottenere risalita più o meno rapida in base a bilancio tra rischi e benefici. E' fondamentale considerare i fattori di rischio per aritmie (vedi risposta a prima domanda)
 - c) Ipokaliemia lieve (K_p 3-3,5 mEq/L): non vi è urgenza, obiettivo è ↑ K_p gradualmente fino a valori normali

Stima del deficit

- Come già visto, fra K_p e K totale esiste una relazione che possiamo impiegare per stimare deficit K (vedi schema sotto)
- Bisogna sempre considerare la presenza delle seguenti condizioni che incidono in maniera anche notevole sulla stima di K tot
 - a) Shift intracellulare: non esiste correlazione fra K_p e K totale
 - b) Meccanismo di perdita in atto: bisogna stimare le perdite in corso
 - c) Meccanismo cronico: si instaurano meccanismi di adattamento con K_p settato a valori inferiori, per cui la maggior parte di K somministrato viene escreta e il trattamento non ha grandi benefici (In pratica ipoKaliemia induce meccanismo di ritenzione K. Somministrando K, il K_p ↑, tale meccanismo funziona meno e ↑ le perdite). In tali circostanze è utile trattamento con diuretico risparmiatore di K.

Peso (kg)	70.0 K tot(mEq): 2100 3500		
	Deficit K		
K _p (mEq/L)	mEq (range)	% K tot	
3.0	105 175	5%	
2.5	210 350	10%	
2.0	315 525	15%	
1.5	420 700	20%	
1.0	525 875	25%	

Continua nella pagina seguente

extracellulare all'interno delle cellule. La normale velocità di infusione non deve superare i 10 mEq/h.

Nelle aritmie indotte dall'ipokaliemia, il KCl endovena deve essere somministrato più rapidamente, in genere attraverso una vena centrale oppure utilizzando più vene periferiche contemporaneamente. L'infusione di 40 mEq KCl/h può essere intrapresa, ma soltanto sotto monitoraggio cardiaco continuo e con determinazione del K^+ sierico ogni ora. Le soluzioni glucosate vanno evitate, perché l'aumento della concentrazione sierica di insulina può causare un transitorio peggioramento dell'ipokaliemia.

Anche in caso di grave deficit di K, raramente è necessario somministrare >100-120 mEq di K nelle 24 ore, a meno che le perdite persistano. Nel deficit di K con alta concentrazione sierica di K^+ , come nella chetoacidosi diabetica, l'infusione di K^+ endovena va

posticipata fino a quando il K sierico non comincia a scendere. Quando l'ipokaliemia si associa all'ipomagnesiemia, entrambi i deficit devono essere corretti per fermare la perdita renale di K^+ .

Quando si usa il potassio per via endovenosa, la somministrazione standard è da 20 a 40 mmol di potassio in 1 L di soluzione salina normale. La correzione di solito non deve superare i 20 mmol all'ora, sebbene tassi più elevati utilizzando cateteri venosi centrali abbiano avuto successo in situazioni di emergenza.¹⁹ Il monitoraggio cardiaco continuo è indicato se la velocità supera i 10 mmol all'ora. Il potassio non deve essere somministrato in soluzioni contenenti destrosio poiché la secrezione di insulina stimolata dal destrosio può esacerbare l'ipotassiemia.²⁰⁻²⁵

Il Ministero della Salute tramite l'Ufficio Qualità

Tabella 4. Segue dalla pagina precedente

Monitoraggio

Kp: in caso di terapia aggressiva necessario ogni 2-4 ore. Inoltre considerare che dopo infusione di KCl, Kp raggiunge il picco a fine infusione e ↓ nelle successive 2-3 ore fino al punto di equilibrio (perdendo circa il 50% dell'aumento). In caso di terapia aggressiva è quindi utile valutare Kp al termine dell'infusione: se ipoK ancora severa occorre somministrare altro K, se Kp in range accettabile bisogna valutare dopo 2-3 ore per ulteriori supplementi

ECG: indicato in caso di:

- Aritmie
- QT lungo
- Tossicità digitale
- IMA
- Rischio iperkaliemia rebound (ipokaliemia da shift intracellulare, velocità di infusione >10 mEq/h)

Ipokaliemia lieve

- Come/quanto/a che velocità:
 - a) Formulazioni orale (KCl): in genere 10-20 mEq 2-4 volte al giorno. Considerare:
 - K-citrato in caso di acidosi metabolica, KPO occasionalmente in contesti associati a ipofosfatemia
 - Gastrolesivo anche se relativamente non comune. Quindi da somministrare a stomaco pieno e considerare altri fattori di rischio
 - b) KSD: molto utili in forme croniche K-wasting
- Monitoraggio: in genere quotidiano. Eventualmente si può misurare Kp dopo picco (1-3 ore per KCl effervescente, 4-5 ore per KCl retard)

Ipokaliemia moderata

- Come: orale o ev+orale. KCl ev non deve essere diluito in soluzioni glucosate per rischio di ipoK da shift
- Quanto e che velocità: il deficit da ripianare per passare da Kp 2,5 mEq/L a 3 mEq/L è circa 175 mEq/L che corrisponde alla dose ragionevole che può essere somministrata in 24 h (80 mEq in 2 L ev + 80 mEq/os). La velocità dipende dalla necessità di urgenza nella correzione
- Monitoraggio: considerando un'infusione di 1 L KCl 40 mEq/L in 4 ore + 20 mEq KCl retard, è ragionevole fare il primo controllo appena finita l'infusione. Monitoraggio ECG se indicato

Ipokaliemia severa o sintomatica

- Come: ev
- Quanto: in base a deficit stimato
- A che velocità: fino a 20 mEq/h (ma anche fino a 40 in casi critici) fino a range di sicurezza
- Monitoraggio:
 - Kp: ogni 2-4 ore
 - ECG: continuo
- In genere vi è buona risposta ai seguenti dosaggi
 - Non diabetici e funzione renale buona: K 0,6 mEq/kg in NaCl 0,9% in 1-2 ore
 - Compromissione renale di qualsiasi grado: 0,3 mEq/kg
 - Diabetici non trattati per DKA o iperglicemia: non oltre 0,2 mEq/kg
 - Diabetici non trattati per DKA o iperglicemia e compromissione renale: non oltre 0,1 mEq/kg

IpoK e DKA

- Rappresenta sempre una situazione di deficit K tot. Considerare sempre i seguenti punti:
 - Iniziare K ev per Kp <4,5 mEq/L, meglio se diluito in NS 45%
 - Non iniziare trattamento insulinico per Kp <3,3 mEq/L
 - In caso di ipoK necessario trattamento aggressivo (20-30 mEq/h)
 - Monitoraggio frequente

delle attività e dei servizi della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema, ha sviluppato un sistema di allerta per quelle condizioni cliniche ad elevato rischio di errore, con l'obiettivo di:

- Mettere in guardia gli operatori sanitari riguardo alcune procedure potenzialmente pericolose;
- Fornire strumenti efficaci per mettere in atto azioni che siano in grado di ridurre i rischi;
- Promuovere l'assunzione di responsabilità da parte degli operatori per favorire il cambiamento di sistema.

La Raccomandazione Ministeriale (n. 1, Marzo 2008 - Raccomandazione sul corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di cloruro di potassio - KCL - ed altre soluzioni concentrate contenenti potassio) ha lo scopo di offrire agli operatori sanitari informazioni su condizioni particolarmente pericolose, che possono causare gravi e fatali conseguenze ai pazienti. Esse si propongono di aumentare la consapevolezza del potenziale pericolo di alcuni eventi, indicando le azioni da intraprendere per ridurre gli errori.

La somministrazione endovenosa di cloruro di potassio - KCL - è oggetto di questa Raccomandazione. La somministrazione di KCL è stata implicata in alcuni episodi di decessi nel nostro paese, come in molti altri paesi. Numerosi ospedali hanno, pertanto, attivato procedure per rimuovere questa sostanza dai reparti non impegnati in attività critiche.

L'esperienza e la letteratura internazionale riconoscono che l'inappropriato utilizzo di soluzioni concentrate di potassio (K) per uso endovenoso (ev) comporta un grave rischio per il paziente ed è una delle principali cause di incidenti mortali nelle Unità Operative ospedaliere.

Gli errori che più frequentemente si associano all'uso improprio di KCl sono lo scambio di fiala, la mancata diluizione, la non corretta preparazione del prodotto da infondere e l'errata identificazione del paziente. L'efficace implementazione della presente raccomandazione prevede l'attivo interessamento dell'intero contesto organizzativo e pertanto essa si rivolge alla direzione aziendale, alla direzione sanitaria, a medici, farmacisti ed infermieri. Analoghe raccomandazioni sono state elaborate in altri paesi, quali Inghilterra, Stati Uniti, Canada e Australia e la loro adozione si è dimostrata efficace nel ridurre drasticamente il numero degli incidenti mortali dovuti all'uso improprio delle soluzioni concentrate di K.²⁴

L'ipokaliemia non urgente viene trattata con 40-100 mmol di potassio orale al giorno per giorni o settimane. Per la prevenzione dell'ipopotassiemia in pazienti con perdite persistenti, come nel caso della terapia diuretica in atto o dell'iperaldosteronismo, solitamente sono sufficienti 20 mmol al giorno.

Sono disponibili molti integratori orali di K.

Poiché singole dosi elevate possono causare irritazione gastrointestinale e raramente sanguinamento, deficit di K sono solitamente corretti con dosi frazionate. Il KCl liquido somministrato per via orale eleva le concentrazioni entro 1 o 2 ore ma ha un sapore amaro ed è particolarmente mal tollerato in dosi >25-50 mEq. Formulazioni di KCl rivestite di cera sono sicure e meglio tollerate. I sanguinamenti gastrointestinali sono ancora meno frequenti con le preparazioni di KCl microincapsulato. Molte di queste preparazioni contengono tra gli 8 e i 10 mEq/capsula. Poiché una diminuzione del K sierico di 1 mEq/L correla con un deficit di circa 200-400 mEq di K totale corporeo, il deficit totale può essere stimato e sostituito durante molti giorni con 20-80 mEq/die.

Ipokaliemia: prevenzione

Nella maggior parte dei pazienti che ricevono diuretici non è necessaria la reintegrazione sistematica del potassio. Tuttavia, il K⁺ sierico deve essere monitorato durante l'uso di diuretici quando il rischio di ipokaliemia o delle sue complicanze è elevato. Il rischio è elevato in:

- Pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra
- Pazienti che assumono digossina
- Pazienti con diabete (in cui la concentrazione di insulina può variare)
- Pazienti con asma che assumono β₂-agonisti

Il triamterene 100 mg PO 1 volta/die o lo spironolattone 25 mg PO qid non aumentano l'escrezione di K⁺ e possono essere utili nei pazienti che diventano ipokaliemici ma che devono assumere diuretici. Se si sviluppa un'ipokaliemia è indicata la supplementazione di K, solitamente con KCl per via orale.

Raccomandazioni chiave

Le raccomandazioni chiave secondo Viera sono:^{8,9}

- I pazienti con una storia di insufficienza cardiaca congestizia o infarto del miocardio devono mantenere una concentrazione sierica di potassio di almeno 4 mEq per L (4 mmol per L). *Grado di evidenza C*
- Il potassio per via endovenosa deve essere riservato a pazienti con ipopotassiemia grave (potassio sierico <2,5 mEq per L [2,5 mmol per L]), alterazioni ECGrafiche o segni o sintomi di ipopotassiemia o per coloro che non sono in grado di tollerare la forma orale. *Grado di evidenza C*
- Intervento tempestivo e possibile monitoraggio dell'ECG sono indicati per i pazienti con ipopotassiemia grave (potassio sierico <2,5 mEq per L), modifiche all'ECG, segni o sintomi fisici, cardiopatie. *Grado di evidenza C*

Punti chiave

- *L'ipokaliemia può essere causata da un ridotto introito di K o dallo spostamento del potassio extracellulare all'interno delle cellule, ma è solitamente secondaria a perdite eccessive di K con le urine o dal tratto gastrointestinale.*
- *I segni clinici includono debolezza muscolare, crampi, fascicolazioni, ileo paralitico, e quando l'ipokaliemia è grave, ipoventilazione e ipotensione.*
- *Alterazioni elettrocardiografiche si verificano in genere quando il K sierico è <3 mEq/L, e comprendono sottoslivellamento del segmento ST, diminuzione dell'onda T e ampliamento dell'onda U. Con un'ipokaliemia marcata, l'onda T diventa progressivamente più piccola e l'onda U sempre più larga.*
- *L'ipokaliemia può causare contrazioni premature ventricolari e atriali, tachiaritmie ventricolari e atriali e blocco atrioventricolare di 2° o 3° grado; può verificarsi fibrillazione ventricolare.*
- *Somministrare K per via orale, somministrando da 20 a 80 mEq/die a meno che i pazienti non abbiano alterazioni elettrocardiografiche o sintomi gravi.*
- *Per un'aritmia ipokaliemica, somministrare KCl ev attraverso una vena centrale ad un massimo di 40 mEq/h, e solo con monitoraggio cardiaco continuo; l'infusione ev di routine deve essere non più di 10 mEq/h.*

Bibliografia

1. WebElements: The periodic table on the WWW [www.webelements.com] consultazione on line 20 giugno 2018.
2. Daly K, Farrington E. Hypokalemia and hyperkalemia in infants and children: pathophysiology and treatment. *J Pediatr Health Care* 2013;27(6):486-96.
3. Nyirenda MJ, Tang JL, Padfield PL, et al. Hyperkalaemia. *BMJ* 2009; 23;339:b4114.
4. Baumgartner T, Bailey L, Caudill M, et al. T.G. Baumgartner (Ed.) Clinical guide to parenteral micronutrition (3rd ed.). Fujisawa USA Inc, Deerfield, IL; 1997.
5. Gennari F. Disorders of potassium homeostasis hypokalemia and hyperkalemia. *Critical Care Clinics* 2002;18:273-288.
6. Schaefer T, Wolford R. Disorders of potassium. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2005;23:723-747.
7. Elliott TL. Electrolytes: Potassium Disorders. *FP Essent* 2017;459:21-28.
8. Viera AJ, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2015; 15;92(6):487-495.
9. Viera AJ, Wouk N. Metabolic Disorders and Critically Ill Patients: From Pathophysiology to Treatment. Carole IchaiHervé Quintard Jean-Christophe Orban. Springer, dicembre 2017.
10. Lewis JL. Manuale MSD. consultazione on line 20 giugno 2018.
11. <http://www.uptodate.com/contents/low-potassium-diet-beyond-the-basics>. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 - 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. December 2015. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/consultazione> on line 20 giugno 2018.
12. Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/HTML/D7_Fluid.htm consultazione on line 20 giugno 2018.
13. Swales JD. Consensus in Clinical Nutrition. Richard V. Heatley, J. Hilary Green, Monty S. Losowsky. Cambridge University Press, 1991.
14. Report from the commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union. Commission of the European Communities, 1993. Consultazione on line 20 giugno 2018.
15. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):40-45.
16. Kamel KS, Ethier JH, Richardson RM, et al. Urine electrolytes and osmolality: when and how to use them. *Am J Nephrol*. 1990;10(2):89-102.
17. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, et al. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med* 2004;27(2):153-60.
18. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):155-161.
19. Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron*. 2002;92(suppl 1):28-32.
20. Cohen M. Important Error Prevention Advisory. *Hospital Pharmacy* 1997;32:489-491.
21. National Patient Safety Agency. 2002. Patient Safety Alert. www.npsa.nhs.uk/alerts/allAlertsView.asp
22. JCAHO. 1998. Sentinel Event Alert. Accessed: 03/07/03 www.jcaho.org
23. Hyland S. Medication safety 2002, *CJHP* 55 (4) 278-280.
24. www.salute.gov.it/portale/documentazione data consultazione on line 20/06/2018.
25. Weiner ID, Wingo CS. Hypokalemia-consequences, causes, and correction. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8 (7):1179-1188.

Approccio diagnostico e strumentale alle iperpotassiemie

Maurizia Gambacorta

Medicina Interna, Ospedale Media Valle del Tevere, Todi (PG), Italia

Introduzione

Si parla di iperkaliemia in presenza di potassiemia $>5,0$ mmol/L viene classificata in: i) *lieve*: potassio tra 5,0 e 5,9 mmol/L; ii) *moderata*: potassio tra 6,0 e 6,4 mmol/L; iii) *severa*: potassio $>6,5$ mmol/L.

La prevalenza dell'iperpotassiemia nei pazienti ospedalizzati è di circa 1 su 10 ed essa rappresenta un problema potenzialmente fatale.¹

Sono due i meccanismi che regolano i livelli di potassio in risposta alle variazioni di introito dello stesso potassio:

- il potassio ingerito entra rapidamente nella circolazione portale, stimolando il rilascio di insulina da parte del pancreas. L'insulina favorisce il trasporto del potassio dallo spazio extracellulare a quello intracellulare attraverso la adenosina trifosfato sodio-potassio.
- l'aumento del potassio circolante induce il rilascio di renina da parte delle cellule renali iuxtaglomerulari. Questo stimola l'attivazione epatica dell'angiotensina I che a livello polmonare viene convertita in angiotensina II, responsabile a sua volta della secrezione di aldosterone. Elevati livelli di aldosterone stimolano la escrezione di potassio a livello dei dotti collettori della corticale renale.²

Cause di iperkaliemia

Di fronte ad un paziente con iperkaliemia la prima causa da escludere è l'iperkaliemia spuria. Se l'aumento di potassio è reale i possibili meccanismi

da prendere in considerazione sono i seguenti: i) effetto dei farmaci; ii) alterata distribuzione del potassio tra lo spazio extracellulare e quello intracellulare; iii) alterata escrezione renale.

E' importante tenere presente che spesso sono presenti tutti e 3 i meccanismi.²

Pseudoiperkaliemia

La causa più frequente di pseudoiperkaliemia è rappresentata dall'emolisi dei globuli rossi che può avvenire durante il prelievo. Altre cause sono rappresentate dalla leucocitosi e/o piastrinosi, oltre che sindromi genetiche rare, come la pseudoiperkaliemia familiare e la sferocitosi ereditaria.²

Iperkaliemia causata da una ridotta escrezione di potassio

L'effettiva escrezione di potassio dipende dai livelli di aldosterone e da un flusso adeguato di liquidi e sodio a livello del nefrone. Quando questi meccanismi sono alterati a causa dell'insufficienza renale, dell'ipoperfusione renale (deplezione di volume, scompenso cardiaco congestizio) o dell'ipoadosteronismo si pongono le condizioni per lo sviluppo di iperkaliemia.

L'ipoadosteronismo iporeninamico, una sindrome associata all'acidosi tubulare renale tipo IV, può essere responsabile del meccanismo alla base dell'iperkaliemia nei pazienti con insufficienza renale moderata, in particolare nei pazienti con nefropatia diabetica. In questi pazienti l'ipoadosteronismo iporeninamico può indurre lo sviluppo di una iperkaliemia acuta in risposta a farmaci o a stress.²

Iperkaliemia da farmaci

Numerosi sono i farmaci che possono interferire con il metabolismo del potassio causando un incremento dei suoi valori ematici.³ Tra i farmaci maggiormente coinvolti in questo meccanismo troviamo gli ACE-I e i bloccanti dei recettori dell'angiotensina, insieme allo spironolattone.

I FANS riducono la secrezione di renina, causando così una ridotta escrezione di potassio. In pazienti diabetici o con insufficienza renale cronica questo

Corrispondente: Maurizia Gambacorta, Medicina Interna, Ospedale Media Valle del Tevere, Todi (PG), Italia.
E-mail: mauriziagambacorta@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Gambacorta, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):82-84

meccanismo può determinare una iperkaliemia potenzialmente fatale: per questo motivo i FANS devono essere somministrati con molta cautela in questi pazienti.^{2,4}

Insufficienza surrenalica

E' una condizione che va considerata in tutti i pazienti con iperkaliemia. Il sospetto clinico aumenta in presenza di ipersodiemia e debolezza muscolare.²

Cause congenite di iperkaliemia

Anomalie congenite nella sintesi dell'aldosterone possono causare livelli elevati di potassio ed eccessiva perdita di sodio. Nelle forme gravi questo determina una importante alterazione elettrolitica nel neonato, che, se non prontamente corretta, porta rapidamente all'exitus. Se questi bambini sopravvivono all'infanzia, il disordine tende a diventare meno grave man mano che la loro età aumenta.

Nello pseudoipoadosteronismo si ha una resistenza congenita all'azione dell'aldosterone a livello renale; la forma autosomica recessiva è la più grave e può causare la morte del neonato in pochi giorni, se non trattata in maniera aggressiva.²

Diagnosi

L'approccio diagnostico al paziente con iperkaliemia deve prevedere una attenta anamnesi, compresa l'anamnesi farmacologica, ed un accurato esame obiettivo.

Segni e sintomi di iperkaliemia

L'iperkaliemia moderata e quella grave si possono presentare con complicanze potenzialmente letali, in quanto i sintomi che precedono l'arresto cardiaco possono a volte essere abbastanza sfumati o aspecifici e non essere riconosciuti.

Le alterazioni elettrocardiografiche che precedono le aritmie più gravi sono rappresentate da: onde T appuntite, allungamento dell'intervallo PR, appiattimento dell'onda P, slargamento del complesso QRS, fusione del complesso QRS con l'onda T che dà luogo ad un'onda sinusoidale. Man mano che l'iperkaliemia diventa più grave si assiste alla comparsa di vari blocchi atrioventricolari, dal BAV 1° grado, alla dissociazione atrio-ventricolare, fino al blocco atrio ventricolare completo, per poi dare luogo ad aritmie gravi quali la tachicardia ventricolare parossistica, fibrillazione ventricolare, bradicardia e asistolia.

I segni e sintomi non cardiaci includono alterazioni dello stato mentale, confusione, crampi muscolari e debolezza muscolare, ipotonia muscolare, dispnea, parestesie, paralisi flaccida, tetania.

Gli esami di laboratorio devono essere indirizzati ad individuare la causa dell'iperkaliemia, sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, con particolare attenzione alla determinazione della funzionalità renale. Il dosaggio urinario di potassio, creatinina e osmolarità può essere utile per calcolare la frazione di potassio escreto e il gradiente transtubulare del potassio. Il gradiente di potassio transtubulare misura la capacità renale di escrezione del potassio; i valori normali vanno da 8 a 9, valori inferiori a 5 in presenza di iperkaliemia plasmatica suggeriscono una inappropriata risposta renale alla iperkaliemia, mentre valori molto bassi suggeriscono una condizione di iperaldosteronismo.

L'ipoadosteronismo iporeninamico deve essere considerato nei pazienti con diabete mellito ed iperkaliemia, che generalmente hanno bassi livelli di aldosterone. Un criterio *ex adiuvantibus* può essere rappresentato dalla risposta allo steroide: in presenza di un ipoadosteronismo iporeninamico il valore di potassio si normalizzerà in uno-due giorni.

Management

Le condizioni in cui si configura la necessità di un trattamento urgente dell'iperkaliemia sono le seguenti: i) incremento rapido del potassio sierico; ii) insufficienza renale; iii) presenza di acidosi.

Nonostante non ci siano studi al riguardo si ritiene che livelli di potassio maggiori di 6 mmol/L siano clinicamente significativi.

Le alterazioni elettrocardiografiche possono predire una aritmia fatale, ma l'iperkaliemia può essere fatale anche in assenza di segni elettrocardiografici e circa la metà dei pazienti con livelli di potassio superiori a 6 mmol/L hanno un ECG normale.

Non abbiamo a disposizione dati certi sul corretto setting da utilizzare per il trattamento dell'iperkaliemia. In generale si ritiene che nei casi di incremento rapido del potassio sia necessaria l'ospedalizzazione, mentre i casi in cui l'incremento di potassio si è verificato nell'arco di settimane si possano gestire in regime ambulatoriale.

Trattamento acuto

Il trattamento in urgenza si basa su due meccanismi: i) la stabilizzazione della membrana miocardica per prevenire le aritmie; ii) shift del potassio dal torrente circolatorio nelle cellule

Una volta che il livello di potassio è stato ridotto a livelli di sicurezza si procede con interventi mirati alla riduzione del potassio totale corporeo.

Il calcio endovena ha lo scopo di stabilizzare il miocardio, in quanto abbassa il potenziale soglia, contrastando così l'effetto tossico dell'iperkaliemia. Il

calcio non ha alcun effetto sui livelli plasmatici di potassio. Il suo effetto in termini di alterazioni elettrocardiografiche è visibile dopo 2-3 minuti. Deve essere utilizzato con cautela nei pazienti in terapia con digossina in quanto può peggiorare la tossicità digitalica a livello miocardico. In questi pazienti è possibile utilizzare una infusione lenta di calcio (20-30 minuti), oppure utilizzare il magnesio.

Lo shift del potassio viene effettuato grazie all'insulina o i beta-2 agonisti; il dosaggio usuale di insulina è di 10 UI da infondere endovena insieme a 25 g di glucosio ev per contrastare gli effetti ipoglicemici.

I beta 2 agonisti inalatori hanno un rapido inizio di azione ed avendo una azione additiva rispetto a quella dell'insulina possono essere utilizzati contemporaneamente ad essa. Il salbutamolo nebulizzato si utilizza al dosaggio di 10-20 mg, in Europa è anche approvato il loro utilizzo ev.

Riduzione dei livelli di potassio totale corporeo

I trattamenti finora esaminati non hanno alcun effetto sulla quantità totale di potassio corporeo; il potassio può essere eliminato attraverso l'escrezione renale, l'eliminazione gastroenterica o la dialisi.

L'eliminazione gastroenterica si ottiene con l'utilizzo di sodio polistirensolfonato (Kayexelate), che lega il potassio nel colon in scambio con il sodio. Può essere somministrato per os o per via rettale. Sotto forma di clistere la sua azione è più rapida, invece per via orale impiega dalle 4 alle 6 ore, perché è necessario che la resina arrivi a livello del colon per avere effetto. Il Kayexelate viene spesso somministrato insieme al sorbitolo per evitare che la costipazione allunghi i tempi di azione.

L'escrezione a livello renale può essere aumentata con l'utilizzo dei diuretici, in particolare quelli dell'ansa. I pazienti con insufficienza renale possono essere relativamente resistenti all'azione dei diuretici. Nei pazienti con deplezione di volume il

diuretico va somministrato insieme all'infusione di soluzione salina. L'emodialisi rappresenta il trattamento di ultima scelta per i pazienti affetti da iperkaliemia.

Trattamento a lungo termine

Questi trattamenti devono essere scelti con cura tenendo conto delle cause che hanno determinato l'iperkaliemia.

Il paziente va indirizzato verso un regime dietetico a basso contenuto di potassio e vanno sospesi, se possibile, i trattamenti farmacologici responsabili della disionia. Nei pazienti con ipoaldosteronismo iporeninamico è necessario l'uso di diuretici dell'ansa e steroidi (fludrocortisone 0,1 mg/die).

L'iperkaliemia causata da ACE-I e bloccanti dei recettori dell'angiotensina nei pazienti con insufficienza renale cronica e acidosi metabolica può essere responsiva alla supplementazione di sodio bicarbonato, al dosaggio di 25-50 mEq al giorno, associati all'uso di diuretici per limitare il rischio di ritenzione idrica.^{2,5}

Bibliografia

1. 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;158:917-24.
2. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF Jr. Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2006;73:283-90.
3. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol* 2011;26:377-84
4. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther* 2012;30:e156-66.
5. Khanna A, White WB. The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Am J Med.* 2009;122:215-21.

Ipocalcemia: condizione comune a diverse patologie

Andrea Montagnani,¹ Mario Alessandri,² Marta Migliorini³

¹UOC Medicina Interna, Ospedale Petruccioli di Pitigliano (GR); ²Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, AOU Senese, Università degli Studi di Siena; ³Unità di Medicina e Cardiologia Geriatrica, AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze, Italia

L'ipocalcemia è una comune alterazione dei livelli plasmatici di calcio, che può manifestarsi clinicamente con una varietà di condizioni: dalla completa asintomaticità a quadri estremamente acuti e severi pericolosi per la vita.¹

Il calcio sierico è rigidamente mantenuto nell'ambito di un range ristretto (2,1-2,6 mmol/L) da tre ormoni che regolano il metabolismo fosfo-calcico: il paratormone (PTH), la vitamina D e la calcitonina. La loro azione a livello intestinale, renale e a livello scheletrico determina un equilibrio del prodotto fosfocalcico.²

Il PTH risulta essere il principale responsabile del mantenimento dei livelli extracellulari di calcio entro i limiti fisiologici, agendo direttamente a livello dell'osso e del rene ed indirettamente a livello intestinale, tramite il metabolita attivo della vitamina D, l'1,25(OH)₂-D, di cui regola la sintesi epatica e renale. Il PTH è esclusivamente prodotto dalle ghiandole paratiroidi e la sua secrezione è controllata dalla concentrazione extracellulare di calcio ionizzato ed il suo legame con specifici recettori di membrana (recettori sensori del calcio-CaSR), appartenenti alla famiglia dei recettori accoppiati a proteina G.

L'azione del PTH, mediata dal legame al recettore specifico, PTH-R, appartenente alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine Gs, determina a livello del tubulo renale distale un riassorbimento di calcio e magnesio associata ad un'escrezione di fosfato.

Il PTH influenza il rimodellamento osseo agendo in modo diretto sugli osteoblasti, che a loro volta stimolano l'attività degli osteoclasti inducendo una pre-

valenza dei processi riassorbitivi e quindi una mobilitazione di calcio e fosfato dalla riserva scheletrica.

La vitamina D può essere prodotta nel tessuto cutaneo per irradiazione ultravioletta del 7-deidro-colesterolo (vitamina D₃/colecalciferolo) o può essere assunta con la dieta sotto forma di vitamina D₂ o ergocalciferolo, di origine vegetale. Nell'organismo l'attivazione della vitamina D avviene attraverso due successive idrossilazioni: una prima a livello epatico ed una seconda a livello renale, mediata dall'1 α -idrossilasi, enzima strettamente regolato dal PTH. La sequenza di idrossilazioni porta al calcitriolo, metabolita biologicamente attivo che determina un aumento dell'assorbimento intestinale e renale di calcio.

La calcitonina è un ormone ipocalcemizzante prodotto dalle cellule C parafollicolari della tiroide; il suo ruolo fisiologico nell'uomo, oltre a non essere ancora del tutto chiarito, non è altrettanto determinante rispetto ai precedenti ormoni, in quanto il variare dei suoi livelli plasmatici inducono variazioni scarsamente significative del metabolismo minerale.^{3,4}

Nel plasma il calcio è approssimativamente legato per il 50% all'albumina, una piccola parte si ritrova in forma complessa mentre il rimanente 45% è in forma ionizzata, che è poi la forma biologicamente attiva.² Il valore di calcemia deve essere corretto, pertanto, per i livelli di albumina prima di fare qualsiasi considerazione relativa a condizioni di ipocalcemia. Essendo il livello di calcemia strettamente controllato da PTH e vitamina D, l'ipocalcemia sarà prevalentemente conseguenza di inadeguata produzione e/o attivazione di vitamina D oppure condizioni di ipoparatiroidismo.^{1,5} D'altro canto l'ipocalcemia può essere determinata da numerosi farmaci come i bifosfonati, cisplatino, anti-convulsivanti, aminoglicosidi, diuretici e gli inibitori della pompa protonica. Infine, bisogna tener presente che molte altre cause possono sottostare ad una riduzione dei livelli sierici di calcio (Tabella 1).^{1,2,6,7}

Eziologia e patogenesi

Esistono numerose condizioni che possono portare ad una riduzione della concentrazione di calcio ioniz-

Corrispondente: Andrea Montagnani, UOC Medicina Interna, Ospedale Petruccioli di Pitigliano (GR), Italia.
E-mail: montagnaniand@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Montagnani et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):85-94

zato. Prevalentemente nella classificazione si fa riferimento al ruolo eziopatogenetico svolto dal PTH e vitamina D oppure alla presenza di altri fattori endogeni o esogeni in grado di perturbare la fisiologia del metabolismo fosfo-calcico (Tabella 2).

Ipocalcemia da inadeguata produzione di PTH o vitamina D

Ipoparatiroidismo

L'ipoparatiroidismo (IpoPTH) è una condizione rara caratterizzata da ipocalcemia, iperfosfatemia e bassi livelli di PTH circolante. Può essere una condizione ereditaria o acquisita ed entrambe condividono i sintomi anche se la condizione ereditaria mostra di solito un'insorgenza più graduale.⁸

La condizione acquisita è la più frequente ed è le-

gata più frequente all'asportazione chirurgica delle paratiroidi o al loro danneggiamento in corso di tiroidectomia.^{3,4} La forma ereditaria, meno frequente, risulta da una mutazione del gene specifico per i recettori sensibili al calcio (CaSR) [*ipocalcemia autosomica dominante*], che viene trasmessa con modalità autosomica dominante e rende questi recettori inappropriatamente attivi inducendo una soppressione del PTH anche in presenza di bassi livelli plasmatici di Ca⁺⁺. Si associa a marcata ipercalcemia, per attivazione costitutiva dei CaSR a livello renale, che può complicarsi con nefrocalcosi ed insufficienza renale. L'eventuale trattamento con calcio e vitamina D peggiora la situazione determinando un ulteriore incremento dell'escrezione urinaria di calcio e quindi delle conseguenze renali.

L'IpoPTH può avere, inoltre, una genesi autoimmune, per la presenza di anticorpi attivanti i CaSR

Tabella 1. Cause di ipocalcemia.

Deficit o resistenza alla vitamina D
Ipoparatiroidismo post-paratiroidectomia
Ipoparatiroidismo associato a patologie autoimmunitarie o a cause genetiche
Patologie renali o insufficienza renale terminale
Pseudoipoparatiroidismo o pseudopseudoipoparatiroidismo
Infiltrazione metastatica o da metalli pesanti delle ghiandole paratiroidi M
Ipomagnesemia o Ipermagnesemia
Metastasi sclerosanti
Sindrome <i>Hungry bone</i> in fase postparatiroidectomia
Infusione del fosfato o citrato con emotrasfusioni
Patologie critiche
Farmaci
Sindrome di Fanconi
Irradiazione delle paratiroidi

Tabella 2. Classificazione eziopatogenetica dell'ipocalcemia.

Inadeguata produzione di PTH
Resistenza periferica al PTH
Inadeguata produzione di vitamina D
Resistenza periferica vitamina D
Ipoalbuminemia
Ipomagnesemia
Iperfosfatemia
Indotta da farmaci
Indotta da interventi chirurgici
Patologie renali, epatiche e pancreatiche

a livello paratiroideo e renale o di anticorpi diretti contro le ghiandole paratiroidi in forma isolata o nel contesto della sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 (APS1). Alcune sindromi genetiche possono, infine, associarsi ad ipoparatiroidismo, come la sindrome di DiGeorge nella quale per anomalo sviluppo della terza e quarta tasca branchiale non abbiamo lo sviluppo delle ghiandole paratiroidi.⁹⁻¹²

Ipocalcemia da resistenza periferica al PTH

Pseudoipoparatiroidismo e pseudopseudoipoparatiroidismo

Quando il PTH è incapace di indurre un'appropriate risposta biologica nei tessuti target si parla di resistenza al PTH o di pseudoipoparatiroidismo. Tale condizione si caratterizza per presenza di ipocalcemia, iperfosfatemica e, a differenza dell'ipoparatiroidismo vero, di elevati livelli di PTH circolante. Lo *pseudipoparatiroidismo tipo Ia* è la variante più frequentemente riconosciuta di pseudoipoparatiroidismo e si manifesta con una serie di segni e sintomi che configurano la osteodistrofia ereditaria di Albright (AHO), determinata da una mutazione eterozigote del gene *gnas* che codifica per la proteina Gs associata al recettore per il PTH. Questo determina un'alterazione nella trasduzione del segnale post-recettoriale del PTH e di altri ormoni peptidici che utilizzano l'cAMP come secondo messaggero (e.g. TSH, gonadotropine). Pertanto, il quadro clinico della AHO è caratterizzato, oltre che dall'ipoparatiroidismo, da altri difetti endocrini, bassa statura, brachidattilia, calcificazioni sottocutanee e ritardo mentale. Nei soggetti con *pseudoipoparatiroidismo tipo Ib* la sequenza genica codificante la proteina Gs associata a recettore per il PTH è normale, ma vi è un difetto di trascrizione in alcuni tessuti conseguente ad alterazioni nel processo di metilazione. La resistenza ormonale è quindi limitata al PTH ed al TSH, con caratteristiche fenotipiche meno evidenti rispetto alla AHO. Nello *pseudoipoparatiroidismo tipo Ic*, infine, i pazienti presentano caratteristiche della AHO e resistenza a diversi ormoni in assenza di difetti a carico delle proteine Gs. Lo *pseudoipoparatiroidismo tipo II* è caratterizzato da un regolare funzionamento del complesso recettore del PTH-adenilato ciclasi, suggerendo un difetto di risposta intracellulare del messaggio trasportato dal cAMP.^{4,13} Esiste la possibilità di osservare pazienti con le caratteristiche tipiche della sindrome osteodistrofica ereditaria malgrado i normali livelli di calcemia e la normale responsività dell'AMPc urinario al PTH esogeno. In questi casi la diagnosi è di *pseudopseudoipoparatiroidismo*.

Ipocalcemia da inadeguata produzione di vitamina D

Deficit o inefficacia della vitamina D

La carenza di vitamina D è una condizione molto comune.^{14,15} Uno scarso intake alimentare, la presenza di

insufficienza renale cronica o una ridotta esposizione a raggi solari possono determinare ridotti livelli di vitamina D. La sua prevalenza è maggiore nella popolazione anziana, in particolare in coloro che risiedono in strutture protette e nelle donne in post-menopausa con fratture.

La dose giornaliera raccomandata di vitamina D è di 600 UI per l'adulto fino ai 70 anni mentre diviene di 800 UI al di sopra di tale età. Alcuni studi hanno dimostrato che nonostante un intake vitaminico D adeguato, si può riscontrare un'insufficienza di vitamina D tale da determinare un incremento del PTH e quindi del turnover osseo. La maggior parte dei casi l'ipocalcemia è lieve e si associa ad una fosfatemica normale/bassa mentre si può osservare un lieve incremento dei markers del turnover osseo, in particolare della componente osteoblastica, come la fosfatasi alcalina ossea. La condizione di deficit di vitamina D è di particolare importanza perché predispone il soggetto, in particolare anziano, alla frattura ossea e alla mancata risposta terapeutica al trattamento con antirassorbitori ossei. Infatti, nei soggetti anziani con deficit di vitamina D ed osteoporosi la risposta alla terapia con bifosfonati è di maggiore efficacia quando il deficit viene corretto.¹⁵

Si parla di *vitamina D inefficace* quando esistono condizioni patologiche che determinano livelli di 25(OH)D ridotti. Di solito sono patologie gastrointestinali, pancreatiche od epatiche nelle quali si può riscontrare lieve ipocalcemia, con iperparatiroidismo secondario, ipofosforemia importante e molteplici deficit nutrizionali. Infatti, sia una condizione di malassorbimento intestinale che un'alterata funzionalità epatica da cirrosi epatica portale o biliare, possono portare alla riduzione dei livelli della 25(OH)D, e un malassorbimento della vitamina D e dei suoi metaboliti.

Ipocalcemia da resistenza periferica alla vitamina D

La resistenza alla vitamina D può essere dovuta ad alterazioni del suo metabolismo o a mutazioni a carico del recettore della vitamina D (VDR). Il rachitismo vitamina D dipendente tipo I (VDDR-I) si caratterizza per il deficit di 1 α -idrossilasi renale, mentre il rachitismo vitamina D dipendente tipo II (VDDR-II) è dovuto ad un deficit di VDR.^{4,16} Questa alterazione è estremamente rara e di solito si presenta nei primi due anni di vita. Il rachitismo vitamina D-dipendente di tipo I si differenzia dal vero rachitismo vitamina D-resistente in quanto è meno grave e le alterazioni biochimiche e radiologiche possono essere corrette con dosi adeguate di vitamina D o del suo metabolita attivo, l'1,25(OH)2D3.

Le caratteristiche cliniche comprendono l'ipocalcemia, spesso con tetania o convulsioni, l'ipofosforemia, l'iperparatiroidismo secondario e osteomalacia, spesso associate a deformità scheletriche ed incremento della fosfatasi alcalina. La patologia è curabile con dosi fisiologiche di vitamina D.

Ipocalcemia associata a ipoalbuminemia

L'ipoalbuminemia è la causa più frequente di ipocalcemia anche se non si associa ad una riduzione della componente ionizzata che ricordiamo è quella fisiologicamente attiva. Pertanto, condizioni come la cirrosi, la nefrosi, stati di malnutrizione o di patologia cronica, la sepsi possono essere caratterizzati da bassi livelli di calcio sierico dovuto ad una riduzione dell'albumina totale che però definiremo ipocalcemia fittizia se non associata ad una contemporanea riduzione del calcio ione. E' auspicabile effettuare sempre una correzione della calcemia totale per i livelli di albumina aggiungendo 0,8 mg/dL per ogni g/dL di riduzione di albumina al di sotto di 4,0 g/dL.

Ipocalcemia associata a ipomagnesemia

I disordini dell'omeostasi del magnesio possono indurre ipocalcemia causando una ridotta produzione di PTH e/o un ipoparatiroidismo funzionale conseguente alla resistenza periferica al suddetto ormone. L'ipomagnesemia è una condizione di comune riscontro clinico, spesso secondaria a situazioni di malnutrizione, uso di diuretici, diarrea o alcolismo. Basse concentrazioni sieriche di Mg^{2+} determinano una ridotta sensibilità periferica al PTH, in quanto il magnesio è un cofattore fondamentale del complesso enzima-adenilato ciclasi la cui attivazione è necessaria alla trasmissione del segnale. Nell'ipomagnesemia, inoltre, i livelli di PTH sono inappropriatamente bassi a fronte di un'ipocalcemia lieve, questo è determinato dal fatto che le ghiandole paratiroidi sono incapaci di secernere sufficienti quantità di ormone e la risposta scheletrica e renale al PTH è inibita.¹⁷ D'altra parte è anche da ricordare che il Mg^{2+} può attivare i CaSR sopprimendo la secrezione di PTH. Perciò anche alte concentrazioni sieriche di magnesio possono causare ipocalcemia.¹⁸

Ipocalcemia associata a iperfosfatemia

L'iperfosfatemia, acuta e cronica, può associarsi a riduzione dei livelli plasmatici di Ca^{2+} . In particolare, tutte le condizioni che portano ad un rapido aumento della concentrazione extracellulare di fosfato (insufficienza renale acuta, danni tissutali estesi, sindrome da lisi tumorale) possono determinare ipocalcemia da precipitazione di sali di fosfato di calcio.^{19,20}

Al contrario in una iperfosfatemia cronica, la maggior parte delle volte associata ad insufficienza renale cronica, l'ipocalcemia è determinata da un'inibizione del riassorbimento osseo e dell'assorbimento intestinale di calcio secondario ad un'inibizione della sintesi di 1,25-diidrossivitamina D.

Ipocalcemia indotta da farmaci

Una condizione di ipocalcemia può presentarsi

come conseguenza di alcuni interventi terapeutici e dell'assunzione di farmaci di frequente utilizzo nella pratica clinica (Tabella 3).

I mezzi di contrasto a base di gadolinio possono interferire con le tecniche colorimetriche impiegate nella misurazione dei livelli plasmatici di calcio ionizzato ed essere quindi responsabili di una forma spuria di ipocalcemia, rapidamente reversibile una volta che il mezzo di contrasto viene escreto con le urine.²¹

Il *cisplatino*, gli *aminoglicosidi* e l'*anfotericina B*, possono determinare ipomagnesemia con conseguente ipocalcemia da ipoparatiroidismo e resistenza periferica al PTH.²² I farmaci antitumorali possono causare la Sindrome da lisi tumorale, che si associa ad iperkaliemia, iperuricemia, iperfosfatemia ed ipocalcemia.²³ La somministrazione *bisfosfonati* è correlata all'insorgenza di ipocalcemia lieve ed iperparatiroidismo secondario, in quanto viene fortemente inibito il riassorbimento osseo. L'entità ed il rischio di insorgenza di ipocalcemia da bisfosfonati è legata alla potenza e al dosaggio del bisfosfonato impiegato oltre alla presenza di condizioni in grado di amplificarne l'effetto ipocalcemizzante (e.g. ipovitaminosi D, ipomagnesemia).²⁴

Il *denosumab*, anticorpo monoclonale verso il RANK-ligand con effetto inibente sull'azione osteoclastica del tessuto osseo, potrebbe indurre una riduzione della calcemia. Nei trial clinici la percentuale di tale effetto è stato relativamente basso ma i pazienti erano tutti trattati con supplementazione di calcio e vitamina D. Pertanto, nei soggetti con altre condizioni predisponenti l'ipocalcemia è importante considerare la potenzialità e controllare i livelli calcemici durante il periodo di terapia considerando che il nadir si ha verso il la seconda settimana dall'inizio del farmaco.²⁵

Altri farmaci di comune impiego possono spiegare un'ipocalcemia, come gli *inibitori della pompa protonica* (PPIs) ed gli *antagonisti dei H_2 -recettori*, che riducendo l'acidità gastrica rallentano e ridu-

Tabella 3. Farmaci associati ad ipocalcemia.

Mezzi di contrasto
Cisplatino
Diuretici dell'ansa
Antiriassorbitivi ossei (Bisfosfonati, Denosumab)
Antibiotici
Antipilettici
Antiacidi (PPI, anti H_2)
Corticosteroidi
Cinacalcet
Foscarnet

cono indirettamente l'assorbimento intestinale di calcio. I *diuretici dell'ansa* possono determinare ipocalcemia da aumentata escrezione renale. I *glucocorticoidi* stimolano l'escrezione renale di calcio, oltre a ridurre l'assorbimento a livello duodenale e gli estrogeni inibiscono l'attività osteoclastica ed interferiscono quindi con la mobilizzazione di calcio dall'osso.²⁴

L'ipocalcemia ed una condizione di osteomalacia si può associare ad un uso prolungato di *farmaci anti-convulsivanti* (i.e. fenitoina, fenobarbital)²⁶ attraverso un'induzione del citocromo P450 che determina un maggior catabolismo della vitamina D.

Una riduzione acuta della calcemia è stata descritta dopo la somministrazione di *Foscarnet*, farmaco utilizzato nelle infezioni da citomegalovirus e herpes virus nei pazienti immunocompromessi. Infatti, questo farmaco si complessa con gli ioni calcio riducendone la concentrazione sierica.

È raro ma possibile riscontrare un'ipocalcemia sintomatica durante le emotrasfusioni di sangue o plasma ad elevato contenuto di citrato. Infatti, non tanto nei soggetti normali ma in coloro che presentano un'insufficienza epatica o renale con ridotta capacità di metabolizzare il citrato quest'ultimo può complessarsi con gli ioni calcio riducendone la concentrazione e la disponibilità biologica.

Le preparazioni per gli esami endoscopici intestinali, ricche in sodio-fosfato, possono indurre in pazienti che presentano particolari fattori di rischio (IRC, età avanzata, scompenso cardiaco, insufficienza epatica, disidratazione) un'iperfosfatemia e quindi un'ipocalcemia.²⁷ Infine, i *mezzi di contrasto* a base di gadolinio possono interferire con le tecniche colorimetriche impiegate nella misurazione dei livelli plasmatici di calcio ionizzato ed essere quindi responsabili di una forma spuria di ipocalcemia, rapidamente reversibile una volta che il mezzo di contrasto viene escreto con le urine.²⁸

Ipocalcemia indotta da interventi chirurgici

La resezione dell'adenoma paratiroideo determina una riduzione transitoria della calcemia dovuta alla resistenza periferica all'azione del PTH, condizione che trova il suo picco nel giorno successivo l'intervento mentre poi va riducendosi. Raramente, si può andare incontro alla cosiddetta *hungry bone syndrome*, o tetania da recalcificazione, dovuta ad un brusco incremento della deposizione di calcio e fosfato nel cotesto della matrice ossea demineralizzata.²⁹

L'ipocalcemia si può associare ad una pancrectomia con la quale si riducono gli enzimi pancreatici necessari all'assorbimento del calcio a livello del duodeno e digiuno. Infine, una resezione intestinale può causare un'ipocalcemia in quanto si riduce la superficie di assorbimento degli acidi grassi e del calcio stesso.

Ipocalcemia indotta da patologie acute renali, epatiche e pancreatiche

L'insufficienza renale cronica determina una riduzione della conversione della 25-idrossivitamina D nel suo metabolita attivo 1,25-diidrossivitamina D, in maniera significativa quando il filtrato glomerulare scende al di sotto dei 30 mL/min. Nelle prime fasi di insufficienza renale l'ipocalcemia è maggiormente legata al deficit di attivazione della vitamina D e quindi ad una riduzione di assorbimento intestinale di calcio; nelle fasi terminali della malattia renale, invece, si può associare ad un incremento dei fosfati con una conseguente deposizione di sali di fosfato di calcio nei tessuti molli.

Le patologie epatiche possono determinare un deficit di vitamina D con diverse meccanismi: un difetto di idrossilazione della vitamina D in posizione 25, una riduzione di assorbimento intestinale di vitamina D per riduzione di produzione di sali biliari, una ridotta sintesi della proteina legante la vitamina D ed altri fattori.

Nelle patologie pancreatiche acute è possibile riscontrare l'ipocalcemia conseguente principalmente alla precipitazione dei saponi di calcio nella cavità addominale ma anche ad un rilascio glucagone-mediata della calcitonina ed una riduzione della secrezione del PTH. Infatti, quando si ha un danno pancreatico, gli acidi grassi liberi generati dall'azione delle lipasi pancreatiche vengono avidamente chelati dai sali di calcio determinando una deposizione di questi a livello retroperitoneale. In pazienti con pancreatite acuta anche altri fattori, come l'ipoalbuminemia, una malnutrizione nell'alcolizzato o un'ipomagnesemia, possono contribuire alla determinazione dell'ipocalcemia.³⁰

Ipocalcemia indotta da sepsi severa

Nei pazienti con sepsi da gram negativi è stata descritta una riduzione del calcio ione e della calcemia totale con un certo valore predittivo sulla mortalità.^{31,32} Il meccanismo sottostante non sono ancora del tutto noti e potrebbero coinvolgere fattori molteplici come l'azione di interleuchine (i.e. IL-6, IL-1, TNF α , ecc.) o il favorire condizioni di ipoparatiroidismo e deficit di vitamina D o resistenza alla loro azione tramite alterazione di elettroliti come il magnesio ed il fosfato.

Segni, sintomi ed iter diagnostico

La gravità dei segni e sintomi correlati ad ipocalcemia dipende sia dalla rapidità con cui il disordine si instaura che dal grado di riduzione dei livelli plasmatici di Ca²⁺. L'ipocalcemia cronica è spesso asintomatica, seppur in presenza di livelli di calcio fortemente ridotti.

I *sintomi* che più frequentemente si associano a bassi livelli di calcio sierico sono parestesia, crampi muscolari fino alla tetania, intorpidimento della rima labiale e fino a convulsioni e coma.^{1,2,33} Altri sintomi

meno frequenti, ma che pur sempre si possono riscontrare in pazienti con ipocalcemia, sono il laringospasmo, irritabilità neuromuscolare, difetti cognitivi, disturbi della personalità.

Tra i *segni caratteristici* dell'ipocalcemia devono essere ricordati il *segno di Chvostek* e *segno di Trousseau*. Il primo si riferisce ad una contrazione riflessa del muscolo massetere legato ad una sottostante eccitabilità neuromuscolare, evocabile anche in pazienti asintomatici con percussione del punto medio della linea che congiunge il condilo mandibolare con l'angolo labiale omolaterale; il segno di Trousseau, invece, è più specifico e può essere evocato esercitando una compressione con il bracciale dello sfigmomanometro per una durata di almeno 3 minuti, in caso di positività l'ischemia prodotta dalla compressione dell'arteria brachiale determinerà uno spasmo carpopedale.

Le tecniche di neuroimaging possono evidenziare, specialmente nei casi più gravi e nei disturbi ereditari, calcificazioni intracerebrali, più frequentemente a carico dei nuclei della base.³⁴ Soprattutto se associata ad iperfosfatemia e a precipitazione tissutale di derivati di calcio e fosfato, l'ipocalcemia può causare alterazioni oculari, quali la cataratta.³⁵ Importante è l'associazione tra ipocalcemia ed alterazioni della conduttività intraventricolare, evidenziate elettrocardiograficamente da un prolungamento dell'intervallo Q-T. E' importante, inoltre, ricordare che il calcio esercita un'azione fondamentale sulla contrattilità miocardica, il che spiega come un'ipocalcemia severa e prolungata possa associarsi a scompenso cardiaco congestizio o cardiomiopatie.³⁶⁻³⁸

L'*iter diagnostico* si deve sempre basare su un'accurata anamnesi ed esame obiettivo. Raccogliere un'attenta anamnesi familiare di casi di ipocalcemia può suggerire una causa genetica di ipoparatiroidismo. Precedenti interventi alla testa o collo possono indirizzare verso cause post-chirurgiche mentre un'associazione a ritardo mentale o ipoacusia possono anche suggerire un'anomalia genetica.³³

L'anamnesi farmacologica è fondamentale dato che numerosi farmaci di uso comune possono portare a basse concentrazioni sieriche di Ca^{2+} . Inoltre, l'ipocalcemia può comparire secondariamente a molte patologie e quadri sindromici che devono essere considerati nella raccolta anamnestica. D'altro canto diventa, necessario accertarsi di essere di fronte ad una ipocalcemia vera e non ad una pseudoipocalcemia, pertanto, quando possibile, il dosaggio del calcio ionizzato dovrebbe essere sempre preferibile. Tutte le condizioni che portano ad uno stato di ipoalbuminemia, infatti, sono in grado di ridurre la concentrazione sierica di calcio totale, ma hanno un effetto minore sul calcio ionizzato. L'acidemia, di contro, riducendo il legame del calcio alle proteine, porta ad un incremento del calcio ionizzato (Figura 1).

Gli *esami laboratoristici* di primo livello preve-

dono il dosaggio del calcio sierico corretto per l'albuminemia, del fosfato, magnesio, elettroliti, della creatinina, fosfatasi alcalina, paratoromone, della 25-idrossivitamina D, dell'emocromo e del pH. La misurazione del calcio ionizzato è fortemente raccomandata, in particolare nei pazienti critici, in quanto la calcemia totale può essere influenzata dalle variazioni del pH e dei livelli di albuminemia.^{39,40}

Il dosaggio della calciuria, fosfaturia, magnesuria e della creatininuria potrebbero risultare utili in una diagnosi differenziale fra le varie cause di ipocalcemia così come un esame ecografico dei reni. L'analisi genetica di eventuali mutazioni e l'analisi su parenti di primo grado dovranno essere riservate solo in presenza di un forte sospetto di una condizione genetica alla base della riduzione sierica della calcemia (Tabella 4).

Nell'iter diagnostico finalizzato ad identificare la causa, il dosaggio della 25(OH)D permette di escludere gli stati di ipovitaminosi D, estremamente comuni nella pratica clinica. Basse concentrazioni di PTH devono indirizzare verso un ipoparatiroidismo idiopatico (raro) o post-operatorio, a maggior ragione in pazienti con una recente storia di chirurgia del collo. Valori inappropriatamente ridotti di PTH possono riscontrarsi anche nell'ipomagnesiemia. Al contrario, elevati livelli di PTH e/o un iperparatiroidismo secondario sono presenti nei casi di ipovitaminosi D e pseudoipoparatiroidismo, in quest'ultimo caso alcune peculiari caratteristiche fenotipiche dei soggetti, quando presenti, possono agevolare la diagnosi. I livelli di fosfato sono bassi nell'ipovitaminosi D, sono invece elevati nell'ipoparatiroidismo e nello pseudoipoparatiroidismo. L'iperfosfatemia è inoltre la conseguenza di numerose condizioni cliniche che comportano un'estesa lisi cellulare, come nella sindrome da lisi tumorale, traumi e rabdomiolisi. La presenza di livelli di calciuria nelle 24 h marcatamente elevati possono suggerire una ipocalcemia autosomica dominante, mentre un'ipercalciuria moderata è spesso associata ad ipoparatiroidismo; l'ipovitaminosi D e iperparatiroidismo secondario, invece, portano a quadri di ipocalciuria^{2,41} (Figura 2).

Tabella 4. Esami di laboratorio.

PRIMO LIVELLO

Calcio ionizzato (o Calcio sierico corretto per albuminemia)
PTH
25-idrossivitamina D
Elettroliti (Mg^{2+} ; PO_4^{2-})
Creatinina/Urea
Fosfatasi alcalina

SECONDO LIVELLO

Elettroliti urinari (calciuria; fosfaturia) nelle 24 h

TERZO LIVELLO

Analisi genetica

Terapia

L'ipocalcemia acuta sintomatica rappresenta una condizione d'urgenza, che richiede un tempestivo trattamento in ambiente ospedaliero, al fine di prevenire le serie complicanze che ne potrebbero scaturire.

In presenza di sintomi gravi come aritmie cardiache o tetano è necessario infondere supplementazioni calciche per via endovenosa utilizzando calcio gluconato o calcio cloruro. Il calcio gluconato contiene per ogni 1 mL circa 9 mg mentre il secondo ben 27,2 mg. Entrambi andrebbero infusi in quantità di 100-300 mg

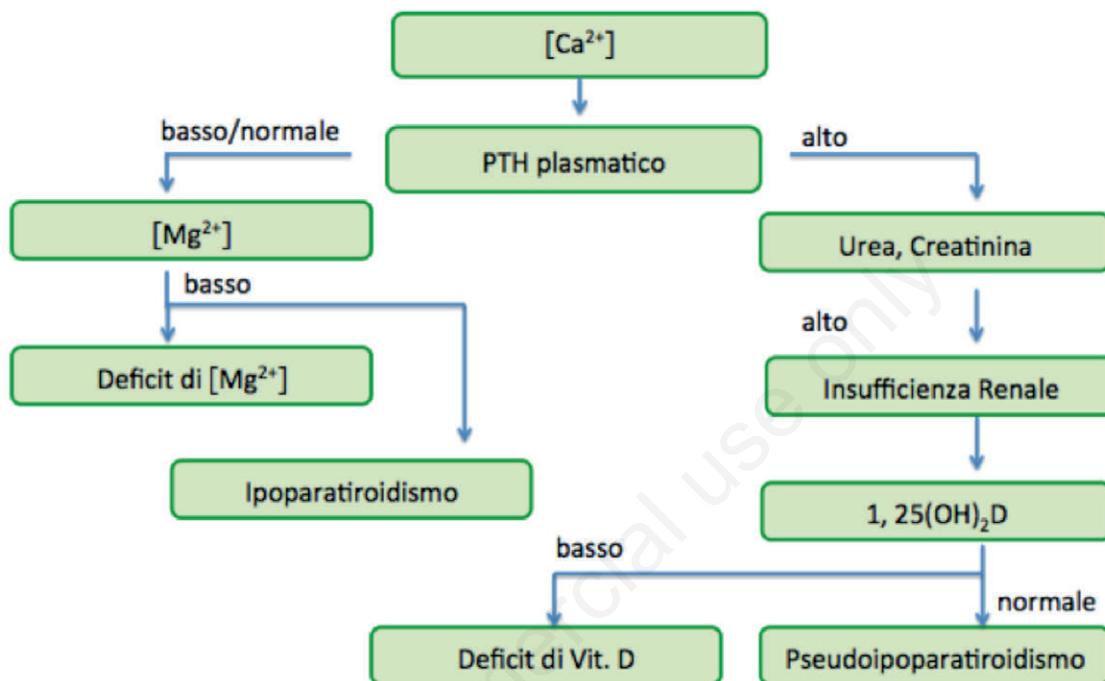


Figura 1. Algoritmo per la diagnosi eziologica di ipocalcemia. Modificato da Cooper et al., 2008.¹

Diagnosi differenziale	PTH	Vit. D	Ca ²⁺ urinario	PO ²⁻ ₄ plasmatico	Fosfatasi Alcalina
Ipoparatiroidismo	↓	↓	↑	↑ /Normale	Normale
Pseudo ipoparatiroidismo	↑	↓	↓	↑ /Normale	Normale
Deficit di Vit. D	↑	↓	↓	↓ /Normale	↑ /Normale
Insufficienza renale	↑	↓	↓	↑	Normale
Sindrome "Hungry bone"	↑	↓	↓	↑ /Normale	Normale

Figura 2. Diagnostica differenziale delle ipocalcemie in base alle principali indagini di laboratorio.

in 50-100 cc di soluzione glucosata 5% o soluzione fisiologica in 5-10 minuti. Il rialzo atteso del calcio ione è di circa 0,5-1,5 mmol in 1-2 ore. Il calcio cloruro fornisce una maggiore quantità di calcio elemento e quindi ha il vantaggio di una correzione più rapida ma è necessario utilizzare solo accessi venosi centrali a differenza del calcio gluconato che potrà essere infuso anche da vene periferiche. La velocità di infusione dovrà essere più lenta inizialmente, circa 0,5 mg/kg/h e quindi aumentare a 2 mg/kg/h. Il monitoraggio della calcemia deve essere inizialmente frequente, mentre poi ogni 4-6 ore con l'obiettivo di 8-9 mg/dL di calcemia. Durante la somministrazione è consigliabile il monitoraggio elettrocardiografico del paziente, visto il rischio di aritmie legato alla procedura, soprattutto se concomita una somministrazione con digossina.⁴² In situazioni d'emergenza 1 fiala da 10 mL di calcio gluconato al 10% può essere somministrata direttamente in 4 minuti, seguita da un'infusione lenta.⁴³ Vista l'elevata probabilità di recidiva dell'ipocalcemia, è consigliabile somministrare un'infusione continua di 10 fiale da 10 mL di calcio gluconato al 10% diluite in 1000 mL di soluzione glucosata al 5%, ad una velocità iniziale di 50 ml/h, da titolare attentamente con l'intento di mantenere la concentrazione sierica di calcio ai limiti inferiori del range di riferimento.⁴² Alcune particolari condizioni, come quella dei pazienti dializzati sottoposti a paratiroidectomia totale o subtotale, possono portare a quadri di ipocalcemia molto severi. In questi casi la reintegrazione di calcio endovenosa deve essere sostenuta dalla concomitante somministrazione di alte dosi di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1-2 mg/die).⁴⁴

Allo scopo di evitare la precipitazione dei sali di calcio è indispensabile non infondere il calcio gluconato in soluzioni contenenti fosfati o bicarbonato.³⁰ Contestualmente alla correzione acuta i pazienti dovrebbero iniziare a ricevere una supplementazione orale di calcio e calcitriolo (0,25 a 1 µg/die) ed eventualmente iniziare a correggere l'ipomagnesemia e/o l'alcalosi se presenti.^{2,33}

L'ipocalcemia è riscontrata in circa il 50% dei pazienti ammessi in terapia intensiva^{45,46} e sono numerosi gli studi che dimostrano la correlazione fra gravità della malattia di base e il grado di ipocalcemia che spontaneamente si normalizza con il miglioramento clinico del paziente.^{46,47} Altri studi sottolineano come la presenza di ipocalcemia in pazienti critici sia un fattore prognostico negativo relativo alla mortalità al contrario dell'ipercalcemia⁴⁵ e come la supplementazione calcica nei pazienti critici possa migliorare la sopravvivenza a 28 giorni.⁴⁸

Il trattamento dell'ipocalcemia cronica e/o moderata richiede *in primis* il riconoscimento della causa sottostante, successivamente la somministrazione di calcio e vitamina D come i suoi metaboliti è fondamentale.

Come abbiamo già ricordato in molti casi diviene fondamentale anche la correzione dell'ipomagnesemia.²

Il calcio carbonato ed il calcio citrato hanno le maggiori percentuali di calcio elemento (40% e 28%, rispettivamente) oltre ad essere più facilmente assorbibili a livello intestinale, e sono quindi considerati le supplementazioni di scelta.

Il dosaggio iniziale di 1000-2000 mg di calcio elemento³³ suddivisi in due, tre o quattro somministrazioni giornaliere assunte tra i pasti. Di solito si inizia con 500-1000 mg di calcio elemento per poi titolarlo in base alla calcemia.¹⁶ Gli stati di carenza di vitamina D possono essere trattati con vitamina D₂ (ergocalciferolo) e vitamina D₃ (colecalfiferolo) al dosaggio di 400 UI/die, che possono essere aumentate fino a 50.000 UI una volta a settimana o 300.000 intramuscolo una volta ogni 3 mesi. Colecalciferolo e ergocalciferolo però necessitano di essere convertiti a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ per espletare la loro funzione biologica, per questo motivo non sono indicati nel trattamento di quelle patologie in cui è presente un deficit di 25 o 1α idrossilazione, come l'insufficienza epatica o renale, né nell'ipoparatiroidismo o nel rachitismo vitamina D dipendente tipo I. In questo caso sarà necessario l'impiego di calcitriolo o alfacalcidolo, al dosaggio rispettivamente di 0,5 mg e 1 mg al di.⁴¹

Il trattamento dei quadri di ipoparatiroidismo richiede una valutazione attenta del paziente e altre opzioni terapeutiche oltre alla semplice supplementazione calcica. L'obiettivo è quello di mantenere un prodotto calcio-fosforo a livello normali tali da non indurre ipercalcemia, nefrocalcinosi o precipitazione di sali di calcio-fosfato nei tessuti molli.

Gli analoghi della vitamina D, in particolare il calcitriolo o l'alfacalcidolo possono essere utilizzati in genere partendo da un dosaggio di 0,5 µg o 1 µg al giorno, rispettivamente aumentando il dosaggio ogni 4-7 giorni fino ad ottenere livelli normali-bassi di calcemia. Dal momento che il calcitriolo ha una maggiore potenza, una rapidità di efficacia ed un tempo di dimezzamento più breve è probabilmente più maneggevole e quindi preferibile. Il trattamento con gli analoghi della vitamina D nei pazienti che hanno una mutazione in senso attivo del recettore sensibile agli ioni calcio determina un importante incremento della calciuria, una probabile nefrocalcinosi che può esitare in una insufficienza renale. In presenza di un'importante ipercalcemia può essere utile l'impiego dei diuretici tiazidici che aumentano il riassorbimento dello ione calcio a livello del tubulo distale. I pazienti devono essere attentamente monitorati con dosaggio del prodotto calcio-fosforo ematico e la funzione renale almeno settimanalmente all'inizio del trattamento fino ad arrivare ad un controllo semestrale una volta raggiunto la fase di equilibrio.³³

Il paratormone ricombinante umano (rhPTH) è stato commercializzato solo negli USA con indica-

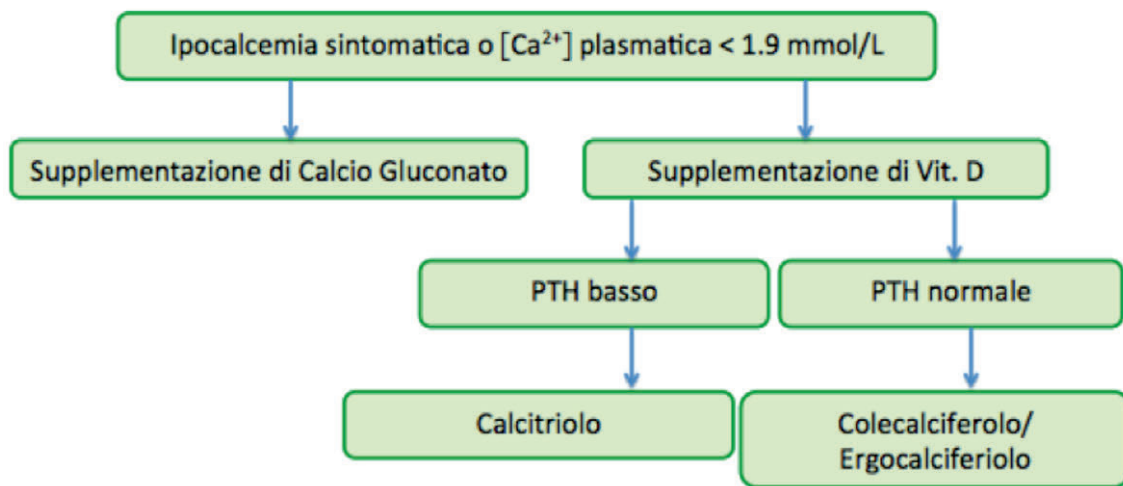


Figura 3. Algoritmo per la gestione dell'ipocalcemia acuta. Modificato da Cooper et al., 2008.¹

zione di terapia di II linea in aggiunta a calcio e vitamina D nella normalizzazione dell'ipocalcemia dei pazienti con ipoparatiroidismo⁴⁹ (Figura 3).

Conclusioni

L'ipocalcemia è un disturbo elettrolitico piuttosto comune, in particolare nei pazienti ospedalizzati. L'ipocalcemia acuta e sintomatica è associata ad un'elevata mortalità e dovrebbe essere affrontata di solito come un'emergenza medica.

Nella diagnosi differenziale il clinico deve tener conto di un'ampia varietà di cause la cui correzione, quando possibile, rappresenta il primo step del management terapeutico che potrà poi proseguire con sali di calcio, i metaboliti della vitamina D e alcuni altri farmaci di solito efficaci a correggere la maggior parte dei casi di ipocalcemia raggiungendo valori di normalità.

Bibliografia

- Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336(7656):1298-302.
- Murphy E, Williams GR. Hypocalcaemia. *Medicine* 2009;37(9):465-8.
- Schafer AL, Schobak D. Hypocalcemia: Definition, Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases of Mineral Metabolism*, Eight Edition 2013. Edited by Clifford J. Rosen.
- Faglia G, Beck-Peccoz P, Spada A, Lania A. *Core Curriculum Endocrinologia e Metabolismo*, prima edizione 2009. McGraw Hill.
- Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009;27(6):635-42.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clark BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2317-37. DOI:10.1002/jbmr.483.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun. 101 (6):2300-12.
- Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, Rigaud M, Zhang Z, Jiang Y, Kottler ML, Brown EM, Garabedian M. 2001 Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86(11):5313-23.
- Brown EM. 2009 Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 38(2):437-45.
- Husebye ES, Anferon MS, Kampe O. 2018 Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 378(12):1132-1141.
- Abrantes C, Brigas D, Casimiro HJ, Madira M. 2018 Hypocalcemia in an adult: the importance of not overlooking the cause. *BMJ Case Rep*.
- Rubin MR, Levine MA. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases of Mineral Metabolism*, Eight Edition 2013. Edited by Clifford J. Rosen.
- Cashman KD, Dowling KG, Skrabalkova Z, et al. 2016 Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 103:1033-44.
- Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. 2016 Vitamin D deficiency – Is there really a pandemic? *N Engl J Med* 375(19):1817-1820.
- Glorieux FH, Pettifor JM. 2014 Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo-vitamin D rickets. *Bonekey Rep* 3:524.
- Shobak D. 2008 Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 359(4):391-403.
- Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP. 1984 The influence of hypermagnesemia

- on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subject. *N Engl J Med* 310(199):1221-5.
19. Belay Y, Yiradw K, Enawgaw B. 2017 Tumor Lysis Syndrome in patients with hematological malignancies. *J Oncol* 2107:9684909.
 20. Wilson FP, Berns JS. 2014 Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 21(1):18-26.
 21. Williams SF, Meek SE, Moraghan TJ. 2005 Spurious hypocalcemia after gadodiamide administration. *Mayo Clin Proc* 80:1655-1657.
 22. Elisaf M, Milionis H, Siamopoulos KC. 1997 Hypomagnesemic hypocalcemia and hypocalcemia: clinical and laboratory characteristics. *Miner Electrolyte Metab* 23:105-112.
 23. Konuma T, Ooi J, Takahashi S, et al. 2008 Fatal Acute tumor lysis syndrome following intrathecal chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia with meningeal involvement. *Internal Medicine*, vol. 47, no. 22, pp. 1987-1988.
 24. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. 2009 A review of drug-induced hypocalcemia *J Bone Miner Metab* 27:635-642.
 25. McCormick BB, Davis J, Burns KD. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis*. 2012 Oct. 60(4):626-8.
 26. Stamp TC, Round JM, Rowe DJ, Haddad JG. Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Br Med J*. 1972 Oct 7. 4(5831):9-12.
 27. Niemeijer ND, Rijk MC, van Guldener C. Symptomatic hypocalcemia after sodium phosphate preparation in an adult with asymptomatic hypoparathyroidism. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr. 20(4):356-8.
 28. Williams SF, Meek SE, Moraghan TJ. 2005 Spurious hypocalcemia after gadodiamide administration. *Mayo Clin Proc* 80:1655-1657.
 29. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. 2013 Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 68(3):R45-53.
 30. Dettelbach MA, Deftos LJ, Stewart AF. Intraperitoneal free fatty acids induce severe hypocalcemia in rats: a model for the hypocalcemia of pancreatitis. *J Bone Miner Res*. 1990 Dec. 5(12):1249-55.
 31. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med*. 1988 Feb. 84(2):209-14.
 32. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis*. 2001 Apr. 37(4):689-98.
 33. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359(4):391-403.
 34. Mendes EM, Meireles-Brandão L, Meira C, Morais N, Ribeiro C, Guerra D. 2018 Primary hypoparathyroidism presenting as basal ganglia calcification secondary to extreme hypocalcemia. *Clin Pract* 8(1):1007.
 35. Brown CJ, Akaichi F. 2015 Vitamin D deficiency and posterior subcapsular cataract. *Clin Ophthalmol*. 9:1093-8.
 36. Wong CK, Lau CP, Cheng CH, Leung WH, Freedman B. 1990 Hypocalcemic myocardial dysfunction: short- and long-term improvement with calcium replacement. *Am Heart J* 120(2):381-6.
 37. Vlot M, De Jong M, De Ronde P, Tukkie R. 2014 A surprising cause of reversible dilated cardiomyopathy *BMJ Case Rep* 2014: bcr2013203512.
 38. Connor TB, Rosen BL, Blaustein MB, Applefeld MM, Doyle LA. 1982 Hypocalcemia Precipitating Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 307:869-872.
 39. Dickerson RN, Morgan LG, Cauthen AD, Alexander KH, Croce MA, Minard G, et al. Treatment of acute hypocalcemia in critically ill multiple-trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29(6):436-41.
 40. Dickerson RN, Henry NY, Miller PL, Minard G, Brown RO. Low serum total calcium concentration as a marker of low serum ionized calcium concentration in critically ill patient.
 41. Cooper MS, Gittoes NJL. 2008 Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 336(7656):1298-1302.
 42. Thakker RV. 2003 Parathyroid disorders and diseases altering calcium metabolism. In: Warrall D, Cox T, Firth J, Benz E, eds. *Oxford textbook of medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press.
 43. Pak CYC. Calcium disorders: hypercalcemia and hypocalcemia. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and electrolytes*. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 596-630.
 44. Shane E. Hypocalcemia: pathogenesis, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 217-19.
 45. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Predictive value of ionized calcium in critically ill patients: an analysis of a large clinical database MIMIC II. *PLoS One*. 2014. 9(4):e95204.
 46. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh CH, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit Care*. 2013 Jun 4. 17(3):R106.
 47. Aberegg SK. Ionized Calcium in the ICU: Should It Be Measured and Corrected?. *Chest*. 2016 Mar. 149(3):846-55.
 48. Zhang Z, Chen K, Ni H. Calcium supplementation improves clinical outcome in intensive care unit patients: a propensity score matched analysis of a large clinical database MIMIC-II. *Springerplus*. 2015. 4:594.
 49. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Dec. 1(4):275-83.

Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle ipercalcemie

Paola Gnerre,¹ Marco Grandi,² Andrea Percivale³

¹Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ²Area Medica, Nuovo Ospedale Civile, Sassuolo (MO); ³Chirurgia Generale, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV), Italia

Introduzione

L'ipercalcemia è un disordine idroelettrolitico di comune riscontro se pur spesso incidentale in ambito internistico.

Esiste una forma lieve (calcemia 11-12 mg/dL), una forma moderata (12-14 mg/dL) e una forma severa (>14 mg/dL). La forma severa è a tutti gli effetti una vera e propria emergenza medica.

Il primo approccio al paziente con ipercalcemia deve necessariamente comprendere il work up diagnostico per differenziare le varie cause responsabili dell'alterazione ionica. Approssimativamente circa 1 paziente su 500 ricoverati nelle corsie di Medicina Interna presenta un iperparatiroidismo primitivo misconosciuto che rappresenta a tutt'oggi la causa principale di ipercalcemia.

Una corretta conoscenza dei meccanismi fisiopatologici alla base della omeostasi del calcio è fondamentale per gestire e trattare sia le forme moderate sia le più severe crisi ipercalcemiche maligne.^{1,2}

Fisiopatologia del calcio

Nell'uomo il 98% del Ca⁺ è contenuto nell'osso sotto forma di Idrossiapatite o legato alle proteine della matrice ossea (pool non labile dello scheletro). Tale quota non riveste un ruolo esclusivamente strutturale ma costituisce la riserva di Ca⁺ principale per l'intero organismo. Parte di questa riserva può essere rapidamente mobilizzata in risposta ad una ipocalce-

mia acuta (pool labile dello scheletro) ed è quantificabile in circa 900 mg, quota equivalente a quella presente nel liquido extracellulare (LE) e pari al restante 2% del Ca⁺ totale, essendo la quota di Ca⁺ intracellulare veramente modesta.³ La concentrazione dello ione nel LE è infatti di circa 900 mg e deriva da un riassorbimento netto intestinale di 175 mg e renale quasi equivalente, con perdite intestinali variabili da 350 a 1000 mg e renali dai 150 ai 300 mg. Benché la quantità di Ca⁺ nel LE, particolarmente quella ionizzata, sia modesta, il flusso di Ca⁺ a livello dei vari organi è notevole, tanto che i reni arrivano a filtrare fino a 9 gr di Ca⁺/die. Più del 98% di questa quota, per azione sia della vitamina D ma soprattutto del paratormone (PTH), viene riassorbita. Il restante 2% assieme al Ca⁺ perso con il sudore e attraverso l'intestino rappresenta la quantità di Ca⁺ che giornalmente l'organismo non riesce a recuperare.

Nel LE il Ca⁺ si trova per il 50% in forma libera, per il 40% è legato alle proteine (albumina in particolare, con un legame pH dipendente) e per il 10% è complessato con il citrato, il bicarbonato e il fosfato. I livelli di calcemia sono generalmente correlati ai livelli di albumina circolanti. La calcemia deve pertanto essere sempre correlata ai livelli di albuminemia secondo la seguente formula:

$$\text{Calcio corretto} = 4,0 \text{ gr /dL} - (\text{albumina plasmatica}) \times 0,8 + (\text{calcio sierico})$$

Il mantenimento di normali livelli di calcio è regolato dal paratormone, (PTH) dall'1,25 didrossi Vitamina D3 (calcitriolo) e dalla calcitonina (Tabella 1).

Il PTH, secreto dalle ghiandole paratiroidi, incrementa la calcemia sierica, i livelli ematici di Vitamina D attivata e riduce i livelli sierici di fosforo.

La produzione di PTH è inibita con meccanismo di *down regulation*: alti livelli di calcio inibiscono la produzione di PTH. Il legame del calcio con i recettori di membrana (CaSR) presenti sulle cellule delle ghiandole paratiroidi determina infatti l'attivazione di una proteina G che producendo inositolo trifosfato inibisce il rilascio di PTH.

Al contrario una riduzione dei livelli plasmatici di calcio comporta l'incremento dei livelli plasmatici

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova n. 1-17100 Savona, Italia.
Tel.: +39.019.8404358 - Fax: +39.019.8404583.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Gnerre et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):95-103

di PTH. Il PTH agisce sull'osso aumentando il riassorbimento osteoclastico, sul rene aumentando il riassorbimento di calcio nei tubuli renali distali ed inibendo il riassorbimento di fosfato e sull'intestino stimolando la formazione dell'1,25 diidrossi-colecalciferolo che determina un aumento dell'assorbimento di calcio nell'intestino. Il peptide PTH correlato (PTH-rP) presenta una omologia con il frammento N-terminale del PTH, regione che comprende il dominio recettoriale (receptor binding domain): per tale ragione è il principale mediatore dell'iperparatiroidismo associato ai tumori solidi.⁴⁻⁸

La vitamina D è un ormone steroideo sintetizzato a partire dal colesterolo. L'attivazione della molecola avviene dapprima a livello epatico in 25 idrossivitamin D (25 OH D) e successivamente a livello renale nella forma attiva 1,25 diidrossivitamin D (1,25-(OH)₂ vitamina D.

Il calcitriolo, la forma attiva della vitamina D agisce prevalentemente a livello dell'intestino determinando un aumento del riassorbimento di calcio e di fosforo. Per tale ragione nelle forme di ipercalcemia mediate da aumentati livelli di vitamina D anche i livelli sierici di fosfato tendono ad essere elevati.⁶

La calcitonina è un ormone costituito da un polipeptide di 32 aminoacidi prodotto dalle cellule parafollicolari della tiroide. La secrezione di calcitonina aumenta in caso di incremento della calcemia. Donne in gravidanza e soggetto con tumore midollare della tiroide possono presentare elevati livelli sierici di calcitonina: non vi è peraltro correlazione con il livelli ematici di calcio che generalmente in questi pazienti sono nella norma.⁷

Esercita un effetto esattamente opposto a quello del PTH sul rene promuovendo l'escrezione di calcio e di fosforo a livello dei tubuli renali e inibendo indirettamente l'assorbimento a livello intestinale del calcio. La principale finzione della calcitonina è quindi rappresentata dall'inibizione della attivazione degli osteoclasti e dalla stimolazione della deposizione di calcio nelle ossa.

Epidemiologia ed eziopatogenesi

L'iperparatiroidismo è un'alterazione elettrolitica relativamente frequente. E' determinata prevalentemente da due cause: dall'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) e da patologie solide neoplastiche. A tutt'oggi è considerato il disordine idro-elettrolitico più frequente nei soggetti ospedalizzati affetti da neoplasie solide.

Dati italiani riportano una prevalenza dello 0,1% nella popolazione sotto i 50 anni con valori del 3-5% in soggetti al di sopra dei 50 anni. L'incidenza nella popolazione generale è di circa 15 persone su 100.000 abitanti per anno di osservazione.

Nella popolazione pediatrica sono altresì rare le condizioni di ipercalcemia correlate alla condizione clinica di PHPT ed alle presenza di neoplasie solide mentre sono da ricordare le ipercalcemie secondarie ad intossicazione da vitamina D.

Le principali cause di ipercalcemia sono indicate nella Tabella 2.⁹

Manifestazioni cliniche

L'ottimale concentrazione di calcio sierico è fondamentale per la corretta funzione cellulare: valori di calcemia compresi tra 10,5 mg e 12 mg non determinano generalmente nessun tipo di sintomo in particolar modo se l'aumento della concentrazione sierica avviene progressivamente.

Valori di calcemia >12 mg/dL determinano invece la comparsa di manifestazioni cliniche. La complessità della sintomatologia ha indotto mnemonicamente a creare il gioco di parole anglosassone *Stones, bones, abdominal moans and psichci groans* (*calcolosi renale, osteoporosi, dolore addominale e disturbi psichici*) (Tabella 3).¹⁰

Le manifestazioni renale comprendono la poliuria e la polidipsia, la nefrolitiasi, la disidratazione e la nefrocalcinosi. I sintomi neurologici e muscolari correlati all'eccessiva iperpolarizzazione delle membrane cellulari

Tabella 1. Azione degli ormoni coinvolti nell'omeostasi del calcio.

Ormone	Effetti sul calcio e sul fosforo	Azione sullo scheletro	Azione sull'intestino	Azione sul rene
PTH	↑Ca ⁺⁺ , ↓PO ₄	Aumento dell'attività osteoclastica	Effetti indiretti attraverso l'aumento del calcitriolo sierico dalla 1-idrossilazione	Aumento del riassorbimento del Ca ⁺⁺ e della secrezione del PO ₄ Attivazione della 1-idrossilazione
Calcitriolo (vitamina D)	↑Ca ⁺⁺ , ↑livelli di PO ₄	Nessun effetto diretto. Supporta l'attività osteoblastica	Aumento del riassorbimento del Ca ⁺⁺ e del PO ₄	Nessun effetto diretto
Calcitonina	↓Ca ⁺⁺ , ↓PO ₄ se presente ipercalcemia	Inibizione del riassorbimento osteoclastico	Nessun effetto diretto	Promuove la secrezione del Ca ⁺⁺ e del PO ₄

comprendono difficoltà di concentrazione, debolezza, confusione mentale e obnubilamento sino al coma.

Nausea, vomito, anoressia stitichezza rappresentano le classiche manifestazioni gastroenterologiche. Decisamente più rare la malattia peptica ulcerativa e la pancreatite acuta.¹¹

I sintomi cardiovascolari includono l'ipertensione arteriosa, le calcificazioni vascolari e valvolari e l'ac-

corciamento dell'intervallo QT. Disturbi aritmici sono generalmente molto rari.

Le manifestazioni ossee, generalmente correlate a quadri di iperparatiroidismo o alle manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia neoplastica comprendono dolori ossei e artritici, osteoporosi dell'osso corticale, riassorbimento sub periostale sino ai quadri di osteite fibrosa cistica con cisti ossee e *tumori bruni* delle ossa lunghe.

Tabella 2 . Classificazione eziopatogenetica delle ipercalcemie.

PTH - dipendenti	Altri disordini endocrini
Iperparatiroidismo primitivo (sporadico, familiare, associato a Men1 e Men2)	Iperparatiroidismo
Iperparatiroidismo terziario (associato a IRC o deficit di vitamina D)	Insufficienza surrenalica
	Feocromocitoma
	Acromegalia
Neoplastiche	Altri disordini genetici
Ipercalcemia da tumori solidi (mediata da PTHrP) (polmone, tumori squamosi capo-collo, rene)	Ipercalcemia ipocalciurica familiare (mutazione del <i>calcium sensing receptor</i>)
Osteolisi mediata da citochine (mieloma multiplo e tumore della mammella)	Ipercalcemia idiopatica infantile
	Sindrome di Williams
Vitamina D dipendenti	Miscellanea di altre cause
Intossicazione da vitamina D (generalmente da 25 idrossivitamina D2)	Immobilizzazione prolungata con aumento del turnover osseo (Morbo di Paget, allettamento prolungato dei bambini)
Malattie granulomatose (sarcoidosi, berilliosi, Tbc, linfoma di Hodgkin)	Fase di recupero dopo rhabdmiolisi e <i>crush syndrome</i> AIDS
Iatrogeno	
Diuretici tiazidici	
Litio	
<i>Milk alkaly syndrome</i> (da antiacidi a base di calcio)	
Intossicazione da vitamina A (ed analoghi nel trattamento dell'acne)	
Estrogeni ed antiestrogeni	
Intossicazione da alluminio	

Tabella 3 . Classificazione manifestazioni cliniche della ipercalcemia.

Renal stones	Neuromuscular psychic groans
Nefrolitiasi	Difficoltà di concentrazione
Diabete insipido nefrogeno	Difficoltà mnemoniche
Disidratazione	Sonnolenza e stanchezza
Nefrocalcinosi	Debolezza muscolare
Skeletal bones	Cardiovascolari
Fenomeni artritici	Iperparatiroidismo
Dolore osseo	Accorciamento intervallo QT
Osteoporosi	Aritmie
Osteite fibrosa cistica in condizioni di iperparatiroidismo	Calcificazioni vascolari e valvolari
Gastrointestinal abdominal moans	Miscellanea
Nausea	Parestesie
Vomito	Cheratiti
Perdita di peso, anoressia	Congiuntiviti
Stitichezza	Calcificazioni corneali
Dolore addominale	
Pancreatite	
Malattia ulcerativa peptica	

Considerata la frequente aspecificità dei sintomi la determinazione del calcio sierico e/o ionizzato è fondamentale per la definizione della diagnosi. La determinazione dal calcio sierico deve essere quindi sempre correlata ai valori di albumina sierica (secondo la formula sopra-riportata) così come è sempre necessario determinare i livelli di calcio ionizzato per escludere quelle condizioni cliniche, come le paraproteinemie, in cui gli elevati livelli di calcio sono correlati alla presenza di elevate quantità di proteine ad alto peso molecolare circolanti poiché tali paraproteine possono interferire con la misurazione dei corretti valori di calcemia sierica.¹²

Diagnosi differenziale delle ipercalcemie

L'iperparatiroidismo primario e le neoplasie solide sono responsabili di circa il 90% delle ipercalcemie. Diventa pertanto fondamentale la diagnosi differenziale tra le varie forme per indirizzare il paziente al trattamento ottimale e definirne al meglio la prognosi.

L'ipercalcemia del paziente affetto da neoplasia solida implica generalmente una modesta aspettativa di vita mentre l'ipercalcemia secondaria ad una condizione di PHPT ha un andamento generalmente indolente e uno *score* prognostico favorevole.

La valutazione del paziente con ipercalcemia richiede una attenta valutazione anamnestica ed uno scrupoloso esame clinico focalizzando l'attenzione sulle manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia, sui fattori di rischio, sulla familiarità per patologie neoplastiche, sulla assunzione di farmaci e sull'eventuale anamnesi familiare positiva per tutte le condizioni associate ad uno stato ipercalcemico (ad esempio storia di calcolosi renale).

Le cause così come specificato in Tabella 2 sono molteplici e comprendono sette categorie: l'iperparatiroidismo, le cause vitaminiche D correlate, le neoplasie solide, i farmaci, i disordini genetici ed endocrini ed infine una miscellanea di cause.¹³

Considerato questo ampio spettro di cause la prima indagine in corso di ipercalcemia è la determinazione sierica del PTH che orienta fin dall'inizio tra le due principali cause. Sono comunque presenti altre specifiche caratteristiche cliniche che possono indirizzare alla diagnosi prima ancora del rilevamento sierico del PTH come mostrato in Tabella 4.

Iperparatiroidismo

L'aumento delle indagini di screening per la calcemia sierica e l'introduzione e la diffusione delle indagini sieriche per la misurazione del PTH intatto ha notevolmente incrementato la diagnosi iniziale di iperparatiroidismo primitivo. Nell'80% dei casi la causa principale dell'iperparatiroidismo è determinata dalla presenza di un singolo adenoma paratiroideo (in meno del 5% dei casi è presente un duplice adenoma della paratiroidi), nel 10-15% dei casi da un'iperplasia delle paratiroidi e in meno dell'1% dei casi da un carcinoma della paratiroidi.¹⁴

Il trattamento definitivo per l'iperparatiroidismo primitivo è rappresentato dalla paratiroidectomia: tutti i pazienti sintomatici devono essere virtualmente arruolati per la procedura chirurgica che può essere eseguita con tecnica tradizionale, radio guidata e mini invasiva (laparoscopica pura, robotica e video assistita).

I pazienti asintomatici devono essere arruolati per la chirurgia, in accordo con il *Fourth International Workshop on Asymptomatic Hyperparathyroidism* se presentano i seguenti parametri: calcemia 1 mg/dL sopra il limite della norma, calciuria >400 mg/24 ore, clearance della creatinina ridotta del 30% rispetto al valore previsto per l'età del soggetto, densità ossea: T score <2,5 SD, età <50 anni.¹⁵

Pazienti non suscettibili del intervento chirurgico o che rifiutano la procedura chirurgica possono essere avviati alla terapia medica con i farmaci calcio-mimetici, *cinacalcet cloridrato*. Il cinacalcet si lega direttamente al recettore sensibile al calcio (CaSR) presente sulle cellule paratiroidi e aumenta la sensibilità del recettore nei confronti del calcio extracellulare con conseguente riduzione dei livelli di PTH ed dei livelli di calcio. Dopo somministrazione orale tale farmaco viene trasformato a livello epatico in metaboliti inattivi eliminati prevalentemente (80%) per via renale.

Vari studi clinici controllati ne hanno dimostrato l'efficacia nella riduzione dei livelli di concentrazione di PTH rispetto a placebo con effetti mantenuti, per somministrazioni protratte anche oltre i cinque anni. Riduce inoltre l'incidenza di paratiroidectomie, il rischio di fratture ossee ed il rischio di ospedalizzazione per problematiche cardiovascolari ma non la mortalità ed i ricoveri per tutte le cause.

Tabella 4. Caratteristiche cliniche dell'iperparatiroidismo vs ipercalcemia da tumori solidi.

Presentazione clinica	Iperparatiroidismo primitivo	Ipercalcemia tumore associata
Durata dell'ipercalcemia	Generalmente di lunga durata	Acuta/subacuta
Stato del paziente	Generalmente buon performance	Cattiva performance
Calcio sierico	Generalmente <3,0 mmol/L	Può essere >3,5 mmol/L
Evidenza di malignità	No	Spesso evidenziata in pazienti con neoplasia nota A volte prima presentazione

Il farmaco è generalmente ben tollerato e presenta scarsi effetti collaterali generalmente dose correlati (prevalentemente nausea ed emicrania).¹⁶

Ipercalcemia vitamina D dipendente

La forma più comune di supplemento vitaminico contenente vitamina D è la forma di 25 idrossi-vitamina D3. Nel caso di overdose da supplemento vitaminico deve essere quindi valutata la concentrazione sierica di 25 idrossi-vitamina D3 (e non di 1,25 idrossi-vitamina D3 il cui valore sierico è generalmente normale). In soggetti normali i livelli sierici di 25 idrossi-vitamina D3 sono generalmente tra 80 e 175 nmoli/L. Tale livello che può essere superato anche di 15 volte in caso di tossicità. Tale condizione generalmente è determinata da un'eccessiva assunzione orale di vitamina D come in corso di ipoparatiroidismo ma alcune condizioni cliniche come la sarcoidosi, la tubercolosi, la lebbra, la berilliosi, l'istoplasmosi e la coccidiomicosi possono presentare ipercalcemia ed ipercalcemia conseguente ad una conversione non regolata della 25(OH)D3 in 1,25(OH)D3.¹⁷⁻¹⁹ Gli effetti tossici sono stati osservati con assunzioni giornaliere di 2500 mg pari a 100.000 UI di vitamina D.

Quando si rendono manifesti i sintomi di tossicità è costante il reperto di elevati livelli sierici di calcio. Diventa pertanto fondamentale il riscontro laboratoristico di aumentati livelli di vitamina D per differenziare questa condizione da tutti gli altri stati di ipercalcemia. In pazienti che ricevono grosse dosi di vitamina D¹⁷ la calcemia deve essere quindi misurata frequentemente (settimanalmente all'inizio della terapia e poi mensilmente).

La terapia consiste nella sospensione della assunzione di vitamina D, adozione di dieta a basso contenuto di calcio e generalmente nella somministrazione di glucocorticoidi.

Il decorso è generalmente benigno salvo danni renali e calcificazioni renali metastatiche che possono insorgere ed essere irreversibili.¹⁸

Ipercalcemia neoplastica

L'ipercalcemia è la più comune complicanza metabolica associata ad una neoplasia. In alcuni casi può essere addirittura fatale. Ha una prevalenza nei pazienti neoplastici di circa 15-20 casi su 100.000 pazienti. Raramente è il sintomo d'esordio della malattia neoplastica stessa.

Tre sono le possibili cause alla base dell'ipercalcemia neoplastica: le metastasi ossee che di per se presentano attività osteolitica, il rilascio del PTHrP che stimola sia l'attività osteoclastica che il riassorbimento di calcio a livello dei tubuli renali ed infine la secrezione tumorale di calcitriolo che aumenta l'assorbimento del calcio a livello intestinale e inibisce la produzione della calcitonina. L'ipercalcemia neopla-

stica da osteolisi può essere sviluppata sia da paziente con metastasi ossee che da pazienti senza metastasi ossee. Nel paziente senza metastasi ossee è conseguente alla produzione di enormi quantità di mediatori solubili circolanti prodotti dalle cellule neoplastiche stesse e da numerose citochine prodotte dalle cellule dell'infiammazione. L'ipercalcemia neoplastica mediata dal peptide PTHrP è nota come *ipercalcemia umorale maligna*. Il peptide PTHrP mima gli effetti renali ed ossei del PTH. Contrariamente all'iperparatiroidismo primario l'ipercalcemia neoplastica è associata a bassi livelli di PTH ed elevati livelli di calcitriolo. I pazienti con linfoma di Hodgkin presentano ipercalcemia correlata all'aumentata produzione di calcitriolo sierico da parte delle cellule linfomatose.²⁰

La terapia dell'ipercalcemia maligna è fondata sull'idratazione, sull'impiego di diuretici dell'ansa e sull'impiego di farmaci inibenti il riassorbimento osseo (prevalentemente i bifosfonati). Tra i bifosfonati il pamidronato ed il più noto e potente zolendronato sono allo stato attuale i farmaci più utilizzati. La calcitonina è utilizzata in alcuni casi per la sua rapidità di azione soprattutto nelle emergenze mentre i glucocorticoidi svolgono un ruolo nelle neoplasie steroide-sensibili (mielomi e linfomi). Farmaci quali il nitrato di gallio e la mitramicina sono stati abbandonati.²¹

Ipercalcemia iatrogena (farmaco mediata)

Farmaci quali i diuretici tiazidici possono indurre forme moderate di ipercalcemia attraverso un aumento del riassorbimento del calcio a livello renale. Tali alterazioni generalmente si risolvono all'atto della sospensione del farmaco stesso.

L'assunzione cronica di calcio carbonato contenuto in discreta quantità in alcuni farmaci antiacidi può indurre la così detta *milk alkaly syndrome* un disordine del metabolismo calcico tutt'altro che comune caratterizzato da ipercalcemia ed alcalosi sino ad arrivare, nelle forme più gravi ad un'insufficienza renale conclamata. La disponibilità di terapie con anti-H2 per la malattia peptica ulcerosa gastrica e duodenale ha drammaticamente ridotto l'incidenza di tale patologia.

L'assunzione cronica di litio può determinare alterazioni nel meccanismo di *feedback* negativo calcio-PTH. In pratica la produzione di PTH non sarebbe inibita da concentrazioni di calcio anche elevate. Elevate dosi di vitamina A e dei suoi analoghi possono determinare ipercalcemia verosimilmente mediata da un aumento del riassorbimento osseo.²²

Ipercalcemia in altri disordini endocrini

Il riassorbimento osseo indotto da stati di tireotossicosi può causare forme moderate di ipercalcemia. L'Ipercalcemia può altresì essere presente in pazienti con insufficienza surrenalica: tale condizione è gene-

ralmente corretta da adeguata terapia reidratante e da farmaci glucocorticoidi.

La produzione di PTHrP classica del feocromocitoma può indurre ipercalcemia. Il feocromocitoma può inoltre essere associato con l'iperparatiroidismo primario nel contesto di una MEN 1.

Anche nel VIPoma per produzione del PTHrP è possibile rilevare una ipercalcemia da lieve a moderata.²³

Ipercalcemia in altri disordini genetici

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) rappresenta un difetto genetico autosomico dominante caratterizzato da ipercalcemia moderata, normoipocalciuria ed elevate concentrazioni di ormone paratiroideo. Generalmente è asintomatica ma di rado può presentarsi con affaticamento, sete eccessiva, debolezza e disturbi cognitivi. Esistono almeno tre forme genetiche di FHH: il tipo I, quella più frequente, è determinata dalla mutazione del recettore sensibile al calcio (CaSR). Il sospetto di tale rara patologia si basa sul riscontro di una lieve ipercalcemia associata a livelli normali o moderatamente elevati di PTH con relativa ipocalciuria. E' comunque sempre necessario escludere la diagnosi di iperparatiroidismo primitivo clinicamente e laboratoristicamente sovrapponibile alla FHH. La diagnosi differenziale può essere effettuata calcolando la concentrazione di calcio urinaria nelle 24 ore: i livelli di calcemia saranno normali o elevati nei pazienti con iperparatiroidismo mentre saranno bassi nei pazienti affetti da FHH. Altra diagnosi differenziale va posta con l'ipercalcemia umorale maligna e la sarcoidosi.²⁴

L'ipercalcemia idiopatica dell'infanzia è determinato da un raro gruppo di disordini genetici tutti associati ad un aumento del riassorbimento intestinale del calcio: possono altresì derivare da un effetto tossico della vitamina D o da un aumento della sensibilità alla vitamina D. La progressiva diminuzione della supplementazione del latte con vitamina D ha drasticamente diminuito l'incidenza di questa patologia, ma tuttora sono descritti casi in letteratura associati a intossicazione vitaminica materna con l'FHH e con l'iperparatiroidismo neonatale.²⁵

Miscellanea di altri disordini

L'immobilizzazione, ed in particolare la prolungata permanenza a letto, può essere causa scatenante di ipercalcemia come diretta conseguenza dell'accelerato riassorbimento osseo. Generalmente l'ipercalcemia si sviluppa entro poche settimane dall'inizio dell'allettamento. E' particolarmente evidente nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica (posizionamento di gessi, interventi correttivi per patologia traumatologica), pazienti con malattie neurologiche o vittime di traumi spinali. Tale alterazione si corregge rapidamente al recupero della capacità di carico.

Anche in corso di malattia di Paget è possibile il riscontro di ipercalcemia. Nella fase acuta della malattia è conseguente all'intenso e focale riassorbimento con la formazione delle così dette lesioni poliostotiche nella fase cronica può essere conseguente della prolungata immobilizzazione indotta dalle deformazioni ossee.

Infine un quadro di ipercalcemia si può riscontrare dopo un danno renale indotto da rhabdomiolisi quale conseguenza della mobilizzazione del calcio depositato nei tessuti molli.²⁶

Trattamento dell'ipercalcemia

I pazienti con ipercalcemia moderata asintomatici non necessitano generalmente di trattamento medico e di normalizzazione dei livelli di calcemia sierica. Pertanto quando i sintomi sono lievi ed il calcio plasmatico è inferiore a 11,5 mg/dL è sufficiente correggere il disturbo di base. Quando la calcemia supera i 15 mg/dL o si è in presenza di gravi sintomi e segni clinici di ipercalcemia diventa perentorio il trattamento medico con lo scopo di ridurre i livelli plasmatici di calcemia. Il trattamento più efficace e sicuro per il trattamento delle crisi ipercalcemiche è rappresentato dalla re-idratazione con soluzione salina e dall'utilizzo di diuretici dell'ansa, calcitonina e bifosfonati (Tabella 5).²⁷

Reidratazione e diuresi

In pazienti con ipercalcemia moderata il cardine della terapia medica consiste nell'aumentare l'escrezione di calcio a livello renale inducendo l'espansione del volume extracellulare mediante reidratazione con soluzione fisiologica endovenosa e contemporanea somministrazione di furosemide. Gli eventuali deficit di volume preesistenti, tipici dei pazienti ipercalcemici devono essere corretti prima di avviare la reidratazione con l'infusione di furosemide. Il paziente deve essere quindi incoraggiato ad assumere acqua liberamente e mantenere una adeguata mobilizzazione rimanendo allettato il meno possibile.

In pazienti con ipercalcemia severa deve essere avviata velocemente una intensa idratazione endovenosa. L'obiettivo è mantenere una diuresi oraria di almeno 200 mL/h. Ottenuta l'espansione del volume extracellulare il diuretico deve essere comunque sempre iniziato a basso dosaggio (10-20 mg ogni 6 ore) monitorando attentamente lo ionogramma (per prevenire l'insorgenza di ipokaliemia), la diuresi oraria ed il dosaggio plasmatico del calcio.

Nei pazienti con insufficienza renale nonostante non esista un metodo concordato in caso di ipercalcemia severa l'emodialisi con liquido dialitico a basso contenuto di calcio rimane probabilmente il metodo più efficace e sicuro.²⁸

Bifosfonati

In caso di ipercalcemia in corso di neoplasia vengono utilizzati come farmaci di prima linea in associazione con soluzione fisiologica e furosemide il pamidronato e l'acido zoledronico. Questi agiscono inibendo il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti e generalmente normalizzano la calcemia dopo 48-72 ore dalla infusione. Gli effetti collaterali di entrambi i farmaci comprendono dolori muscolari, febbri transitorie ed in alcuni casi ipocalcemia sintomatica e ipofosforemia associata a leucopenia.²⁹

Calcitonina fosfato

La calcitonina, ormone prodotto in risposta all'ipercalcemia dalla cellule parafollicolari C delle tiroide sembra ridurre il livello plasmatico di calcio inibendo l'attività osteoclastica. Viene generalmente utilizzata nelle ipercalcemie gravi associate alla malattia di Paget e alle neoplasie maligne soprattutto nei pazienti nefropatici nei quali non può essere effettuato il trattamento con grandi quantità di soluzione fisiologica endovenosa. Nelle neoplasie maligne viene generalmente usata in associazione a prednisone. Questo tipo di trattamento ha una rapida azione ma l'effetto terapeutico è generalmente breve e molti pazienti sviluppano frequentemente resistenza all'effetto

farmacologico: in tali casi risulta opportuno sospendere la somministrazione di calcitonina quando essa perde di efficacia (generalmente per 2-3 giorni), mantenendo la somministrazione di prednisone per poi successivamente riprenderla.³⁰

Glucocorticoidi

Tali farmaci sono generalmente utilizzati in pazienti ipercalcemici affetti da intossicazione da vitamina D, ipercalcemia idiopatica dell'infanzia e malattie granulomatose quali la sarcoidosi. Alcuni pazienti affetti da linfoma, mieloma, leucemia e carcinoma della mammella localmente avanzato e metastatico rispondono alle dosi indicate in Tabella 4 se pur comunque il 50% dei pazienti sono *non responders*. Dato che la latenza di risposta può essere di diversi giorni è di solito necessario un trattamento alternativo.³¹

Plicamicina

Nei pazienti con metastasi scheletriche ed ipercalcemia neoplastica la somministrazione di plicamicina (mitramicina) a dosaggi di 25 mg pro kg endovenosa è risultata essere estremamente efficace. L'effetto terapeutico si ottiene generalmente nell'arco di 36 ore. Tale farmaco presenta comunque importanti limita-

Tabella 5. Opzioni farmacologiche per il trattamento dell'ipercalcemia.

Agenti	Modalità di azione	Indicazioni	Precauzioni d'uso
Soluzione salina 2-4 L e.v. die / da 1 a 3 gg	Aumenta la filtrazione e l'escrezione del calcio	Aumento della Ca >14 mg /dL Aumento moderato della calcemia con sintomi	Può esacerbare scompenso cardiaco in pazienti anziani Drastico abbassamento della calcemia a 1-3 mg dL
Furosemide 10-20 mg e.v.	Inibisce il riassorbimento del calcio nel tubulo renale distale	A seguito di <i>aggressiva</i> reidratazione	Diminuzione del K ⁺ Disidratazione se utilizzato prima della restaurazione del volume intravascolare
Bifosfonati Pamidronato 60-90 mg e.v. in 4 ore Acido zoledronico 4 mg e.v. in 15'	Inibisce riassorbimento osseo ed azione osteoclastica	Ipercalcemia umorale maligna	Nefrossicità <Ca ⁺⁺ <PO ₄ Rebound >Ca ⁺⁺ in PHPT Effetto massimo a 72 ore
Calcitonina da 4 a 8 UI pro kg i.m. o s.c. ogni 6 ore per 24 ore	Inibisce il riassorbimento osseo, aumenta l'escrezione di calcio	Trattamento iniziale (dopo reidratazione) in ipercalcemie severe	Rebound >Ca ⁺⁺ dopo 24 ore Vomito, dolori addome Flush Rapido >Ca ⁺⁺ in 2-6 ore
Glucorticoidi Idrocortisone 200 mg 4 volte die per 3 giorni	Inibisce la conversione della vitamina D in calcitriolo	Intossicazione da vitamina D, neoplasie ematologiche, malattie granulomatose	Immunosoppressione, miopatia
Plicamicina 25 mcg pro kg/die per 4 gg in 6 h da 3 a 8 dosi	Citotossicità osteoclastica	Raramente usato nelle ipercalcemie severe	Tossicità midollare, epatica e renale
Gallio nitrato 100-200 mg per m ² e.v. nelle 24 ore per 5 giorni	Inibisce l'azione osteoclastica	Raramente usata nelle ipercalcemie severe	Tossicità midollare e renale

e.v., endovena; Ca⁺⁺, calcio; >, aumento; <, diminuzione; K⁺, potassio; i.m., intramuscolo; s.c., sottocutaneo; PHPT, iperparatiroidismo primitivo.

zioni nella pratica clinica dovute alla forte tossicità, al *rebound* ipercalcemico e alla durata di azione estremamente variabile. I principali effetti tossici sono rappresentati da piastrinopenia, diatesi emorragica con normale numero di piastrine (deficit qualitativi), tossicità epatica e renale. Nel caso di franca tossicità e nella impossibilità di poter sostituire tale farmaco se ne consiglia il frazionamento della dose (12,5 mg) e il mantenimento di un intervallo di somministrazione di almeno 72 ore da una dose all'altra.³²

Nitrato di Gallio

Viene anche esso generalmente utilizzato nelle ipercalcemie maligne, nell'ipercalcemia associata a metastasi ossee e nell'ipercalcemia da carcinoma della paratiroidi. L'infusione di tale sostanza è indicata quando l'ipercalcemia maligna è scarsamente controllata dalla soluzione fisiologica e dai diuretici dell'ansa. Un grave effetto collaterale è rappresentato dalla insufficienza renale acuta e non deve essere mai utilizzato in associazione ad altri farmaci nefrotossici o nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. Durante la somministrazione devono essere costantemente monitorati i volumi plasmatici, la funzionalità renale e la concentrazione del calcio e del PO_4 .³³

Fosfati endovena

La somministrazione endovenosa di PO_4 deve essere riservata a quei casi in cui l'ipercalcemia non risponde ad altri metodi, è pericolosa per la vita del paziente e l'emodialisi non è risultata efficace. La preparazione da somministrare è rappresentata da fosfato disodico e monopotassico alle dose massima di 1 gr endovena nelle 24 ore. La riduzione della calcemia è conseguente alla deposizione di calcio nei tessuti molli. Molta attenzione essere posta all'insorgenza di insufficienza renale.³⁴

Emodialisi

In caso di estrema ipercalcemia pericolosa per la vita del paziente l'emodialisi a basso contenuto di calcio rappresenta a tutt'oggi l'arma più efficace, sicura ed affidabile.^{35,36}

Chirurgia

In caso di crisi ipercalcemiche dovute ad iperparatiroidismo il trattamento chirurgico rimane l'opzione di prima scelta. La terapia chirurgica prevede la rimozione dell'adenoma o del carcinoma con tecniche tradizionali di esplorazione bilaterale del collo o con le più recenti tecniche di esplorazione unilaterale associate a tecniche di imaging pre operatorio ed al più recente utilizzo del monitoraggio della caduta del PTH intraoperatorio.

Bibliografia

1. Matikainen N. Hypercalcemia. *Duodecim* 2104;130:1404-12.
2. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem* 2012;45:954-63.
3. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67:1956-66.
4. Crowley R, Gittoes N. How to approach hypercalcemia. *Clin Med* 2013;13:287-90.
5. Assadi F. Hypercalcemia: an evidence-based approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis* 2009;3:71-9.
6. Marins TA, Galvao T, Korkeas F, Malerbi DA, Ganc AJ, Korn D, Wagner J, Guerra JC, Borges Filho WM, Ferracini FT, Korkeas H. Vitamin D intoxication: case report. *Einstein (Sao Paulo)* 2014;12:242-4.
7. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: physiology or fantasy? *J Bone Miner Res* 2013;28:973-9.
8. Savvari P, Peitsidis P, Alevizaki M, Dimopoulos MA, Antsaklis A, Papadimitriou CA. Paraneoplastic humorally mediated hypercalcemia induced by parathyroid hormone-related protein in gynecologic malignancies: a systematic review. *Onkologie* 2009;32:517-23.
9. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* 2014;17.
10. Wolch GR. Hypercalcemia. *Can Fam Physician* 2008;54:1232.
11. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management for hypercalcemia. *Treat Endocrinol* 2003;2:273-92.
12. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2001;18:233-45.
13. Royer AM, Maclellan RA, Stanley JD, Willingham TB, Giles WH. Hypercalcemia in the emergency department: a missed opportunity. *Am J Surg* 2014;80:732-5.
14. Crouzeix G, Kerlan V. Primary hyperparathyroidism: new concepts, new recommendations. *Ann Endocrinol* 2014;75: 21-36.
15. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Endocrinol Metab* 2014;99:3570-9.
16. Khann AA. Medical management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:60-3.
17. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LA. 25-Hydroxyvitamin D response to graded Vitamin D supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4845-51.
18. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smih LM. Effects of Vitamin D supplementation in older African American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1137-46.
19. Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, Van Laar JA, Hagen PM, Van Daele PL. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: is supplementation safe? *J Bone Mineral Res* 2014;29: 2498-503.
20. Tai N, Inoue D. Treatment of malignancy associated hypercalcemia. *Clin Calcium* 2014;24:1223-8.
21. Clines GA. Mechanism and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:339-46.
22. Candler PD, Scott JB, Drake BF, Ng K, Forman JP, Chan AT, Bennet GG, Hollis BW, Giovannucci EL, Em-

- mons KM, Fuchs CS. Risk of hypercalcemia in blacks taking hydrochlorothiazide and vitamin D. *Am J med* 2014;127:772-8.
23. Abu-Zaid A, Azzam A, Abudan Z, Alghoui A, Almana H, Amin T. Sporadic pancreatic vasoactive intestinal peptide-producing tumor (VIPoma) in a 47-year-old male. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014;7:109-15.
 24. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes obes* 2011;18:359-70.
 25. Wolf P, Muller-Sacherer T, Baumgartner-Parzer S, Winhofer Y, Kroo J, Gessl A, Luger A, Krebs M. A case of "late onset" idiopathic infantile hypercalcemia secondary to mutations in the CYP24A1 gene. *Endocr Pract* 2014;20:91-5.
 26. Joglekar SP, Hudson RL, Logasundaram R, Pereira JH. Surgical cure for non parathyroid hypercalcemia. *World J Surg Oncol* 2009;2:7-23.
 27. Bagnis C, Berruti S, Vitale C, Ravarino N, Marangella M. Un caso di ipercalcemia in emodiali. *G Ital Nefrol* 2013;30:5.
 28. Madziarska K, Zmonarski S, Augustyniak-Bartosik H, Magott M, Krajewska M, Mazanowska O, Banasik M, Penar JW, Madziarski M, Weide W, Boratynska M, Klinger M. Comment of magement of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia* 2015; 35:117-118.
 29. Sagsak E, Savas-Erdeve S, Keskin M, Cetinkaya S, Aycan Z. The use of pamidronatefor acute vitamin d intoxication, clinical experience with three cases. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2015;10:1515.
 30. Koltin D, Rachmiel M, Wong BY, Cole DE, Harvey E, Sochett E. Mild infantile hypercalcemia: dagnostic test and outcome. *J Pediatr* 2011;159:215-21.
 31. Pieters T, Devogelaer JP, Meunier H, Nagant de Deuxchaisnes C. Hypercalcemia in acute adrenal insufficiency. A case reports. *Acta Clin Belg* 1990;45:42-6.
 32. Nunez LE, Nvobo SE, Gonzalez-Sabin J, Perez M, Menendez N, Brana AF, Shaaban KA, He M, Moris F, Salas JA, Rohr JA, Mendez C. A novel mithramycin analogue with high antitumor activity and less toxicity generated by combinatorial byosynthesis. *J Med Chem* 2012;55: 5813-25.
 33. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis* 2014;63:141-7.
 34. Chang WT, Eadin B, McCurdy MT. Calcium, magnesium and phosphate abnormalities in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32349-66.
 35. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Hayami N, Suwabe T, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Sawa N, Fujii T, Takaichi K. Bone histomorphometry in a long term hemodialysis patient with hypoparathyroidism and sarcoidosis. *Osteoporos Int* 2014;13.
 36. Crouzeix G, Kerlan V. Primary hyperparathyroidism: new concept, new recommendations. *Ann Endocrinol* 2014;75:1.

Approccio clinico-diagnostico e strumentale alle ipomagnesiemie e alle ipermagnesiemie

Lorenza Lenzi

UO Medicina Interna Rovereto, APSS Trento, Italia

Introduzione

Il magnesio (Mg^{2+}), pur essendo uno ione spesso dimenticato nella pratica clinica,¹ svolge un ruolo essenziale nelle funzioni fisiologiche del cuore, del cervello, dei muscoli, delle ossa e nella conduzione neuromuscolare. Rappresenta il secondo catione più presente nell'ambiente intracellulare e agisce come cofattore di circa 300 enzimi.²⁻⁷

Un adulto normale possiede un pool di magnesio pari a 20-28 g (circa 1000 mmol) distribuiti per il 60% nello scheletro, per il 39% nei muscoli e nei tessuti molli e solo per l'1% nei fluidi extracellulari, con una concentrazione plasmatica compresa tra 0,7 e 1,1 mmol/L (1,7-2,6 mg/dL). Per mantenere tale concentrazione sierica viene raccomandata un'assunzione giornaliera di 420 mg nell'uomo e di 320 mg nelle donne. Il magnesio ionizzato costituisce il 50% della magnesiemia totale e rappresenta la quota elettrofisiologicamente attiva. Il 10% del magnesio a livello ematico è complessato con anioni, il restante 30-40% è legato all'albumina.²

Ruolo del magnesio

Rappresenta il cofattore per numerosi enzimi coinvolti nella sintesi proteica, nella trasmissione e conduzione neuromuscolare, nella regolazione della glicemia e della pressione arteriosa. Ha un ruolo nel trasporto di altri ioni, facilitando il trasporto attivo di ioni calcio e potassio attraverso le membrane cellulari.⁷ Il magnesio è strettamente correlato con il

metabolismo dell'osso. Fisiologicamente, in caso di ipomagnesiemia, questo ione viene, infatti, mobilizzato dall'osso per ripristinare la sua normale concentrazione plasmatica. Il magnesio presente sulla superficie dell'osso viene continuamente scambiato con quello presente nel sangue. Inoltre, esso incrementa la solubilità degli ioni fosforo e dell'idrossiapatite di calcio e stimola la proliferazione degli osteoblasti. Il Mg è necessario per tutti i processi enzimatici che coinvolgono l'adenosina trifosfato e per molti degli enzimi coinvolti nel metabolismo degli acidi nucleici. Da ricordare inoltre, alla luce delle attuali evidenze, il suo ruolo nelle funzioni immunologiche, essendo coinvolto nell'attivazione dei macrofagi, nell'adesione e nell'attività battericida dei granulociti, nella proliferazione dei linfociti e nel facilitare il legame delle endotossine ai monociti.⁷

Assorbimento ed eliminazione del magnesio

Il magnesio è contenuto in molti prodotti alimentari, come i cereali (soprattutto integrali), le noci (160 mg per 100 grammi di prodotto), le mandorle (200 mg), le arachidi (120 mg), il miglio e il grano saraceno (120-140 mg), il cacao (400 mg), il germe di grano, le lenticchie, le verdure verdi (soprattutto spinaci), nelle carni, nei farinacei e nei prodotti lattiero-caseari.⁸

Il mantenimento della concentrazione sierica di Mg è, in larga misura, funzione dell'apporto alimentare, della regolazione nell'assorbimento intestinale e dell'eliminazione che avviene a livello renale. L'assorbimento giornaliero di magnesio è di circa 6-10 mg/kg, generalmente avviene a livello del digiuno e dell'ileo: l'assorbimento passivo di magnesio, che dipende dal gradiente di concentrazione si svolge mediante le giunzioni serrate attraverso un meccanismo paracellulare claudine mediato e l'assorbimento attivo di magnesio avviene attraverso trasportatori detti *transient receptor potential channel melastatin member 6 e 7* (TRPM6 e TRPM7).⁴

L'eliminazione del magnesio avviene attraverso il rene: generalmente vengono filtrati 2,4 g al giorno

Corrispondente: Lorenza Lenzi UO Medicina Interna Rovereto, APSS Trento, Italia. E-mail: lorenza.lenzi70@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright L. Lenzi, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):104-110

di magnesio, di cui il 5% (120 mg) viene eliminato nelle urine. L'entità della filtrazione glomerulare e del riassorbimento tubulare influenzano l'omeostasi renale del magnesio. Generalmente il 20-25% del carico filtrato viene riassorbito nel tubulo contorto prossimale ed il 60% nell'ansa ascendente di Henle (ed è qui che i farmaci hanno la maggiore influenza) e il rimanente 5-10% dall'assorbimento transcellulare a livello del tubulo contorto distale.⁵

Valutazione del magnesio del nostro organismo

Solo lo 0,3% del magnesio totale si trova nel plasma e questo dato è di particolare importanza se si considera che solo il magnesio sierico è misurabile in laboratori convenzionali: tale dato quindi potrebbe non fornire adeguate informazioni sul suo bilancio reale. Il dosaggio del magnesio sierico non fa parte degli esami di routine e deve essere richiesto in condizioni cliniche rilevanti come aritmie, ipopotassiemia, ipocalcemia, diarrea e alcolismo; inoltre è raccomandato il dosaggio nei pazienti critici e in concomitanza alla somministrazione di farmaci che possano determinarne una riduzione. Nella Tabella 1 si riportano alcuni test, ricordando che nella pratica clinica viene eseguito soltanto il dosaggio del magnesio sierico.

La normale concentrazione sierica di Mg varia tra 1,7 a 2,6 mg/dL (0,7-1,1 mmol/L).

Il fattore di conversione da milligrammi a millimole è 0,04113.

Può essere utile ricordare la seguente formula:

$$1 \text{ g Mg-solfato} = 98 \text{ mg Mg} = 4,06 \text{ mmol Mg} = 8,12 \text{ Eq Mg}$$

Messaggi chiave

- Il magnesio è essenziale in molte funzioni del nostro organismo. L'assorbimento del magnesio assunto con gli alimenti è regolato a livello intestinale, il rene provvede al controllo dell'eliminazione.
- Agisce come cofattore di circa 300 enzimi, gioca ruolo fondamentale nella trasmissione e condurrezioni neuromuscolare.
- Il dosaggio sierico, metodica disponibile su larga scala in tutti i laboratori clinici, non viene effettuato di routine e deve essere richiesto dal clinico.

Approccio alle ipomagnesiemie

Definizione di ipomagnesiemia: concentrazione sierica di Mg <1,7 mg/dL (<0,70 mmol/L)

Deplezione grave <1 mg/dL; moderata: da 1 a 1,5 mg/dL; lieve: da 1,6 a 1,9 mg/dL e sospetto clinico di deficit.

La diagnosi di ipomagnesiemia deve essere sospettata in pazienti con fattori di rischio predisponente e/o in presenza di ipopotassiemia o ipocalcemia non altrimenti spiegabile. I sintomi della carenza di magnesio possono essere aspecifici e di solito si sovrappongono ai sintomi di altri squilibri elettrolitici. La gravità dei sintomi e dei segni dipende dall'entità di carenza del magnesio e dalla velocità di comparsa del deficit.

Le manifestazioni cliniche di ipomagnesiemia possono interessare ogni sistema, compresi i sistemi neuromuscolari, cardiovascolari, renali e gastrointestinali (Tabella 2).

Analizza l'ECG: ECG e ipomagnesiemia.⁹⁻¹³

I cambiamenti elettrocardiografici possono fornire utili indizi diagnostici alla presenza di anomalie

Tabella 1. Test di laboratorio per dosaggio del magnesio (Modificata da ²).

Test	Commento
Magnesio sierico	A volte non è adeguato poiché meno del 0,3% di magnesio si trova nel siero. Tuttavia, è facile, accessibile ed economico
Escrezione di magnesio nelle urine delle 24 ore	Aiuta a differenziare la perdita renale di magnesio da un'assunzione inadeguata o da uno scarso assorbimento
Test da carico di magnesio	Identifica i pazienti con carenza di magnesio normomagnesico. Valuta l'assorbimento intestinale di magnesio. Indirettamente valuta la quota ossea di magnesio
Concentrazione di magnesio nei globuli rossi	Può dare un'indicazione precoce della carenza di magnesio
Analisi isotopica del magnesio	Usato nella ricerca per valutare l'assorbimento del magnesio dal tratto gastrointestinale
Magnesio ionizzato	Più preciso, specialmente nei pazienti critici con rapidi cambiamenti nell'emodinamica. Non influenzato da albumina bassa. Non eseguito di routine

elettrolitiche e il tempestivo riconoscimento può essere salvavita. Nelle Figure 1 e 2 si possono visualizzare le anomalie più frequenti in presenza di ipomagnesiemia.

La carenza cronica di magnesio si manifesta con interessamento di numerosi organi e molteplici possono essere i sintomi/segni di presentazione (Tabella 3).

Cause di ipomagnesiemia

Le cause di ipomagnesiemia si possono riassumere come segue:

1. Riduzione dell'apporto alimentare: malnutrizione/digiuno, uso di infusioni parenterali senza magnesio.
2. Malassorbimento e perdita gastrointestinale: diarrea cronica severa e prolungata.
3. Aumento della perdita renale - patologie congenite (es. sindrome di Bartter o Gitelman) e acquisiti del tubulo.
4. Patologie di interesse metabolico-endocrinologico:

iperaldosteronismo primario e secondario; Hungry bone syndrome; la presenza di metastasi ossee possono portare ad ipomagnesiemia, ipocalcemia e crisi tetaniche; sindrome da inappropriata secrezione di ADH, diabete mellito.

5. Altre cause: Stress, alcolismo cronico, allattamento, esercizio prolungato, ustioni gravi, nel decorso post operatorio di chirurgia cardiaca dopo by-pass (circuito extra corporeo, trasfusioni, adrenalina).
6. Da farmaci:¹³
 - che provocano aumentata perdita renale (aminoglicosidi, amfotericina b, anti EGF receptor (tipo cetuximab), inibitori della calcineurina (ciclosporina and tacrolimus) derivati del platino (cisplatino and carboplatino), pentammina, diuretici dell'ansa e tiazidi;
 - che riducono assorbimento- downregulation trasportari tipo TRPM6 (inibitori di pompa protonica);

Tabella 2. Manifestazioni cliniche e laboratoristiche dell'ipomagnesiemia (Modificata da²).

Sistema	Manifestazione clinica
Neuromuscolare	Tremori, fascicolazioni muscolari, spasmi muscolari e crampi, contrazioni muscolari, intorpidimento, formicolio e debolezza
Sistema nervoso centrale	Agitazione, depressione, improvvisi cambiamenti nel comportamento, encefalopatia e convulsioni
Cardiovascolare	Aritmie e modifiche ECG
Gastrointestinale	Perdita di appetito, nausea e vomito
Metabolico	Ipotassiemia e ipocalcemia

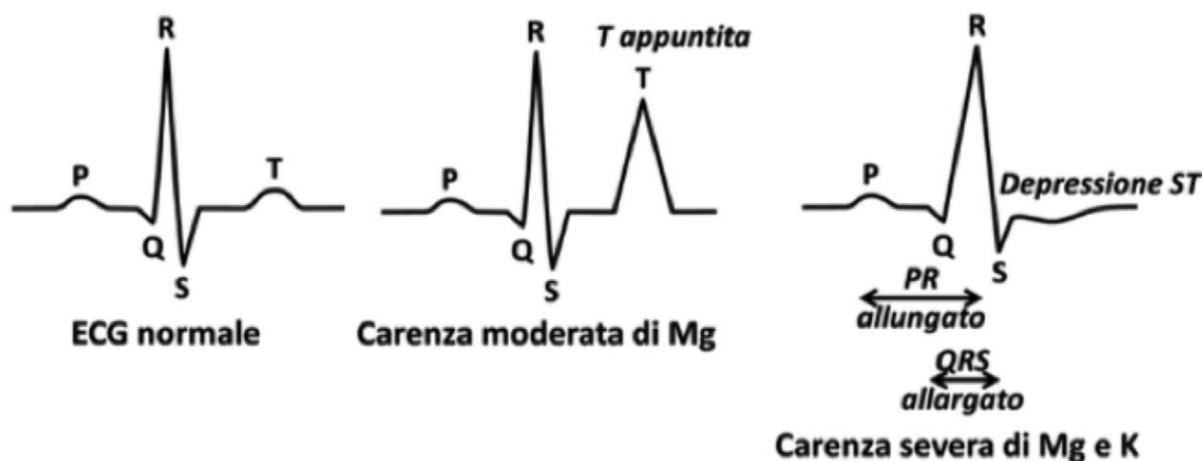


Figura 1. Anomalie ECG in corso di ipomagnesiemia.

- l'adrenalina ed altri B-agonisti (come il salbutamolo), che possono portare ad una transiente ipomagnesiemia anche in pazienti sani;
- la somministrazione di citrato (presente in trasfusione di globuli rossi e/o calcio-citrato).

Trattamento dell'ipomagnesiemia

La dose e la modalità di somministrazione di magnesio devono essere selezionate sulla base della gravità delle manifestazioni cliniche e del grado di ipomagnesiemia. Sono disponibili diversi sali di magnesio per via orale. Ognuno differisce nel contenuto di magnesio elementare, ma generalmente hanno una biodisponibilità limitata. Una dose giornaliera tipica in un paziente con funzionalità renale normale è da 240 a 1000 mg (da 20 a 80 meq/da 10 a 40 mmol) di magnesio elementare in dosi suddivise. Nei pazienti con sintomi lievi va preferita la via di somministrazione orale. Tuttavia, molti pazienti non sono in grado di assumere magnesio per via orale e la diarrea può manifestarsi come effetto collaterale dose-limitante.

I pazienti sintomatici, come quelli con aritmie o convulsioni devono ricevere il magnesio per via endovenosa. Tali pazienti dovrebbero avere un monitoraggio cardiaco continuo. È importante valutare la funzionalità renale del paziente prima di un'eventuale somministrazione di magnesio. I pazienti con insufficienza renale dovrebbero ricevere il 25%-50%

della dose iniziale raccomandata per pazienti con funzionalità renale normale.

Schemi di trattamento dell'ipomagnesiemia grave¹⁴

Ipomagnesiemia grave o sintomatica: 2 g di solfato di magnesio (8 mmol) EV in 15 min.

Torsione di punta: 2 g di solfato di magnesio (8 mmol) EV in 1-2 min.

Convulsioni: 2 g di solfato di magnesio (8 mmol) EV in 10 min. Se le convulsioni persistono, la dose può essere ripetuta fino a un totale di 10 g nelle 6 h successive diluendo le fiale di magnesio solfato in soluzione di glucosio 5% o sodio cloruro 0-9%.

Quando la magnesiemia è $\leq 1,25$ mg/dL ($<0,5$ mmol/L) ma i sintomi sono meno gravi, il magnesio



Figura 2. Torsione di punta.

Tabella 3. Effetti su organi/apparati del deficit cronico di magnesio (Modificata da ²).

Organo	Impatto del deficit di magnesio
Cervello	Aumento rischio di emicrania, di convulsioni tonico cloniche e di stroke
Cuore	Aumento rischio di aritmie, tossicità da digitale, cardiopatia ischemica, aumento di mortalità e morbilità nei pazienti con scompenso cardiaco, aumento di mortalità e morbilità post IMA
Polmone	Aumento severità bronchite cronica ostruttiva
Rene	Nei pazienti con insufficienza renale l'ipomagnesiemia è associata a maggior rischio di osteoporosi, maggior morbilità cardiovascolare e aumento di tutte le cause di mortalità
Ossa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento rischio di osteoporosi <ol style="list-style-type: none"> a. Formazione di ossa di grandi dimensioni ma fragili b. Riduce vascolarizzazione delle ossa c. Aumenta le citochine infiammatorie d. Riduce i livelli di PTH e. Aumento della resistenza del tessuto al PTH f. Diminuzione dei livelli di vitamina D 2. Causa rachitismo vitamina D resistente <ol style="list-style-type: none"> a. Riduzione della sintesi di vitamina D b. Riduzione dei livelli di PTH
Sistema cardiovascolare	Aumento rischio di aterosclerosi, aumento rischio di ipertensione aumento del tono vascolare e della resistenza dei vasi
Pancreas e metabolismo	Aumento dell'insulino-resistenza e aumento di rischio di diabete tipo 2, aumento di trigliceridi colesterolo, aumento dello stress ossidativo, diminuzione di HDL

solfato può essere somministrato per via endovenosa in soluzione glucosata al 5% a una velocità di 1 g/h in infusione lenta per un tempo massimo di 10 h.

Identificazione della causa di ipomagnesiemia

Nella gestione dell'ipomagnesiemia rimane determinata l'identificazione e la gestione della causa che ha portato al deficit di magnesio. I pazienti con ipomagnesiemia indotta da un diuretico tiazidico o un diuretico dell'ansa possono beneficiare dell'aggiunta di un diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride. Questi farmaci possono ridurre l'escrezione di magnesio aumentando il suo riassorbimento. L'amiloride può anche essere utilizzata in condizioni associate a persistente perdita di magnesio urinario come la sindrome di Bartter o Gitelman o la nefrotossicità da cisplatino.

I livelli sierici di magnesio di solito aumentano rapidamente con la terapia, ma i depositi intracellulari richiedono più tempo per essere reintegrati. Pertanto è consigliabile in pazienti con normale funzionalità renale continuare l'integrazione di magnesio per almeno uno o due giorni dopo che la concentrazione sierica si normalizza.

Messaggi chiave

- L'ipomagnesiemia deve essere sospettata nei pazienti che presentano fattori di rischio predisponenti (es. diarrea cronica, terapia con inibitori della pompa protonica, alcolismo, uso diuretici) o manifestazioni cliniche di ipomagnesiemia (ad es. ipocalcemia inspiegata, ipokaliemia refrattaria, disturbi neuromuscolari, aritmie ventricolari).
- I pazienti con segni e sintomi severi di ipomagnesiemia devono ricevere il magnesio per via endovenosa con monitoraggio ECG. La terapia orale deve essere preferita nel paziente paucisintomatico scegliendo una preparazione a rilascio prolungato, al fine di prevenire aumenti improvvisi della concentrazione plasmatica di magnesio.
- La correzione della causa di ipomagnesiemia è determinata per un trattamento efficace.

Approccio alle ipermagnesiemie

L'ipermagnesiemia viene osservata principalmente in due situazioni: quando la funzionalità renale è compromessa e/o quando viene somministrato un grande carico di magnesio, sia per via endovenosa, orale o come clistere.²

Vi è correlazione tra aumento del magnesio sierico e manifestazioni cliniche, che da lievi possono portare ad arresto cardiaco.

- Concentrazione sierica di magnesio da 4 a 6 mEq/L (da 4,8 a 7,2 mg/dL o da 2 a 3 mmol/L) - Nausea, flushing, mal di testa, letargia, sonnolenza e riflessi tendinei profondi diminuiti.
- Concentrazione sierica di magnesio da 6 a 10 mEq/L (da 7,2 a 12 mg/dL o da 3 a 5 mmol/L) - Sonnolenza, ipocalcemia, assenza di riflessi tendinei profondi, ipotensione, bradicardia e alterazioni dell'ECG.
- Concentrazione sierica di magnesio superiore a 10 mEq/L (12 mg/dL o 5 mmol/L) - Paralisi muscolare che porta a quadriplegia flaccida, apnea e insufficienza respiratoria, blocco cardiaco completo e arresto cardiaco. Nella maggior parte dei casi, l'insufficienza respiratoria precede l'asistolia. L'elettrocardiogramma nell'ipermagnesiemia mostra delle anomalie ben definite:

- Intervallo PR e QT allungati
- QRS allargato
- Onde T appuntite
- Blocco atrioventricolare completo e asistolia.

Cause di ipermagnesiemia

L'ipermagnesiemia può essere osservata nel 10-15% dei pazienti ospedalizzati,² di solito nel contesto dell'insufficienza renale. I livelli plasmatici di magnesio aumentano quando la funzionalità renale diminuisce poiché non esiste un sistema di regolazione del magnesio diverso dall'escrezione urinaria.

L'ingestione orale massiva di magnesio può occasionalmente superare la capacità escretoria renale, in particolare se vi è una concomitante insufficienza renale. Quantità considerevoli di magnesio possono essere assorbite dall'intestino in seguito a un clistere di magnesio.

Le segnalazioni di ipermagnesiemia farmaco-indotta sono rare e per lo più legate all'uso di magnesio solfato endovenoso e all'assunzione di prodotti di automedicazione contenenti magnesio come gli antiacidi.

L'ipermagnesiemia lieve si può verificare in una varietà di altri contesti clinici tipo iperparatiroidismo primitivo, disturbi congeniti del recettore del calcio e stati ipercatabolici, come la sindrome da lisi tumorale, in cui il magnesio viene rilasciato dalle cellule.²

Trattamento dell'ipermagnesiemia

Il trattamento di pazienti con ipermagnesiemia sintomatica include la sospensione della somministrazione di magnesio, uso di terapia di supporto e somministrazione di calcio cloruro.

Nell'urgenza è necessario utilizzare:¹⁴

- Cloruro di calcio 10% 5-10 mL, ripetibili se necessario.

- Diuresi forzata: soluzione fisiologica 0,9% con furosemide 1 mg/kg EV.
- Supporto ventilatorio se necessario.
- Nei pazienti con malattia renale avanzata (eGFR minore di 15 mL/min/1,73 m² o già in dialisi cronica) emodialisi d'urgenza.

Magnesio e preeclampsia: quando il monitoraggio clinico diventa importante!

La preeclampsia è una complicanza della gravidanza, caratterizzata dall'insorgenza di ipertensione e proteinuria o ipertensione e disfunzione di vari organi (rene, fegato, cervello, piastrinopenia) con o senza proteinuria dopo la 20^a settimana di gestazione. In questo setting il solfato di magnesio rappresenta il farmaco di scelta.

Il meccanismo dell'effetto anticonvulsivante del solfato di magnesio non è stato chiaramente definito. L'azione principale potrebbe essere quella centrale, determinando l'innalzamento della soglia convulsiva, agendo sul recettore N-metil D-aspartato; inoltre favorirebbe la stabilizzazione della membrana tramite l'azione di bloccante non specifico del canale del calcio e la riduzione della trasmissione di acetilcolina nelle terminazioni nervose.^{12,13}

L'adozione nelle unità operative di ostetricia di un protocollo specifico per la gestione del magnesio solfato è auspicabile al fine di garantirne un corretto uso.¹³

La tossicità del magnesio, che è rara nelle donne con una buona funzionalità renale, è correlata alla concentrazione di magnesio sierico.

La valutazione clinica della possibile tossicità del magnesio deve essere eseguita ogni 1-2 ore e prevede:

- valutazione del riflesso rotuleo (la perdita dei riflessi è la prima manifestazione di ipermagnesemia sintomatica);
- il conteggio degli atti respiratori/minuto;
- il monitoraggio della diuresi (valore di allarme: diuresi minore di 100 cc in 4 ore).

Va controllato il livello di magnesio sierico ogni 6 ore se:

- compare un attacco epilettico durante la somministrazione di solfato di magnesio;
- comparsa di segni/sintomi clinici indicativi di tossicità del magnesio;
- Presenza di oliguria (diuresi minore di 100 cc nelle 4 ore) - presenza di insufficienza renale (creatinina >1,2 mg/dL).

Messaggi chiave

- L'ipermagnesemia, seppur più rara, va gestita con stretto monitoraggio clinico/elettrocardiogra-

fico per le possibili complicanze anche fatali, in particolare aritmiche.

- L'identificazione della causa dell'ipermagnesemia permette di adottare strategie terapeutiche adeguate, in particolare la presenza di insufficienza renale severa/terminale richiede una tempestiva dialisi.
- L'uso di solfato di magnesio nel setting della preeclampsia deve essere gestito secondo rigoroso protocollo che deve prevedere il riconoscimento della tossicità e il dosaggio sierico del magnesio.

Conclusioni

L'approccio terapeutico delle alterazioni dello ione magnesio non può prescindere da un'anamnesi accurata e da un'attenta valutazione clinica del malato. Il dosaggio sierico del magnesio può richiedere del tempo e nell'urgenza le gravi iper/ipomagnesemie richiedono un tempestivo intervento farmacologico: il sospetto clinico e l'analisi dell'ECG sono due elementi che ci possono aiutare in una burrascosa guardia in Medicina Interna.

Bibliografia

1. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Clin Chem* 1994;102:616-22.
2. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol*. 2018 April16; 2018:9041694. doi: 10.1155/2018/9041694.eCollection 2018.
3. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(2):131-41.
4. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Current opinion in gastroenterology* 2008;24(2):230-5.
5. De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clinical Kidney Journal*. 2012;5(Suppl 1):i15-i24.
6. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
7. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 2015;7 (9):8199-26.
8. Lowenstein FW, Stanton MF. Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974. *Journal of the American College of Nutrition* 1986;5(4):399-414.
9. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1663-82.
10. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352:391-6.

11. Hansen BA, Bruserud Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients J Intensive Care. 2018; 6:21.
12. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol 2004; 190(6):1520-6.
13. Mittendorf R, Pryde PG. A review of the role for magnesium sulphate in preterm labour. BJOG 2005;112 Suppl 1:84-8.
14. Linee Guida ERC (European Resuscitation Council) per la rianimazione cardiopolmonare 2015.

Non-commercial use only

Approccio al paziente con ipofosfatemia e iperfosfatemia

Maria Teresa De Donato

Medicina Generale, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, PO Ruggi, Salerno, Italia

Il fosforo

Introduzione

Il fosforo, non metallo del gruppo dell'azoto, 15° elemento della tavola periodica, è altamente reattivo ed esiste in natura solo come fosfato. È, infatti, generalmente legato a 4 atomi di ossigeno, variamente idrogenato.

È elemento indispensabile delle cellule dell'organismo. Infatti i fosfolipidi, le fosfoproteine, gli acidi nucleici e tutti i composti intracellulari contenenti fosforo, quali adenosina trifosfato (ATP), guanosina trifosfato (GTP), guanin monofosfato ciclico (cGMP), nicotinamide-adenin-dinucleotide (NAD) e 2,3 difosfoglicerolo (2,3-DPG), svolgono un ruolo critico nel mantenimento di molti ben noti fondamentali processi biologici tra cui il metabolismo energetico, la fosforilazione di proteine necessarie alla trasmissione cellulare, il metabolismo degli acidi nucleici e il mantenimento dell'integrità di membrana.¹ Dal fosforo dipendono, inoltre, l'integrità dello scheletro, la contrazione muscolare e il rilascio ai tessuti di ossigeno.

È, quindi, più che facilmente comprensibile l'importanza di una corretta omeostasi del fosfato e di come l'ipofosforemia e l'iperfosforemia possano essere responsabili di significative spesso sottovalutate complicazioni cliniche.

Omeostasi del fosforo

La comprensione dell'omeostasi del fosforo è essenziale² anche per la gestione e il trattamento delle condizioni che causano uno squilibrio nel suo metabolismo.

Corrispondente: Maria Teresa De Donato, Medicina Generale, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, PO Ruggi, Salerno, Italia.
E-mail: md.maresa@tiscali.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M.T. De Donato, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):111-120

Il fosforo presente nell'organismo (pressoché l'1% del peso corporeo di un soggetto adulto) si trova per l'80% circa nel tessuto osseo come cristalli di idrossiapatite. La restante quota è così mediamente ripartita: il 9% nel tessuto muscolare, il 10,9% nel tessuto viscerale, lo 0,1% nell'ambiente extracellulare.

In ambito intracellulare il fosforo, in condizioni di sostanziale equilibrio con il compartimento extracellulare, si trova in concentrazioni pari a 1-2 mmol/L (3,09-6,18 mg/dL), in parte integrato in molecole organiche in parte come anione libero (HPO_4^- e H_2PO_4^-).

Circa 2/3 del fosforo plasmatico è fosforo organico, un terzo è inorganico. I laboratori di analisi cliniche analizzano solo la frazione inorganica. L'intervallo di riferimento del fosforo plasmatico è di 2,4-4,1 mg/dL (0,78-1,34 mmol/L). Per passare dai mg/dL alle mmol/L basterà dividere per 3,1.

Quando si parla del dosaggio, i termini fosforo e fosfato sono spesso usati come sinonimi, ma in realtà, come già detto, il test misura la concentrazione del fosfato inorganico nel sangue.

I livelli ematici di fosfati presentano una variabilità circadiana, con minimo tra le ore 7:00 e le 10:00, e sono significativamente influenzati dalla assunzione alimentare di fosfati. Il digiuno può abolire questa variazione diurna.

Inoltre le concentrazioni sieriche di fosfato variano nelle varie fasce di età (Tabella 1). In particolare i livelli risultano aumentati durante il periodo di accrescimento neonatale, per poi stabilizzarsi a partire dall'età infantile fino a quella adulta. Ciò indica che il fabbisogno e la regolazione del metabolismo del fosfato si modificano con l'età in relazione al ruolo importante svolto dal fosforo nei processi di crescita.

Non c'è differenza di genere nella concentrazione di fosfato sierico nella fascia di età 20-40 anni. In età senile la concentrazione è più bassa negli uomini che nelle donne. Durante la gravidanza si ha riduzione dei valori di fosfato plasmatico.

La maggior parte (~90%) dei fosfati plasmatici è legata a calcio, magnesio e sodio ed è filtrata a livello del glomerulo renale; solo il 10% circa dei fosfati plasmatici non è filtrabile in quanto legato a proteine ematiche. L'introito giornaliero di fosfati, ampiamente presenti

negli alimenti, è mediamente, nei paesi industrializzati, 20 mg.kg⁻¹.die (~1500 mg/die) che praticamente corrisponde all'*intake* richiesto. Di questa quota vengono riassorbiti ~16 mg.kg⁻¹.die⁻¹.³ In gravidanza e allattamento le richieste aumentano del 50%.

L'assorbimento avviene principalmente nel tratto digiunale del tenue, mediante due meccanismi di trasporto:

- uno passivo, paracellulare, sodio e vitamina D indipendente, responsabile del 70% dell'assorbimento della quota ingerita secondo un gradiente di concentrazione,
- uno attivo, non saturabile e sodio/vitamina D-dipendente⁴ che può ulteriormente incrementare il tasso di assorbimento dei fosfati fino all'85-90% dell'apporto alimentare.

Approssimativamente, ~3 mg.kg - die (~200 mg) sono secreti nell'intestino attraverso le secrezioni pancreatiche e intestinali, portando a un assorbimento netto di fosforo di ~13 mg.kg - die. Il controllo dei livelli serici di fosfati si realizza principalmente a livello del tubulo renale prossimale dove si realizza il riassorbimento dell'80% del fosforo filtrato. Del restante 20%, il 10% viene riassorbito a livello del tubulo distale, mentre il 10% viene escreto (circa 13 mg.kg - die).⁵

Il trasporto attivo attraverso la membrana delle cellule digiunali e tubulari è regolato dall'espressione e dall'attività biologica di tre specifici co-trasportatori di membrana sodio-dipendenti, tutti membri della famiglia SLC (*SoLute Carrier*).⁶

Tali trasportatori sono stati localizzati sulle membrane apicali delle cellule tubulari prossimali e sugli enterociti: NaPi-IIa (SLC34A1) e NaPi-IIc (SLC34A3) sono espressi a livello della membrana apicale delle cellule del tubulo renale prossimale⁷ mentre NaPi-IIb (SLC34A2) è espresso a livello della membrana apicale delle cellule digiunali.⁸

NaPi-IIa trasporta preferenzialmente cationi bivalenti di fosfati con un rapporto stechiometrico Na⁺: PO₄⁻ di 3:1, mentre NaPi-IIc opera secondo un rapporto stechiometrico Na⁺: PO₄⁻ di 2:1. L'espressione cellulare di NaPi-IIa e NaPi-IIc è strettamente regolata, così da adattare il riassorbimento renale di fosfati alle esigenze dell'organismo.

Studi sperimentali hanno evidenziato un altro tipo di trasportatore, definito di tipo III, presente in due isoforme: PiT1 e PiT2.⁹ Tali trasportatori sono stati localizzati sulle membrane basolaterali delle cellule tubulari prossimali e sugli enterociti: la loro attivazione medierebbe l'ingresso nelle cellule del fosforo proveniente dal liquido interstiziale.

Dall'equilibrio dinamico tra riassorbimento attivo dei fosfati a livello tubulare renale, assorbimento attivo e passivo a livello digiunale e scambio di fosfato tra ambiente extracellulare e tessuto osseo (circa 300 mg/die) dipende l'omeostasi dei fosfati (Figura 1): il mantenimento di questo equilibrio fisiologico è di cruciale importanza biologica.

Relativamente di recente sono emersi nuovi interessanti aspetti della regolazione del metabolismo del fosfato, con dimostrazione che altri fattori sono coinvolti nel mantenimento dell'equilibrio del fosfato, diversi da quelli classicamente noti (quali ormone paratiroideo e vitamina D in grado di regolare rispettivamente il riassorbimento renale e l'assorbimento intestinale di fosfati): fattore di crescita epidermico (EGF), glucocorticoidi, estrogeni, acidosi metabolica e, soprattutto, le fosfatone. Con questo termine, introdotto per la prima volta nel 1994 da Econs e Drezner¹⁰ si definisce una famiglia di proteine. La più nota, e prima ad essere individuata, è *fibroblast growth factor-23* (FGF-23), ormone peptidico di 32 kDa, fattore di crescita per i fibroblasti ad attività paracrine ed endocrine.

FGF-23, prodotto da osteociti e osteoblasti, esercita il proprio controllo sull'omeostasi dei fosfati principalmente regolando:

- 1) l'espressione cellulare delle pompe di membrana sodio-fosfato a livello tubulare prossimale renale
- 2) l'attività biologica dell'enzima 1alfa-idrossilasi, riducendo la biosintesi di 1,25(OH)2D3.

Il risultato finale è l'aumento della fosfaturia tramite riduzione del riassorbimento tubulare dei fosfati e inibizione dell'assorbimento intestinale di fosfati mediato dall'1,25(OH)2D3.^{11,12}

Tabella 1. Concentrazioni sieriche di fosfato.

FOSFOREMIA		
ETÀ	mg/dl	mmol/l
ADULTI M	2.5-4.5	0.8-1.45
ADULTI F	2.8-4.7	0.9-1.46
RAGAZZI		
<6m	5.0-7.8	1.6-2.5
1-8 a	3.7-5.4	1.2-1.8
>10 a	3.5-5.3	1.1-1.7

Disordini del fosforo

I disturbi dell'omeostasi del fosfato, spesso sottodiagnosticati, sono piuttosto comuni. Si traducono in ipo e iperfosfatemia con quadro clinico e complicazioni biochimiche complessi.¹³

Ipofosforemia

Sebbene rara nella popolazione generale, l'incidenza di ipofosfatemia è alta in alcuni sottogruppi di pazienti, come quelli ospedalizzati (2,2 a 3,1%) o ammessi alle unità di terapia intensiva (dall'28,85 al 33,9%). L'incidenza è elevata anche nei pazienti con

sepsi (dal 65 all'80%), alcolismo cronico (2,5 a 30,4%), trauma maggiore (75%) e broncopneumopatia cronica ostruttiva (21,5%).¹⁴ Si riconoscono forme acute o croniche.

Eziopatogenesi

L'ipofosforemia, definita come presenza di bassi valori di fosforo nel plasma o nel siero, è spesso correlata a un deficit di fosforo corporeo, sebbene si possa riscontrare anche in pazienti con normali depositi di fosforo.

E' definita moderata se i valori vanno da 1 mg/dL a 2,5 mg/dL, mentre per livelli inferiori a 1 mg/dL è considerata severa.

Le cause di ipofosforemia^{15,16} possono essere ricondotte a tre possibili momenti patogenetici:

- passaggio del fosforo dallo spazio extracellulare allo spazio intracellulare;
- ridotto assorbimento intestinale;
- aumentata escrezione urinaria.

La Tabella 2 riassume le principali cause responsabili di ipofosforemia, suddivise in base al meccanismo patogenetico. A titolo esemplificativo ne vengono sot-

tolineate alcune più vicine alla pratica medica quotidiana. Tra le cause più comuni di spostamento del fosforo dallo spazio extracellulare a quello intracellulare, l'alcalosi respiratoria.¹⁷ L'aumento del pH stimola la glicolisi, con formazione di zuccheri contenenti fosfato e conseguente brusca riduzione della fosforemia. È stato rilevato come in volontari sani l'iperventilazione possa portare a ipofosforemia che seppur transitoria, può raggiungere addirittura valori di 0,3 mg/dL.

Nella sindrome da ripresa dell'alimentazione,¹⁸ la rigenerazione tissutale e i processi anabolici che ne derivano con ricostituzione delle masse muscolari comportano un elevato consumo di fosforo che può esitare in una progressiva e persistente ipofosforemia, evitabile con l'aggiunta dello ione nelle sacche per la nutrizione enterale o parenterale.

Anche nella chetoacidosi diabetica¹⁹ l'ipofosforemia da *Shift* intracellulare è un dato di frequente riscontro, anche se sono concomitanti un ridotto riassorbimento tubulare dell'anione (in relazione alla glicosuria, alla chetonuria, alla diuresi osmotica e all'acidosi) e un ridotto apporto alimentare correlato a nausea e vomito.

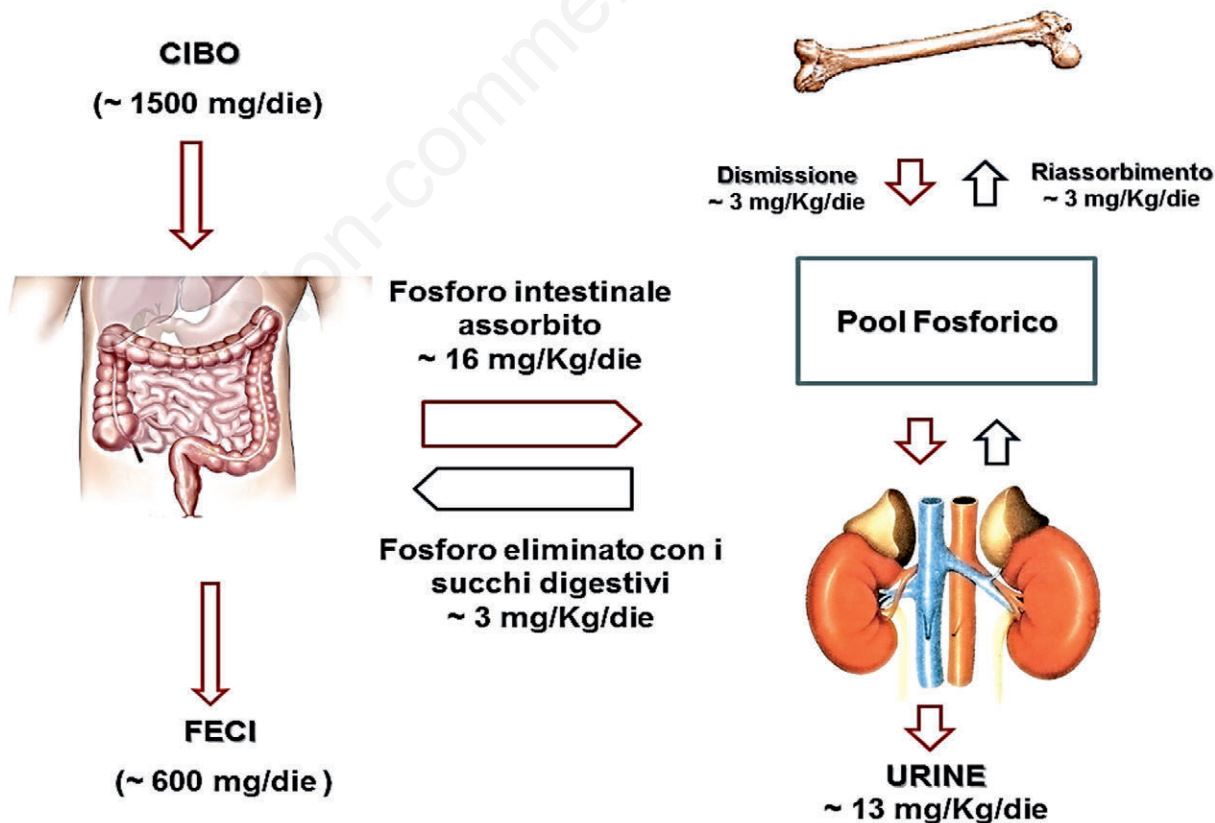


Figura 1. Aspetti quantitativi del bilancio del fosforo nell'uomo.

Una genesi multifattoriale è anche alla base dell'ipofosforemia riscontrabile negli etilisti²⁰ essendo secondaria all'ipoalimentazione, all'uso di antiacidi o ai ridotti livelli di 1,25(OH)2D.

È inoltre presente un effetto diretto dell'alcool sui tubuli renali che, associato all'uso di diuretici, causa iperfosfaturia. Altre possibili concause: l'iperventilazione, l'uso di soluzioni di destrosio, la chetoacidosi alcolica che contribuisce a ridurre il riassorbimento tubulare.

L'ipofosforemia da aumentata escrezione urinaria di fosforo può verificarsi in diverse condizioni fisiopatologiche. Ad esempio le condizioni caratterizzate da un aumento dei valori di paratormone (PTH) plasmatico, sia primarie che secondarie (difetti del metabolismo della vitamina D, sindrome di Fanconi, diuresi osmotica, osteomalacia oncogenica, ecc).

L'osteomalacia oncogenica²¹ è un disordine raro, associato di solito a tumori mesenchimali benigni,²² caratterizzato da ipofosfatemia, fosfaturia, ridotta concentrazione di calcidiolo ed evidenza di osteomalacia. La sindrome può precedere nel tempo, anche di anni, la scoperta del tumore che la determina producendo FGF23. Se il tumore causale viene identificato, ed è possibile la rimozione chirurgica dello stesso, si ha la scomparsa della sindrome. L'iperparatiroidismo secondario che accompagna l'insufficienza renale cronica decorre comunemente con iperfosforemia, per l'incapacità del rene di eliminare i fosfati.

Ipofoforesmia è possibile nella fase poliurica suc-

cessiva a un'insufficienza renale acuta. Un ridotto riassorbimento renale del fosfato può verificarsi nelle patologie caratterizzate da difetti tubulari renali con un ridotto riassorbimento renale del fosfato (es. sindrome di Fanconi).

Altre cause di ipofosforemia da ridotto riassorbimento tubulare del fosfato sono i disordini genetici, come i rachitismi ipofosfatemici.²³

Merita un ricordo anche la ipofosfatemia post-trapianto che si verifica nei pazienti sottoposti a trapianto renale ed è condizionata dai farmaci immunosoppressori e da una condizione spesso transitoria di iperparatiroidismo terziario.²⁴

Una riduzione dell'apporto alimentare è causa poco comune di ipofosfatemia. In linea generale perché questo si verifichi è necessario che si associ un incremento delle perdite gastroenteriche o che vi sia uso cronico di antiacidi chelanti il fosforo (a base di alluminio, idrossido di magnesio, carbonato di calcio e sucralfato).

Inoltre tutte le condizioni di malassorbimento intestinale possono determinare ipofosforemia di diversa gravità, anche se occorre precisare che la carenza di fosfato solitamente non è isolata ma associata ad altre carenze nutrizionali.²⁵ L'ipofosforemia è, anche ed ovviamente, elemento patognomico di tutte le forme di rachitismo o osteomalacia imputabili a deficit di vitamina D o a un errore congenito del suo metabolismo (rachitismi vitamina D-resistenti).²⁶

Quadro clinico

I pazienti con ipofosforemia di grado moderato sono sostanzialmente asintomatici; sintomi e segni possono manifestarsi se i livelli di fosforemia scendono sotto 1,5 mg/dL, soprattutto se associati a una reale deplezione di fosfato corporeo.

Il quadro clinico può essere polimorfo, aspecifico e correlato alla severità e alla acuzie della ipofosforemia.

Le manifestazioni cliniche possono includere alterazioni muscolo-scheletriche, elettrolitiche e metaboliche nonché disfunzioni cardiache, respiratorie, ematologiche e neurologiche.²⁷

Molteplici i possibili sintomi neurologici: convulsioni, mielinolisi pontina,²⁸ neuropatia periferica, sindrome di Guillain-Barré e l'intero spettro dello stato mentale alterato (irritabilità, stato confusionale, letargia fino al coma).

I disturbi muscolari comprendono miopatia prossimale, disfagia e ileo paralitico. In situazioni di severa ipofosfatemia, per lo più in condizioni di alcoolismo, è possibile si verifichi raddomiolisi.²⁹

Possibile l'insufficienza respiratoria per deficit dei muscoli respiratori con particolare interessamento del diaframma. In caso di severo disordine elettrolitico, segnalata difficoltà allo svezzamento da ventilazione meccanica risolvibile da ripristino di valori normalità della fosfatemia.³⁰

Tabella 2. Cause di ipofosforemia.

Redistribuzione del fosfato fra compartimenti/ cause diverse
<ul style="list-style-type: none"> • Alcalosi respiratoria • Chetoacidosi diabetica • Sindrome da sospensione dell'alcol • Fase di recupero dalla malnutrizione • Ustioni • Leucemie e linfomi • Sindrome da shock tossico
Ridotto assorbimento intestinale del fosfato
<ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da malassorbimento • Uso di antiacidi • Anomalie del metabolismo della vitamina D - Deficit di vitamina D - Rachitismo vitamina D resistente
Aumento dell'escrezione urinaria del fosfato
<ul style="list-style-type: none"> • Iperparatiroidismo primitivo o secondario • Difetti tubulari renali • Fase diuretica della necrosi tubulare acuta e diuresi post- ostruttiva • Trapianto renale • Rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X (XLH) • Rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (ADHR) • Osteomalacia oncogenica

Le manifestazioni scheletriche sono rappresentate da rachitismo e da osteomalacia. Bassi livelli ematici di fosforo, ad esempio nella sepsi grave,³¹ possono contribuire all'instabilità emodinamica, provocando una diminuzione della contrattilità miocardica, potenzialmente associata allo sviluppo di aritmie. Sono relativamente frequenti alcune manifestazioni ematologiche tra cui anemia emolitica acuta,³² trombocitopenia ed una disfunzione dei leucociti (compromessi in particolare nelle loro funzioni di fagocitosi e di chemiotassi). La disfunzione leucocitaria può causare tendenza alle infezioni, soprattutto batteriche. Sia nei soggetti diabetici che normoglicemici, l'ipofosforemia è in grado di determinare una condizione di insulino-resistenza con alterato metabolismo del glucosio.³³ Inoltre sono possibili ripercussioni sul metabolismo idroelettrolitico (ipercalcemia e aumentata escrezione urinaria di magnesio) e sull'equilibrio acido-base con acidosi metabolica.

Diagnosi

L'ipofosfatemia viene comunemente misconosciuta in ragione dei segni e sintomi aspecifici. Riconoscerla è invece fondamentale dato il suo impatto su morbilità e mortalità. Viene diagnosticata con un PO_4 sierico $<2,5$ mg/dL ($<0,81$ mmol/L). Un corretto inquadramento richiede un'accurata anamnesi, un attento esame clinico e, non ultima, la valutazione della funzione tubulare renale.³⁴ La maggior parte delle cause di ipofosfatemia (p. es., chetoacidosi diabetica, ustioni e ripresa dell'alimentazione) è immediatamente evidente. Test per diagnosticare la causa vanno effettuati quando clinicamente indicati. Gli studi di imaging dovrebbero essere diretti a determinare le complicanze dell'ipofosfatemia e identificare potenziali situazioni particolari, come la osteomalacia oncogenica.

Se la diagnosi eziologica della ipofosfatemia non è evidente dalla storia e dall'esame clinico, può essere utile la valutazione dell'escrezione urinaria di fosfato, tenendo presente che, in condizioni fisiologiche, il rene in caso di ipofosfatemia aumenterà il riassorbimento di PO_4 con riduzione della fosfatemia.³⁵

L'escrezione urinaria di fosfato può essere misurata con una raccolta delle urine delle 24 ore o mediante il calcolo della frazione escreta del fosfato ($FEPO_4$) da un campione di urine spot.

La formula utilizzata per il calcolo è la seguente:

$$FEPI = \frac{PO_4(U) \times Cr(S)}{PO_4(S) \times Cr(U)} \times 100$$

Dove: PO_4 : fosfato, U: concentrazione urinaria, S: concentrazione plasmatica, Cr: creatinina.

Con una normale risposta renale nel contesto di ipofosfatemia, l'escrezione giornaliera di fosfato do-

vrebbe essere inferiore a 100 mg/die e la frazione escreta del fosfato dovrebbe essere inferiore al 5% (valori normali tra il 5% e il 20%).

Se la risposta renale è appropriata, allora il meccanismo eziopatogenetico dell'ipofosfatemia è da ricondurre o ad alterata redistribuzione o a ridotto assorbimento intestinale.

Al contrario, quando il rene è la causa della ipofosfatemia, la FE del fosfato è superiore al 5% e l'urina delle 24 ore contiene più di 100 mg/die di fosfato.

Le indagini di laboratorio dovrebbero essere focalizzate nel confermare questa diagnosi e includere la misurazione del PTH, del calcio e dei livelli di 25 (OH) 2D3 e 1,25- (OH) 2D3.

Terapia

Il trattamento dell'ipofosfatemia^{36,37} deve essere innanzitutto focalizzato alla causa sottostante.

In pazienti con moderata ipofosforemia (da 1 a 2,5 mg%), e in assenza di anamnesi positiva per perdite gastrointestinali o renali, non è necessaria alcuna terapia. Una ipofosfatemia persistente, sintomatica o severa (<1 mg/mL) ($<0,32$ mmol/L) richiede invece trattamento, non dimenticando che la concentrazione sierica di fosfato non è indicatore attendibile dei depositi corporei totali.

Quando si intraprende una terapia di ripristino del fosfato, da condurre con cautela nei pazienti con disfunzione renale, occorre sempre tener conto di eventuali altri disordini elettrolitici associati.

La modalità di somministrazione più sicura è quella orale e di solito la dose consigliata è di 1000 mg/die. In compresse contenenti sali di PO_4 di Na o di K.³⁸

La diarrea è l'effetto collaterale più comune che rende mal tollerato il trattamento.

L'ingestione di 1 L di latte scremato o parzialmente scremato fornisce 1 g di PO_4 e può essere più gradevole. In caso di ipofosfatemia severa³⁹ può essere indicata la terapia parenterale, soprattutto se siano presenti rabdomiolisi, emolisi o sintomi a carico del sistema nervoso centrale oppure quando la reintegrazione orale non è attuabile a causa della malattia di base. Raramente sono giustificate dosi superiori a 0,32 mmol/kg.

In ogni caso va condotta con cautela dal momento che può indurre ipocalcemia ed iperfosfatemia.

Di solito l'infusione di 2 mg/kg ogni sei ore determina la normalizzazione dei livelli fosforemici in 48 ore.

Nella maggior parte dei casi, non si devono somministrare più di 7 mg/kg (circa 500 mg per un adulto di 70 kg) di PO_4 in 6 h. Tassi più rapidi di somministrazione di PO_4 devono essere evitati per prevenire ipocalcemia, iperfosfatemia e calcificazione metastatica dovuta a un eccessivo prodotto $Ca \times PO_4$.

Deve essere impiegato il sodio-fosfato a meno che il potassio non sia inferiore a 4 mEq/L. In questo caso potranno essere impiegati sali di potassio.

Durante il trattamento parenterale vanno monitorate la diuresi e le concentrazioni ematiche di fosforo, calcio, magnesio e potassio. Quando la fosfatemia raggiunge valori >1 mg/dL è indicato il passaggio alla terapia orale.

Iperfosforemia

L'iperfosforemia è caratterizzata da livelli sierici di fosforo superiori a 4,5 mg/dL ($>1,46$ mmol/L) negli adulti, mentre nei bambini e negli adolescenti possono essere considerati fisiologici anche valori di 6 mg/dL.

Eziopatogenesi

La più frequente causa di iperfosforemia è la ridotta escrezione urinaria di PO_4 per insufficienza renale,⁴⁰ ma può anche essere secondaria a redistribuzione (nelle forme acute di acidosi, tanto respiratoria che metabolica), a eccessivo assorbimento intestinale (abuso di lassativi o enteroclistmi contenenti fosfato) o a distruzioni tessutali estese (traumi da schiacciamento, rhabdmiolisi non traumatica, massive infezioni sistemiche e sindrome da lisi tumorale). Le principali cause di iperfosforemia sono riportate nella Tabella 3.

Una iperfosfatemia persistente, clinicamente inspiegata, deve indurre il sospetto di *pseudoiperfosforemia*⁴¹ che può essere osservata nelle condizioni di iperglobulinemia (mieloma multiplo o macroglobulinemia), iperbilirubinemia, iperlipidemia ed emolisi.

L'insufficienza renale è, dunque, la causa più comune di iperfosfatemia nella pratica clinica.^{42,43} Gli elevati livelli sierici di fosfati da ridotta clearance determina aumento dei livelli di FGF23 che non riescono comunque a correggere l'iperfosfatemia che caratterizza questa condizione clinica per l'incapacità da parte del rene di eliminare i fosfati.

L'aumentato livello di fosfati nel sangue induce un'aumentata produzione di paratormone, che da un lato diminuisce i livelli ematici di fosfato, ma dall'altro modifica il metabolismo del calcio, contribuendo alla osteodistrofia renale e alle alterazioni cardiovascolari. L'incremento del riassorbimento tubulare del fosfato è un'altra causa di iperfosforemia. Questa condizione si verifica nelle varie tipologie di ipoparatiroidismo (chirurgica, traumatica, idiopatica).

Anche nelle condizioni di resistenza periferica all'azione del PTH, definite come pseudoipoparatiroidismo, si può realizzare aumento della concentrazione ematica del fosfato.⁴⁴

Iperfosfatemia è presente anche in talune patologie genetiche, come la calcinosi familiare e lo pseudoxantoma elastico, dove si può riscontrare un'alterazione del metabolismo della vitamina D con aumento dei livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, responsabili dell'aumento sia dell'assorbimento intestinale sia del riassorbimento tubulare del fosforo.

Alcune endocrinopatie (acromegalia, ipotiroidismo e ipocorticosurrenalismo secondario a terapia chirurgica della sindrome di Cushing) possono indurre iperfosfatemia che, è possibile anche in pazienti con malattia di Paget trattati con alte dosi di etidronato e nell'ipercalcemia maligna secondaria a metastasi ossee.

L'iperfosforemia può essere secondaria all'abuso di lassativi o all'impiego di enteroclistmi di fosfato di sodio che possono indurre severe iperfosforemie, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale.

Quadro clinico

La maggior parte dei pazienti con iperfosfatemia è asintomatica, sebbene sintomi di ipocalcemia possono presentarsi nel caso in cui questa sia presente (crampi muscolari, parestesie periorali, tetania).

L'ipocalcemia può essere più facilmente concomitante nell'iperfosfatemia acuta, sintomatica anche per ipotensione.

Altri sintomi possibili: dolore osteoarticolare, prurito ed eruzione cutanea.

Più comunemente, i pazienti riferiscono sintomi correlati alla causa sottostante dell'iperfosfatemia.

Questi sono generalmente sintomi uremici: astenia, inappetenza, nausea, vomito, disturbi del sonno.

La cataratta può essere un segno oculare di iperfosfatemia.

Possibili i disturbi cardiovascolari (ipotensione e insufficienza cardiaca, prolungamento dell'intervallo QT)^{45,46} e del sistema nervoso che, oltre ai già citati sintomi correlati alla ipocalcemia, possono tradursi in alterazioni dello stato di coscienza fino al coma, delirio, convulsioni.

Tabella 3. Cause di iperfosforemia.

Redistribuzione e rilascio del fosforo intracellulare

- Redistribuzione del fosforo intracellulare
 - Acidosi respiratoria acuta
 - Acidosi metabolica acuta
- Aumentato rilascio del fosforo intracellulare
 - Linfomi / Leucemia linfoblastica acuta
 - Neoplasie polmonari e mammarie metastatizzate
 - Rhabdmiolisi
 - Tireotossicosi
 - Anemia emolitica autoimmune

Aumentato assorbimento intestinale del fosfato

- Enteroclistmi
- Terapia con metaboliti attivi della vitamina D
- Disordini clinici associati ad aumento dei livelli di vitamina D

Cause renali di iperfosforemia

- Ridotta escrezione urinaria di fosforo
- Insufficienza renale cronica e acuta
- Aumento del riassorbimento tubulare di fosforo
- Ipoparatiroidismo/ Pseudoipoparatiroidismo
- Calcinosi neoplastica
- Pseudoxantoma elastico
- Iperostosi
- Patologie endocrine (Iperitiroidismo, Deficit di glucocorticoidi)
- Terapia con bisfosfonati

Inoltre, nelle condizioni di iperfosforemia, è possibile un'alta incidenza di calcificazioni ectopiche causata dall'elevato prodotto calcio-fosforo che, se cronicamente superiore a 55, soprattutto in presenza di una alcalosi, predispone alla deposizione metastatica di calcio.⁴⁷

Queste calcificazioni si possono riscontrare in ogni organo e possono interessare anche l'albero vascolare, costituendo un importante fattore di rischio per mortalità cardiovascolare.⁴⁸

Diagnosi

Nessun aspetto dell'esame obiettivo è specifico o patognomonico. L'iperfosfatemia è diagnosticata misurando la concentrazione di PO_4 .

Vanno ovviamente valutati i livelli ematici di altri elettroliti, quali calcio e magnesio, e sicuramente la funzionalità renale.

L'anamnesi può senz'altro fornire informazioni utili per identificare la causa. Sicuramente potrà essere indicativa una storia positiva per patologia renale, neoplasie, endocrinopatie, trauma, ustioni.

Se l'eziologia non è evidente (p. es., rhabdmiolisi, sindrome da lisi tumorale, insufficienza renale, ingestione eccessiva di lassativi a base di PO_4), devono essere esclusi innalzamenti fittizi del PO_4 misurando la protidemia, i lipidi e la bilirubina sierici.

L'esame urine con valutazione dell'escrezione urinaria di fosfato può rappresentare un valido aiuto ai fini diagnostici. Nel paziente con iperfosfatemia e normofunzione renale dovrebbe essere superiore al 15%.

E' successivamente necessaria un'ulteriore valutazione per escludere un'ipoparatiroidismo o uno pseudoipoparatiroidismo, ovvero una resistenza degli organi bersaglio al paratormone.

Terapia

E' imperativo comprendere l'eziologia della iperfosforemia e valutare la presenza o meno di un'insufficienza renale.^{49,50}

Nelle forme acute, è utile espandere il volume con infusione di soluzioni saline, associando la diuresi forzata tramite somministrazione di diuretici dell'ansa (furosemide).

Possono essere utili anche gli inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide) allo scopo di ridurre il riassorbimento tubulare del fosforo.

In caso di insufficienza renale è necessario ricorrere alla dialisi, preferibilmente peritoneale.

Il trattamento delle forme croniche di iperfosfatemia, imputabili per lo più a insufficienza renale, comprende diverse strategie:

- Diagnosi della causa per iniziare una terapia specifica.
- Riduzione dell'apporto di PO_4 .
- Agenti chelanti il fosfato.

- A volte emodialisi.

Si dovrebbe mirare a ridurre il livello sierico di fosforo a meno di 5,5 mg/dL.

Il pilastro del trattamento in pazienti con iperfosfatemia e insufficienza renale cronica è la riduzione dell'apporto di PO_4 , che solitamente si ottiene evitando gli alimenti ad alto contenuto di PO_4 .^{51,52} e con l'assunzione di farmaci chelanti il PO_4 durante i pasti.

Si consiglia di evitare cibi particolarmente ricchi di fosfato che includono prodotti lattiero-caseari; carni, noci e altri alimenti ricchi di proteine. E' ragionevole considerare anche la fonte di fosfato nel formulare raccomandazioni dietetiche, poiché viene assorbito circa il 40%-60% del fosfato animale, rispetto al 20%-50% del fosfato presente nei vegetali. Inoltre l'apporto medio di fosforo con la dieta può essere aumentato dalla presenza di additivi nei cibi conservati. Gli additivi usati per modificare durata, colore e sapidità dei cibi contengono fosforo sotto forma di acido fosforico, fosfati e/o polifosfati.⁵³

Va quindi incoraggiata una dieta con cibi freschi o fatti in casa.

La sola restrizione dietetica può essere sufficiente per il controllo dell'iperfosfatemia in persone con insufficienza renale lieve, ma è inadeguata per i pazienti con insufficienza renale avanzata o terminale.

Tali pazienti richiedono l'aggiunta di chelanti il fosfato per inibirne l'assorbimento gastrointestinale.⁵⁴

Questi farmaci, assunti in concomitanza con i pasti, interagiscono direttamente con il fosfato presente nel cibo, prevenendone l'assorbimento intestinale. Tuttavia per molti di loro la complessità degli schemi posologici, insieme ad altri parametri, condiziona spesso una scarsa adesione alla terapia prescritta.

La Tabella 4 offre una sintesi di tipologia, caratteristiche e indicazioni di impiego dei chelanti classici.

I chelanti del fosforo a base di ferro, più recenti, rappresentano una nuova classe; sono efficaci e non inferiori ai chelanti attualmente in uso.

L'ossidrossido sucroferriico combina la necessità che hanno molti pazienti in dialisi di assumere ferro elementare con la capacità di legare il fosfato. Viene somministrato alla dose di 500 mg PO tid ai pasti.⁵⁵

L'emodialisi (HD) rimuove alcuni fosfati, ma non abbastanza da permettere alla maggior parte dei pazienti con malattia renale allo stadio terminale di evitare un'iperfosfatemia significativa senza gli interventi dietetici sopra elencati.

Vengono suggerite procedure di *long HD* dal momento che vi sono evidenze che, aumentando la durata del trattamento, è possibile aumentare significativamente la rimozione di PO_4 .⁵⁶

I livelli di calcio, i livelli di fosfato e la funzione renale devono essere monitorati ad intervalli coerenti con la gravità del disturbo sottostante.

Tabella 4. Agenti chelanti classici.

Chelante	Caratteristiche	Note
Sali di Calcio (Carbonato e Acetato)	<ul style="list-style-type: none"> • Efficaci • Ben tollerati • Poco costosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibile bilancio calcio positivo e ipercalcemia fino al 50% dei pazienti
Alluminio Idrossido	<ul style="list-style-type: none"> • Ottima efficacia chelante • Buona tollerabilità • Costo basso 	<ul style="list-style-type: none"> • Di attuale impiego limitato per effetti collaterali importanti tra cui <ul style="list-style-type: none"> - severa tossicità a carico del sistema nervoso centrale, - riduzione turnover osseo con rischio di osteopatia adinamica e anemia
Sevelamer	<ul style="list-style-type: none"> • Buona Efficacia • Privo di calcio e alluminio • Potenziale prevenzione calcificazioni • Riduce Colesterolo e acido urico • Effetti pleiotropici su sopravvivenza ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosi incrementali a seconda della risposta • Costo elevato • Potenziale aggravamento della acidosi in CKD in terapia conservativa
Carbonato di Lantanio	<ul style="list-style-type: none"> • Buona Efficacia • Migliore aderenza alla terapia (ridotto numero di compresse da assumere quotidianamente) • Radiopacità 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosi incrementali a seconda della risposta • Possibile tossicità da accumulo tissutale a livello encefalico e osseo ?

Conclusioni

Il fosforo è un minerale essenziale nella regolazione di molteplici processi metabolici e alterazioni dei suoi livelli plasmatici rispetto al range di normalità hanno notevole rilevanza clinica. Negli ultimi anni il fosforo è stato identificato come *Killer clandestino*, in quanto in grado di agire come fattore di rischio per mortalità cardiovascolare, oltre che per progressione di danno renale, quando i livelli plasmatici sono ancora entro i limiti alti dell'intervallo di normalità.

L'obiettivo è, dunque, quello di tener presente e diagnosticare precocemente i disordini del metabolismo del fosforo, ora di fatto relegati in una dimensione di nicchia, restituendo loro ruolo e dignità fisiopatologica.

Bibliografia

- Marks J, Edward S, Debnam ES, Unwi RJ. Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299:F285-F296.
- Taylor JG, Bushinsky DA. Calcium and phosphorus homeostasis *Blood Purif*. 2009;27(4):387-94.
- Raina R, Garg G, Sethi SK, Schreiber MJ, Simon JF, et al. Phosphorus Metabolism. *J Nephrol Therapeutic* 2012, S3:008. doi:10.4172/2161-0959.S3-008.
- Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep*. 2014; 3: 497.
- Ohkido I, Segawa H, Yanagida R, et al. Cloning, gene structure and dietary regulation of the type-IIc Na/Pi cotransporter in the mouse kidney. *Pflugers Arch* 2003; 446: 106-15.
- Senatore M, Mollica A, Papalia T, Bonfiglio R. Meccanismi di trasporto del fosfato nell'intestino e nel rene *G Ital Nefrol* 2012;29 (2):174-182.
- Murer H, Hernando N, Forster I, et al. Proximal tubule phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000;80:1373-409.
- Sabbagh Y, et al. Intestinal npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2009; 20, 2348- 2358.
- Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Cloning and characterization of a type III Na-dependent phosphate cotransporter from mouse intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C1135-43.
- Econs MJ, Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia—unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 1994; 330:1679-81.
- Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new in-

- sights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1-14.
12. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 341-359.
 13. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Annals of Clinical Biochemistry* 2014, Vol. 51(6) 631-656.
 14. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005 Oct;118(10):1094-101.
 15. Imel EA, Econs MJ. Approach to the Hypophosphatemic Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(3):696-706.
 16. Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: Clinical Consequences and Management. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1999-2003.
 17. O'Brien TM, Coberly L. Severe Hypophosphatemia in Respiratory Alkalosis *Advanced Studies In Advanced Studies in Medicine* June 2003 Vol. 3, No. 6, 345-348.
 18. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med.* 2005 May-Jun;20(3):155-9.
 19. Ditzel J, Lervang HL. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: clinical manifestations of phosphorus-depletion syndrome during recovery from diabetic ketoacidosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2010; 3: 319-324.
 20. Elisaf MS, Siamopoulos KC. Mechanisms of hypophosphatemia in alcoholic patients. *Int J Clin Pract.* 1997; Nov-Dec;51(8):501-3.
 21. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor induced osteomalacia. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011;18:53-77.
 22. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004;28:1-30.
 23. Berndt M, Ehrlich JH, Lazovic D, Zimmermann J, Hillmann G, Kayser C, Prokop M, Schirg E, Siegert B, Wolff G, et al. Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *Clinical Nephrology* 1996; 45:33-41.
 24. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SA, Jüppner H, Wolf M. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatonism'?. *Kidney International* 2006; 70: 1486-1494.
 25. Moe SM. Disorders Involving Calcium, Phosphorus, and Magnesium *Primary Care*, 2008; 35(2): 215-237.
 26. Schmitt CP, Mehs O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:473-7.
 27. Michigami T. Clinical aspect of recent progress in phosphate metabolism. [Hyperphosphatemia and hypophosphatemia] *Clin Calcium.* 2009 Jun;19(6):785-92.
 28. Qadir F, Hasan A, Masood M. Extra pontine myelinolysis associated with hypophosphatemia. *J Pak Med Assoc* 2005; 55: 254-256.
 29. Kumar D, McAlister FA. Rhabdomyolysis complicating unrecognized hypophosphatemia in an alcoholic patient *Can J Gastroenterol* Vol 13 No 2 March 1999.
 30. Zhao Y, et al. Effect of hypophosphatemia on withdrawal from mechanical ventilation. *Biomedical Reports* 2016; 4: 413-416.
 31. Schwartz A, et al. Association between Hypophosphatemia and Cardiac Arrhythmias in the Early Stage of Sepsis. *Electrolyte Blood Press*, 2014;12:19-25.
 32. Melvin JD, Watts RG. Severe hypophosphatemia: a rare cause of intravascular hemolysis. *Am J Hematol* 2002; 69: 223-224.
 33. Haap M, Heller E, Thamer C, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 734-739.
 34. Assadi F. Hypophosphatemia. An Evidence-based Problem-Solving Approach to Clinical Cases *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2010;4:195-201.
 35. Palomino HL, Dena E, Rifkin DE, Cheryl Anderson C, Criqui MH, Mary A, Whooley MA, Joachim HI. 24-Hour Urine Phosphorus Excretion and Mortality and Cardiovascular Events. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1202-1210.
 36. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathologic implications, clinical presentations and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:1-8.
 37. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2012 Oct; 60(4): 655-61.
 38. Agus ZS, Goldfab S, Sheridan AM. Diagnosis and treatment of hypophosphatemia. In: Rose BD, editor. *Uptodate.* Wellesley: 2009;17 (3).
 39. French C, Bellomo RA. Rapid Intravenous Phosphate Replacement Protocol for Critically Ill Patients *Critical Care and Resuscitation* 2004;6:175-179.
 40. Askar AM. Hyperphosphatemia: The hidden killer in chronic kidney disease. *Saudi Med J* 2015;36:13-19.
 41. Larner AJ. Pseudohyperphosphatemia. *Clin Biochem.* 1995;28:391-393.
 42. Hruska KA, Mathew M, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2008 July; 74(2): 148-157.
 43. Shaman AM, Kowalski SR. Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016;24(4):494-505.
 44. Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* August 2012; Volume 26 (4) : 517-522.
 45. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Graziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007;167:879-885.
 46. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16:140.
 47. Giachelli CM. The Emerging Role of Phosphate in Vascular Calcification *Kidney Int.* 2009 May;75(9): 890-897.
 48. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. 2001. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12, 2131-2138.
 49. Kuhlmann MK. Practical approaches to management of hyperphosphatemia: can we improve the current situation? *Blood Purif.* 2007; 25, 120-124.

50. Kuhlmann MK. Management of hyperphosphatemia. *Hemodial Int*. 2006 Oct;10(4):338-45.
51. Tonelli M. Serum phosphorus in people with chronic kidney disease: you are what you eat. *Kidney Int* 2013; 84:871.
52. Takeda E, Yamamoto H, Nashiki K, et al. Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *J Cell Mol Med* 2004; 8: 191-200.
53. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J. Phosphate additives in food-a health risk. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 49-55.
54. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1407.
55. Cozzolino M, Funk F, Rakov V, et al. Preclinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Sucroferric Oxyhydroxide. *Current drug metabolism* 2014;15 (10):953-65.
56. Cupisti A, Gallieni M, Rizzo MA, Caria S, Meola M, Bolasco P. Phosphate control in dialysis. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2013;6:193-205.

Non-commercial use only

Conclusioni

...ma hai sale in zucca?

Andrea Fontanella

Dipartimento di Medicina, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli; Presidente Nazionale FADOI, Italia

Le mie succinte *Conclusioni* sono certamente particolari, non solo perché hanno una veste storico/aneddotica, ma perché partono dalle origini... per poi tornare da dove si era partiti. La monografia è condotta e realizzata in modo mirabile e parla da sola, non abbisognando di precisazioni o completamenti ma giusto di qualche sottolineatura.

Il sale è sempre stato un elemento prezioso, non soltanto per insaporire il cibo, ma in special modo per conservarlo. L'importanza del sale è da sempre nota, già durante l'impero romano non tutti avevano il privilegio di avere in dispensa il sale. Non è un caso che *salarium* era il sostantivo che nell'antica Roma indicava la razione di sale, con la quale venivano in parte pagati i soldati. Con il tempo, la razione di sale fu sostituita con un'indennità per acquistarla e già in età imperiale il termine salario finì per indicare direttamente la retribuzione in denaro del lavoratore.

Ma anche in termini medici da sempre erano noti gli effetti deleteri del deficit di sale così come del suo eccesso. Per far comprendere questo vi narro una delle leggende che spiegano perché un tipico modo di cuocere il pesce a Capri, così come a Napoli e in tutto il Tirreno è detto *all'acqua pazza*. Le prime testimonianze scritte dell'uso di questa tecnica di cottura risalgono alla fine del 1800. Secondo tali fonti scritte la cottura *all'acqua pazza* era propria dei poveri pescatori delle zone marine di Campania, Lazio, Sicilia, Calabria e Puglia che, spesso con ingredienti di fortuna, preparavano i loro pasti all'interno dei loro pescherecci. Giacché allora il sale aveva un alto costo, e

che l'acqua dolce da bere era preziosa, i pescatori non facevano altro che sostituirlo con l'acqua del mare, naturalmente salata. Poi prendevano qualche pomodoro, aglio e portavano con loro un ciuffetto di prezzemolo. Infine, ovviamente, sfruttavano il pesce pescato durante la loro uscita in mare. In contrasto con l'acqua dolce, quella di mare era detta acqua pazza, perché il berla faceva impazzire, delirare, portare al coma a causa della conseguente IPERNATREMIA.

Il sodio naturalmente non è il solo protagonista del *mare salato che è in noi*, ma è certamente il minerale prevalente, con il Cloro, nel plasma e nel liquido interstiziale, mentre all'interno delle cellule il principale elettrolita è il dolce potassio. Tanto che le cellule sono talora definite come delle isole d'acqua dolce circondate da un mare salato.

L'essenza di questo concetto è condensato, nella maniera semplice e quindi fortemente didattica, da Francesco Sgambato nel suo articolo, quando dice che *noi siamo immersi e galleggianti in un mare che è dentro di noi e che la stabilità di questo 'ambiente interno', 'milieu interieur', è la condizione essenziale per l'esistenza della vita libera*,¹ continuando poi a parlare di quell'argomento che a lui è tanto caro: quello degli *equilibri*, nella biologia, quindi nella medicina e nella vita.

Tutto il numero monografico, poi, si snoda nell'accurata descrizione dei principali disordini dei liquidi e degli elettroliti e delle loro implicazioni cliniche, oltre che dall'attenta necessità di operare in modo esatto e accurato le loro correzioni. Il paradosso e il rilievo di tutto questo è che in ambito terapeutico possiamo anche sbagliare un antibiotico, il dosaggio di un antipertensivo, persino di un anticoagulante o dell'insulina, in genere si ha sempre il tempo di recuperare. Ma errare il riequilibrio dei nostri elettroliti può portare rapidamente a morte o a danni irreversibili.

Tutto questo è mirabilmente esposto nei differenti capitoli di questo numero monografico, che approfondisce anche i meccanismi fisiopatologici, analizzando anche il complicato capitolo della sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico, dalla fisiopatologia, alla clinica, alla diagnosi e via via fino alla terapia.

Corrispondente: Andrea Fontanella, Dipartimento di Medicina, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli; Presidente Nazionale FADOI, Italia.
E-mail: andreafontanella52@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Fontanella, 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(6):121-122

Ritornando ora al sottotitolo delle conclusioni: ... *ma hai sale in zucca?* ... da che nasce questo detto?

Come già affermato all'inizio, il sale, ai tempi di Roma antica, equivaleva al denaro corrente, nelle povere abitazioni la zucca *antica* essiccata si rivelava un ottimo scrigno per contenere i cristalli di sale, considerati così preziosi che rovesciarli inavvertitamente a terra era - ed è - considerato segno di sfortuna. L'essiccazione della buccia, che diveniva sempre più coriacea, e la perdita di umidità dell'interno, garantivano un'accurata conservazione del prodotto in quello che era divenuto uno scrigno domestico, appeso a un chiodo. Bisogna, a questo punto, aprire una breve parentesi botanica. La scoperta dell'America portò nel vecchio continente l'antenata della zucca di Halloween e numerose altre varietà; ma Europa e Asia conoscevano già, da tempi antichissimi, la *Lagenaria*, una zucca di piccole dimensioni, somigliante a una fiaschetta. Almeno dai tempi dei Romani, questo frutto svuotato della polpa ne trasformava la scorza in contenitori leggeri e impermeabili, perfetti soprattutto per contenere l'acqua o, poichè risultavano pressoché impermeabili, per conservare il sale. Quindi avere poco

sale in zucca significava essere poveri ma nell'uso corrente, considerando il modo scherzoso con cui la testa viene spesso chiamata *zucca*, quest'allocuzione finì per intendere l'esser poveri di spirito, irragionevoli, sciocchi.

Mai questa geniale interpretazione ebbe maggior ragione di essere adoperata in questa valenza, tutti noi, infatti, sappiamo, e abbiamo letto nella monografia, quanto grave sia l'iponatremia per la funzione cerebrale.

Posso quindi davvero apportare una conclusione a questo numero dei Quaderni con un'esortazione vera: ... *è necessario per tutti 'avere sale in zucca', basta solo non esagerare e operare 'cum grano salis'*.²

Bibliografia

1. Bernard C. Introduction a l'etude de la medicine experimental. Paris: Ed. JB Baillere et fils; 1865. [Ed. it. - Introduzione allo studio della medicina sperimentale. Padova: Piccin; 1994].
2. Plinio il Vecchio. Naturalis historia; 23-79 d.C.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F. +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5,
27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Pubblicato: novembre 2018.