

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА ВОДЕ И ЕЛЕКТРОЛИТА

Садржај предавања

Дистрибуција телесних течности

Едеми (патогенеза едема, патофизиолошки аспекти едема)

Дехидратације и хиперхидратације

Поремећаји натријума (етиологија и патогенеза хипо- и хипернатријемија, патофизиолошке последице)

Поремећаји калијума (етиологија и патогенеза хипо- и хиперкалијемија, патофизиолошке последице)

- Одржавање баланса калцијума и фосфата у организму
- Витамин Д у регулацији калцијума и фосфата
- Паратиреоидни хормон и калцитонин у регулацији калцијума и фосфата
- Поремећај метаболизма калцијума: хипо- и хиперкалциемија
- Поремећај метаболизма фосфата: хипо- и хиперфосфатемија
- Поремећај метаболизма магнезијума : хипо- и хипермагнезијемија
- Поремећаји ацидо-базне равнотеже

Компартмани телесних течности

Интраћелијска течност: $\frac{2}{3}$ укупне телесне течности

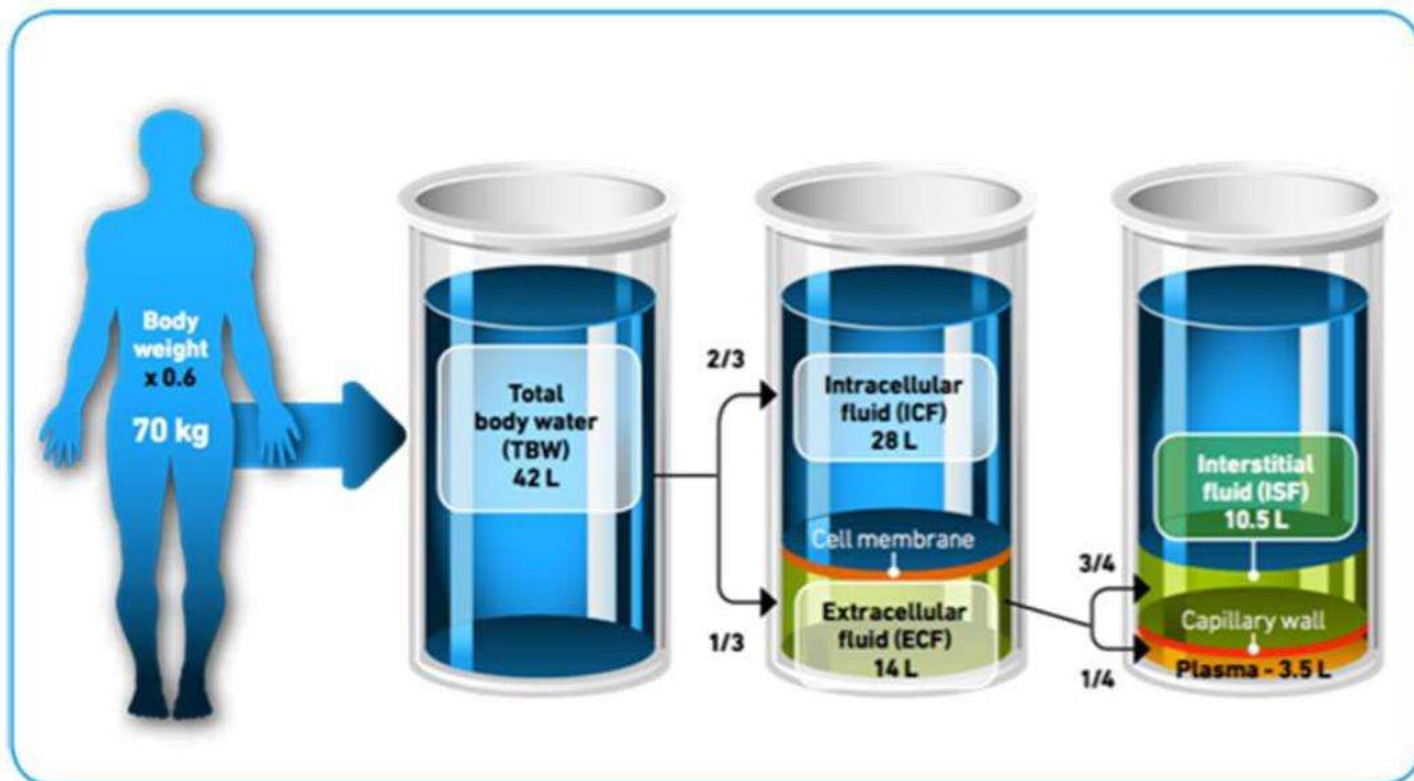
Екстраћелијска течност: $\frac{1}{3}$ укупне телесне течности

Запремина течности зависи од пола, старости, ТМ.

Мушкарци: 60% ТМ

Жене: 50% ТМ

Деца: 60% ТМ



Дистрибуција телесних течности

Две баријере одвајају интрацелуларну течност, интерстицијалну течност и плазму:

1. Ћелијска мембрана:

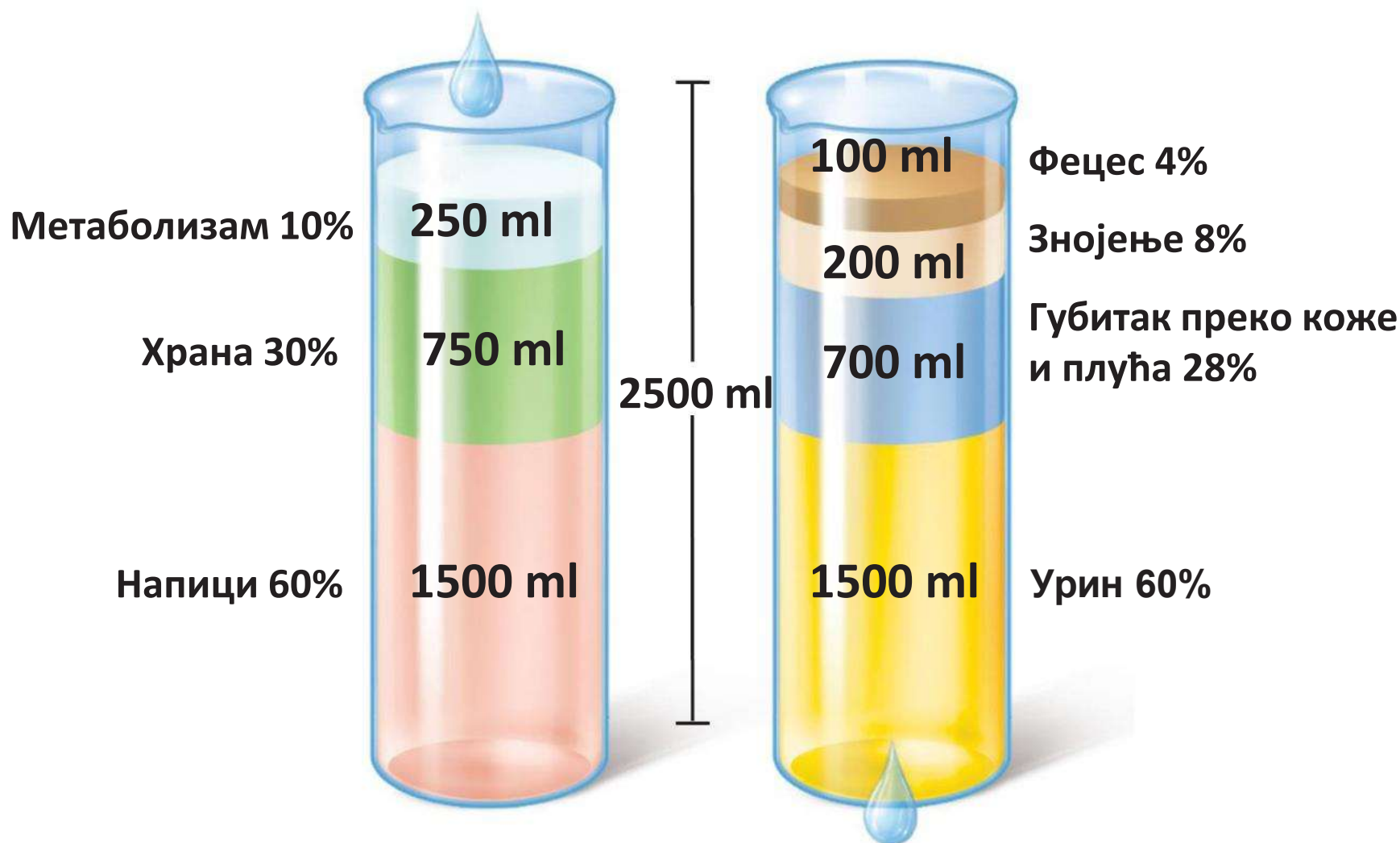
– интраћелијску и екстраћелијску течност



2. Зид крвног суда:

- интерстицијалну течност и плазму

Баланс течности

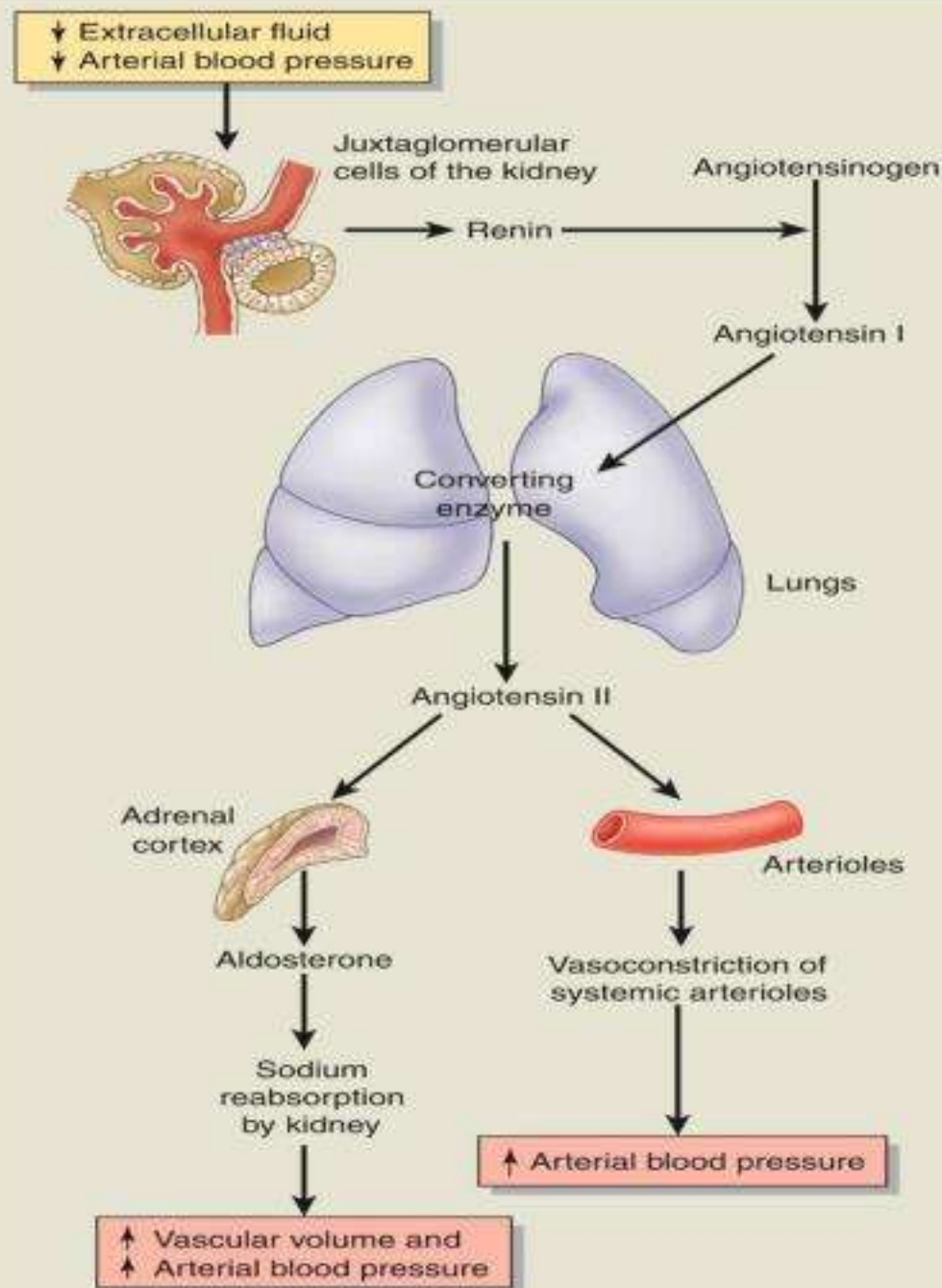


**Просечан дневни
унос течности**

**Просечан дневни
губитак течности**

Регулација телесних течности

- Бубрези
- Антидиуретски хормон (реапсорпција воде у бубрезима)
- Ренин-ангиотензин-алдостерон систем (алдостерон је хормон коре надбубрега → ретенција натријума и воде, а излучивања калијума)
- Атријални натриуретски пептид (мишићне ћелије преткомора срца → повећана натриуреза и диуреза).



Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) Diagram

Porth, 2011, *Essentials of Pathophysiology*, 3rd ed.,
Lippincott, p. 420.

Осмоларност

- Детерминисана је **релативним бројем честица**, а не масом или идентитетом честица (молекули или јони), **по јединици волумена течности**.
- **Осмоларност ЕЦТ је детерминисана углавном натријумом**
- Осмоларност плазме је **275-290 mOsm/L**.

Кретање течности између интраћелијског и екстраћелијског простора

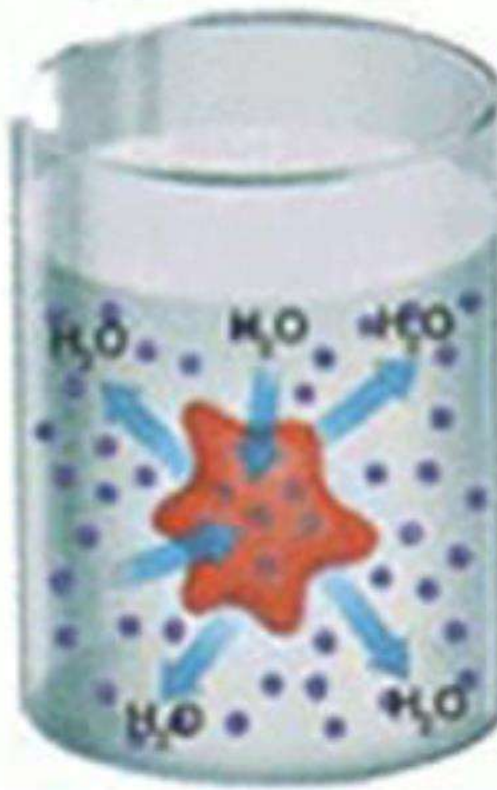
Хипоосмоларност

Хиперосмоларност

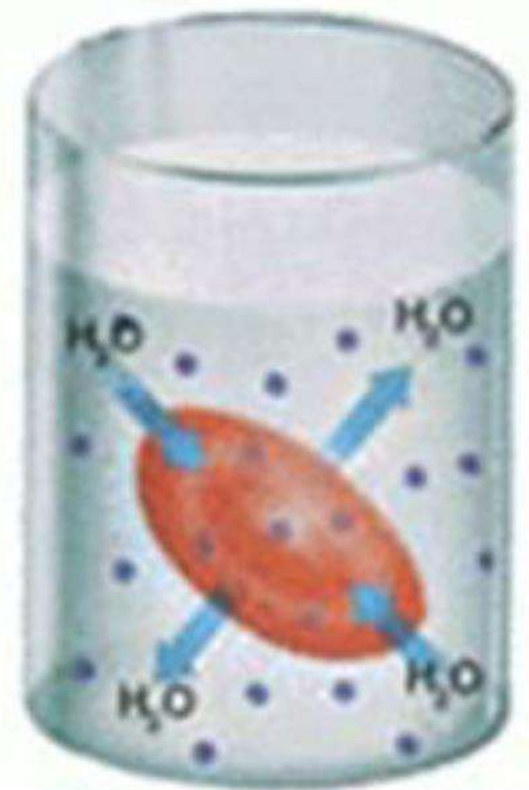
Изоосмоларност



↑ H_2O у ЕЦП



↑ Na^+ у ЕЦП



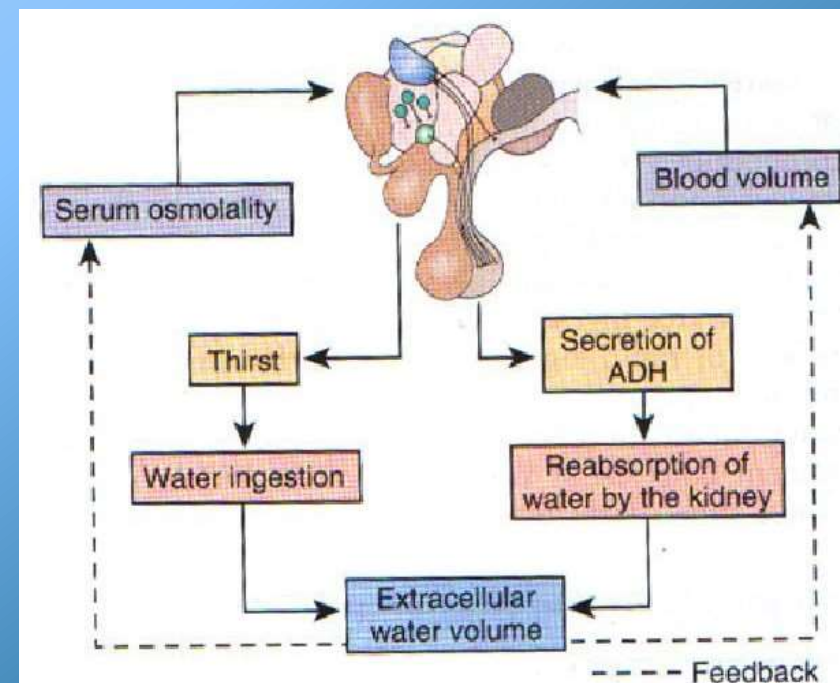
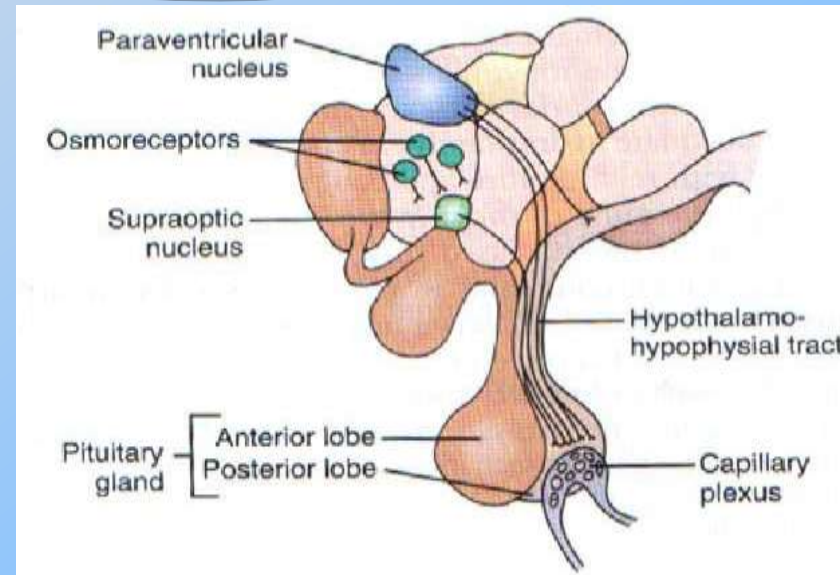
Регулација осмоларности

Хипоталамус: осмостат серума

- Осмоларност ИЦТ = Осм. ЕЦТ
- Осм. Интерстицијалне течности = Серумска Осм.

Примарни одговор на \uparrow осмоларност:

- АДХ (излучује се из неурохипофизе, повећава реапсорпцију воде у бубрезима)
- Жеђ



Кретање течности између интраваскуларног и интерстицијалног простора

Нето филтрација = сила филтрације - силе реапсорпције

Силе филтрације: капиларни хидростатски притисак и онкотски притисак у интерстицијуму

Силе реапсорпције: онкотски притисак плазме и интерстицијални хидростатски притисак

Артеријски крај капилара

$$\text{НФП} = (35+1) - (26+0) = 10 \text{ mmHg}$$

НЕТО ФИЛТРАЦИЈА

Венски крај капилара

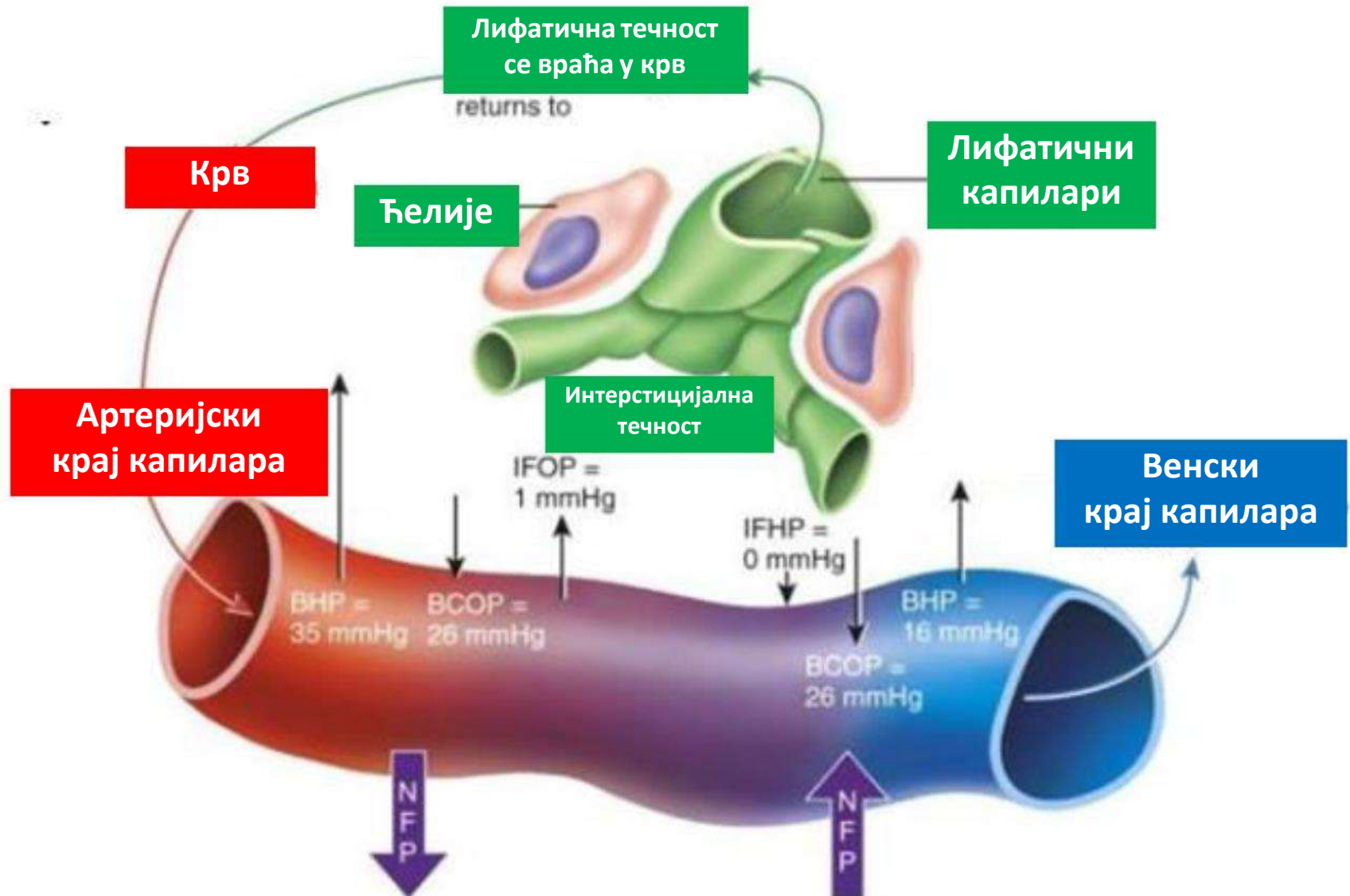
$$\text{НФП} = (16+1) - (26+0) = -9 \text{ mmHg}$$

НЕТО РЕАПСОРПЦИЈА

$$\text{NFP} = (\text{BHP} + \text{IFOP}) - (\text{BCOP} + \text{IFHP})$$

- Net filtration pressure (NFP) balance of 2 pressures
- **2 pressures promote filtration :**
 - **Blood hydrostatic pressure** (BHP) generated by pumping action of heart
 - Falls over capillary bed from 35 to 16 mmHg
 - **Interstitial fluid osmotic pressure** (IFOP)
 - 1 mmHg
- **2 pressures promote reabsorption:**
 - **Blood colloid osmotic pressure** (BCOP) promotes reabsorption
 - Due to blood plasma proteins too large to cross walls
 - Average 26 mmHg
 - **Interstitial fluid hydrostatic pressure** (IFHP)
 - Close to zero mmHg

Кретање течности између интраваскуларног и интерстицијалног простора



Нето филтрација = силе филтрације - силе реапсорпције

Едем

Едем је нагомилавање течности у интерстицијалном простору

1. Локализовани едеми

- спољашњи
- унутрашњи (едем појединих органа)

2. Генерализовани едеми - нарушавање Starling-ове равнотеже.

Етиологија: инсуфицијенција срца, декомпензована цироза јетре, болести бубрега, гестозе, хипотиреоза са микседемом, идиопатски циклични едеми, едеми узроковани лековима и едеми непознатог узрока .

- Едем целог тела (анасарка)

Едем

Подела едема:

1. **Хемодинамски** (повећање хидростатског притиска/eng-BHP)
пример: кардиогени едем (инсуфицијенција срца)
2. **Онкодинамски** (смањен онкотски притисак плазме/eng.-BCOP)
пример: цироза јетре, нефротски синдром
3. **Ангиомурални** (повећана пермеабилност капилара/eng.-IFOP)
пример: запаљење
4. **Лимфодинамски** (опструкција лимфних судова)
пример: опструкција лимфних судова малигним ћелијама

Хемодинамски тип едема

Механизам:

Пораст хидростатског притиска / eng-BHP

1. Отежано отицање крви из венског система (пасивна или венска хиперемија)
2. Ретенција Na^+ и воде у организму у стањима праћеним хиперхидратацијом (нпр. акутни гломерулонефритис, срчана инсуфицијенција, итд).

Онкодинамски тип едема

Механизам:

Смањен онкотски притисак плазме /eng.-BCOP

- 1. Смањена синтеза албумина** - болести јетре (цироза јетре, хронични вирусни хепатитис, токсична оштећења јетре, наследне болести метаболизма)
- 2. Губитак албумина:** нефротски синдром (протеинурија $> 3.5 \text{ g}/24 \text{ h}$), опекотине, крварење, ексудативне гастроентеропатије

Ангиомурални тип едема

Механизам:

Повећана пермеабилност капилара/ eng.-IFOP

- повећани интерстицијални онкотски притисак (запаљење, имунски одговор, веће механичке повреде)

Лимфодинамски тип едема

Механизам:

Опструкција лимфних судова

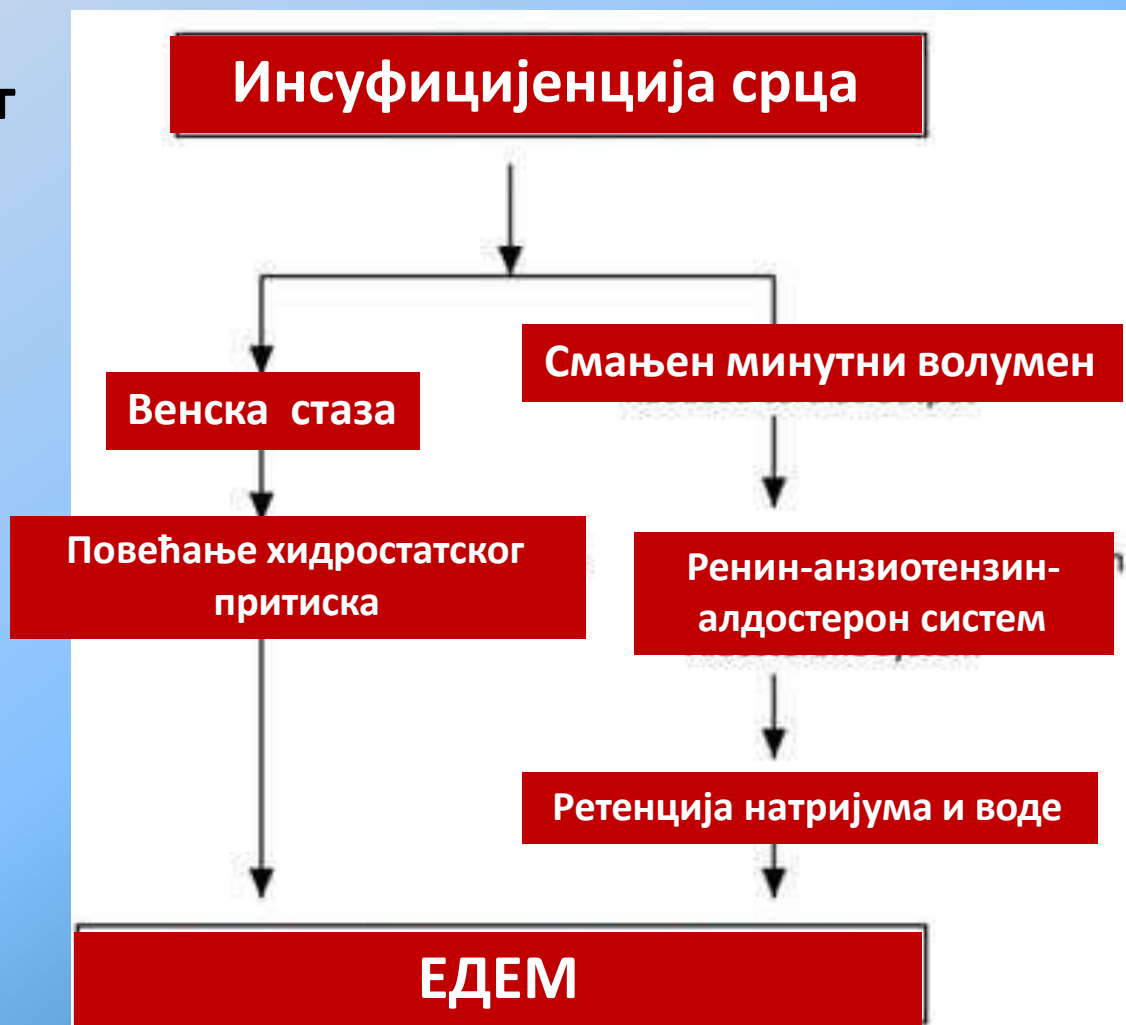
- ✓ запаљење лимфних судова
- ✓ опструкција лимфних судова малигним ћелијама
- ✓ постоперативно (карцином дојке)
- ✓ пострадијационо

Патофизиологија срчаних едема

1. Повећање хидростатског притиска

- инсуфицијенција десног срца (системски едеми)
- инсуфицијенција левог срца (кардиогени едем плућа)

- Секундарни хипералдостеронизам



Патофизиологија бубрежних едема

1. Нефритички едеми

- Хемодинамски + Ангиомурални едем
(гломерулонефритис)

2. Нефротски едеми

- Онкодинамски едем (масивна протеинурија ($> 3.5\text{g}/24\text{ h}$)
(нефротски синдром).

Патофизиологија хепатичних едема

- Портна хипертензија (повећање хидростатског притиска): асцитес
- Хипоалбуминемија
- Отварање артериовенских шантова и вазодилатација (смањен циркулишући волумен)
- Секундарни хипералдостеронизам

Поремећаји метаболизма телесних течности

Класификација на основу два критеријума:

1. Да ли је запремина течности у ванћелијском простору повећана или смањена:

- **Дехидратације**- смањен волумен течности у појединим компартманима
- **Хиперхидратације**- повећан волумен течности у појединим компартманима

2. Да ли је ванћелијска течност нормалне осмоларности, хипосмоларна или хиперосмоларна:

- **Изоосмоларни (изотонични)** поремећаји (дехидратација и хиперхидратација)
- **Хипосмоларни (хипотонични)** поремећаји (дехидратација и хиперхидратација)
- **Хиперосмоларни (хипертонични)** поремећаји (дехидратација и хиперхидратација).

Дехидратација

Негативан баланс течности

– Облици дехидратације:

- **Изотонична:** смањење волумена изотоничне ЕЦТ
- **Хипотонична:** смањење натријума у ЕЦТ
- **Хипертонична:** смањење узимање воде или повећан губитак воде.

– **Симптоми и знаци хиповолемије:** жеђ, сува кожа и слузокоже, олигурија, смањена телесна маса, грозница, конфузија, хиповолемијски шок, губитак електролита.

Хиперхидратација

- **Позитиван баланс течности**
 - **Облици хиперхидратације:**
 - **Изотонична:** повећање волумена изотоничне ЕЦТ
 - **Хипотонична:** повећање запремине воде у ЕЦТ
 - **Хипертонична:** повећање концентрације натријума у ЕЦТ
- **Симптоми и знаци хиперволемије:**
 - Повећање крвног притиска
 - Препуњен пулс, дилатиране вене
 - Едеми
 - Срчана инсуфицијенција
 - Повећање диурезе
 - Повећање телесне масе

НАТРИЈУМ (Na⁺)

НАТРИЈУМ: Главни екстрацелуларни катјон
Концентрација у серуму 135-145 mmol/L

ХЛОР: Главни екстрацелуларни анјон
Концентрација у серуму 95-110 mmol/L
Прати метаболизам натријума

ЈОН	Концентрација mmol/L	
	Екстраћелијски	Интраћелијски
Na ⁺	142	10
K ⁺	5	140
Mg ²⁺	1	30
Ca ⁺	2.5	0.0001
Cl ⁻	110	4
HCO ₃ ⁻	27	10
HPO ₄ ²⁻	1.5	75

Принцип електронеутралности гласи да је збир свих катјона увек једнак збиру свих анјона са исте стране мембране

Екстрацелуларно

Катјони:

Na⁺ ≈ 142 mmol/l

остали око ≈ 12 mmol/l

Анјони:

Cl⁻ ≈ 110 mmol/l

HCO₃⁻ ≈ 27 mmol/l

proteinī ≈ 16 mmol/l

HPO₄²⁻ ≈ 1.5 mmol/l

Улога натријума

- Осмоларност екстрацелуларне течности
- Одржавање мембранског потенцијала и генерисање акционог потенцијала
- Регулација ацидо-базне равнотеже

Регулација натријума

- Бубрези (излучивање или задржавање натријума)
- Хормони
 - **Алдостерон**
 - . Натриуретски пептиди:
 - ✓ Атријални (преткомора)
 - ✓ Мождани (комора)
 - ✓ Ц тип (ендотел)

Хипонатриемија < 135 mmol/l

Средњи унос 5-6 gr дневно (минималне потребе 500 mg)

1. Смањен унос

2. Повећан губитак

1) **Ванбубрежни губици**

- дигестивни систем
- кожа: знојењем
- дијализа

2) **Бубрежни губици натријума**

✓ **уз неоштећен бубрег**

- осмотска диуреза: глукоза, уреа, манитол
- диуретици
- Addison-ова болест

✓ **уз бубрежно оштећење**

- олигурична фаза акутне бубрежне инсуфицијенције
- терминални стадијум хроничне бубрежне инсуфицијенције (олигурија)

Патофизиолошке последице хипонатриемије

Симптоми и знаци зависе од тежине и брзине развоја.

Симптоми - углавном од стране **ЦНС** (наузеја, повраћање, главобоља, мишићни грчеви, халуцинације, кома).

Акутна хипонатриемија (< 48 h)

Симптоми настају када је $\text{Na}^+ \leq 125 \text{ mmol/L}$

Летаргија и кома - $\text{Na}^+ \leq 115 \text{ mmol/L}$

Хронична хипонатриемија

- асимптоматски док Na^+ не падне $\leq 115 \text{ mmol/L}$

Хипернатриемија (> 145mmol/L)

1. Повећано уношење

2. Смањено бубрежно излучивање

- **смањена гломеруларна филтрација**
 - полиурична фаза акутне бубрежне инсуфицијенције
 - хронична бубрежна инсуфицијенција (полиурија)
- **претерана реапсорпција натријума:**
 - примарни и секундарни хипералдостеронизам

Калијум (K⁺)

- Главни интрацелуларни катјон (140-150 mmol/L)
- Концентрација у серуму 3.5-5.5 mmol/L

Улога калијума

- Интрацелуларна осмоларност и волумен ћелије
- Одржавање мембранског потенцијала
- Акциони потенцијал
- Срчани ритам
- Синтеза протеина
- Регулација секреције алдостерона

Регулација метаболизма калијума

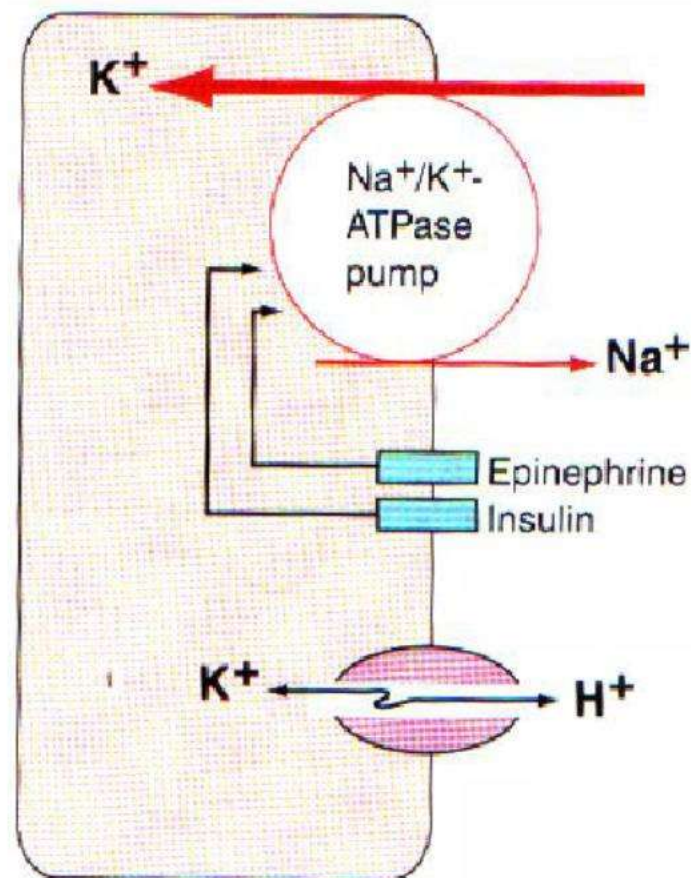
1. Бубрези (екскреција калијума)
2. Регулаторни хормон: алдостерон
3. Расподела између интраћелијског и ванћелијског простора:

а) Улазак K^+ у ћелије повећава:

- инсулин
- стимулација бета₂-адренергичких рецептора/епинефрин

б) Улазак K^+ у ћелије смањују:

- алфа- адренергички агонисти (отварају калијумске канале)



Хипокалиемија ($< 3.5 \text{ mmol/L}$)

1. Смањен унос калијума

2. Повећан губитак калијума

- Гастроинтестиналним путем (повраћање, дијареја, фистуле...)
- Бубрезима:
 - диуретици који не штеде K^+ (диуретици Хенлеове петље, тиазиди)
 - хипералдостеронизам
 - полиурична фаза акутне бубрежне инсуфицијенције

3. Улазак калијума у ћелије: инсулин, стимулација бета₂ - адренергичких рецептора, алкалоза

Патофизиолошке последице хипокалиемије

- 1. Смањена неуромишићна раздражљивост (хиперполаризација):**
слабост, млитаве парализе, вазодилатација, смањен мотилитет црева, опстипација, анорексија, наузеја, повраћање и паралитички илеус.
 - настају поремећаји срчаног мишића и ЕКГ-а (смањена амплитуда и бифазан Т талас и депресија ST сегмента)
- 2. Поремећај бубрежне функције**
смањена је концентрациона способност бубрега
- 3. Метаболичка алкалоза**

Хиперкалиемија ($> 5.5 \text{ mmol/L}$)

1. Повећан унос калијума

2. Смањено излучивање калијума:

- акутна и терминална фаза хроничне бубрежне инсуфицијенције праћене **олигуријом**
- Адисонова болест
- диуретици који штеде K^+ (**спиронолактон**)

3. Излазак калијума из ћелија: оштећење ћелија, ацидоза
дефицит инсулина

Патофизиолошке последице хиперкалиемије

1. Деполаризација ћелијске мембране:

- повећана неуромишићна раздражљивост (у умереним), слабост (у тежим облицима) хиперкалиемије.
- настају поремећаји срца и ЕКГ-а

2. Поремећај бубрежне функције

3. Метаболичка ацидоза

Поремећаји метаболизма калцијума и фосфата

Улога калцијума

- формирање костију и зуба
- неуромишићна ексцитабилност
- мишићна контракција
- срчани ритам
- коагулација крви
- секреција хормона
- ослобађање неуротрансмитера
- кофактор у ензимима
- интрацелуларни секундарни гласник

Метаболизам калцијума

- Око **1 000 mg** калцијума се дневно унесе храном
- Највећи извор калцијума су **млеко и млечни производи**
- Складиштење у костима (више од **1 000 gr**)
- Најважније место екскреције калцијума су **бубрези**

Дистрибуција калцијума у организму

Калцијум је минерал који је највише заступљен у организму (1 200 gr/70kgТТ):

- **99%** - кости (резервоар)- извор за одржавање екстрацелуларног калцијума
- Унутарћелијски ниво калцијума се одржава релативно ниским у односу на ванћелијску течност, приближно 12.000 пута.

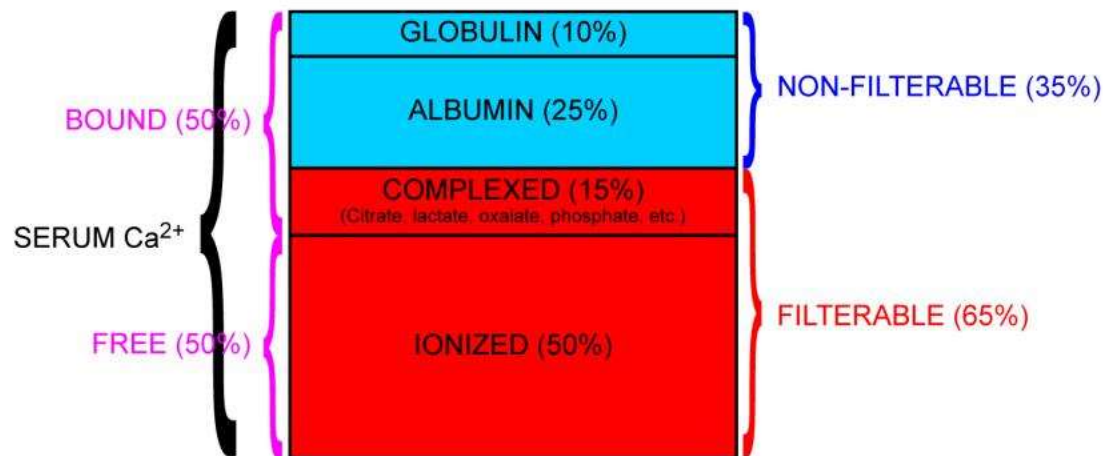
Естрацелуларни калцијум

Концентрација калцијума у серуму: **2.15-2.6 mmol/L**
(концентрација Са у ћелијама је више 1000 пута нижа од ванћелијске концентрације)

Облици:

- Слободни или јонизовани калцијум - 50%
- Нејонизовани калцијум (у комплексима са анјонима) - 15%
- Везан за протеине: 35%

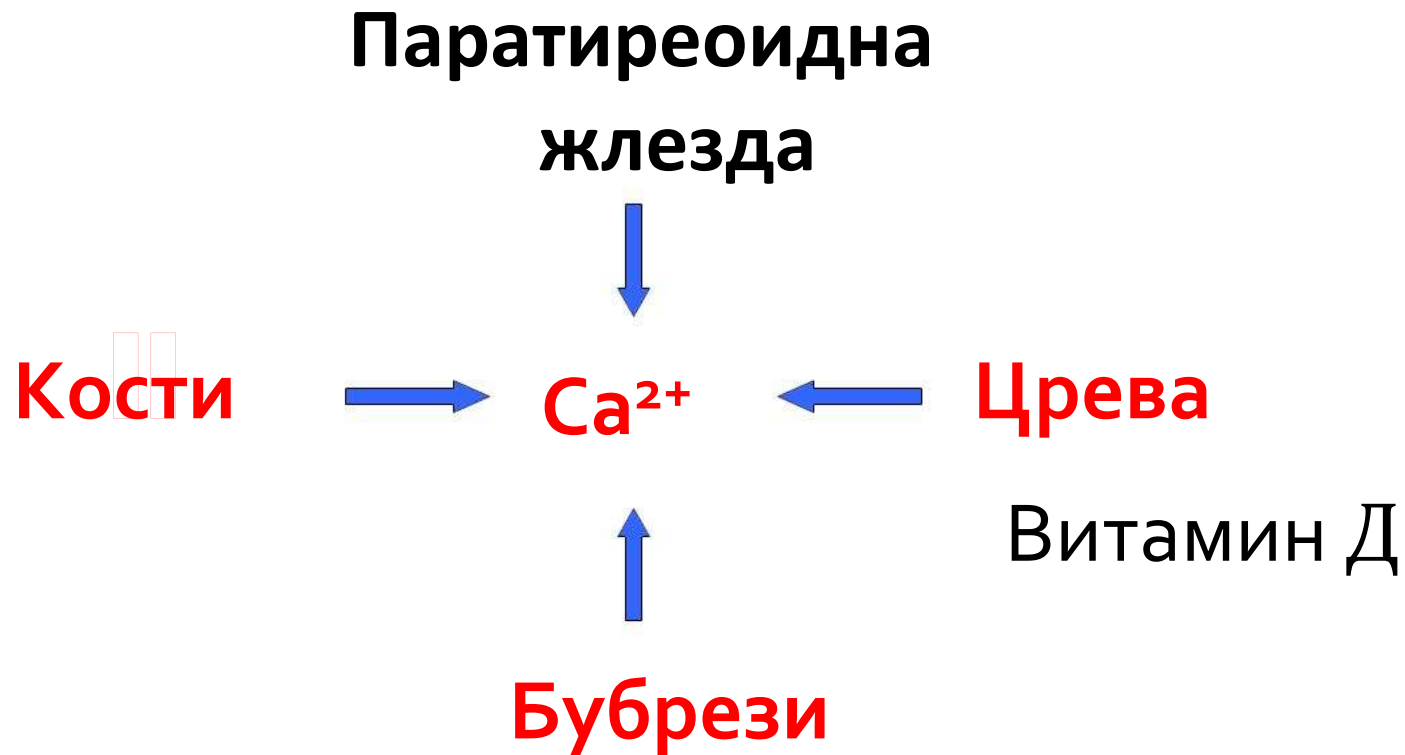
Једино је слободни, јонизовани калцијум биолошки активан.



Хомеостаза калцијума

Баланс калцијума одржавају три процеса: **унос, складиштење и екскреција**

Баланс калцијума је контролисан трансфером између три органа: **црева, костију и бубрега**



Фосфати

- Расподељује се између ЕЦТ и ИЦТ (**90 gr**).
- Концентрација у серуму: **0.9-1.6 mmol/L**.
- **Кости** (депо фосфата): **600 gr**
- **Мека ткива**: **100 gr**
- **Екскреција**: урин и столица

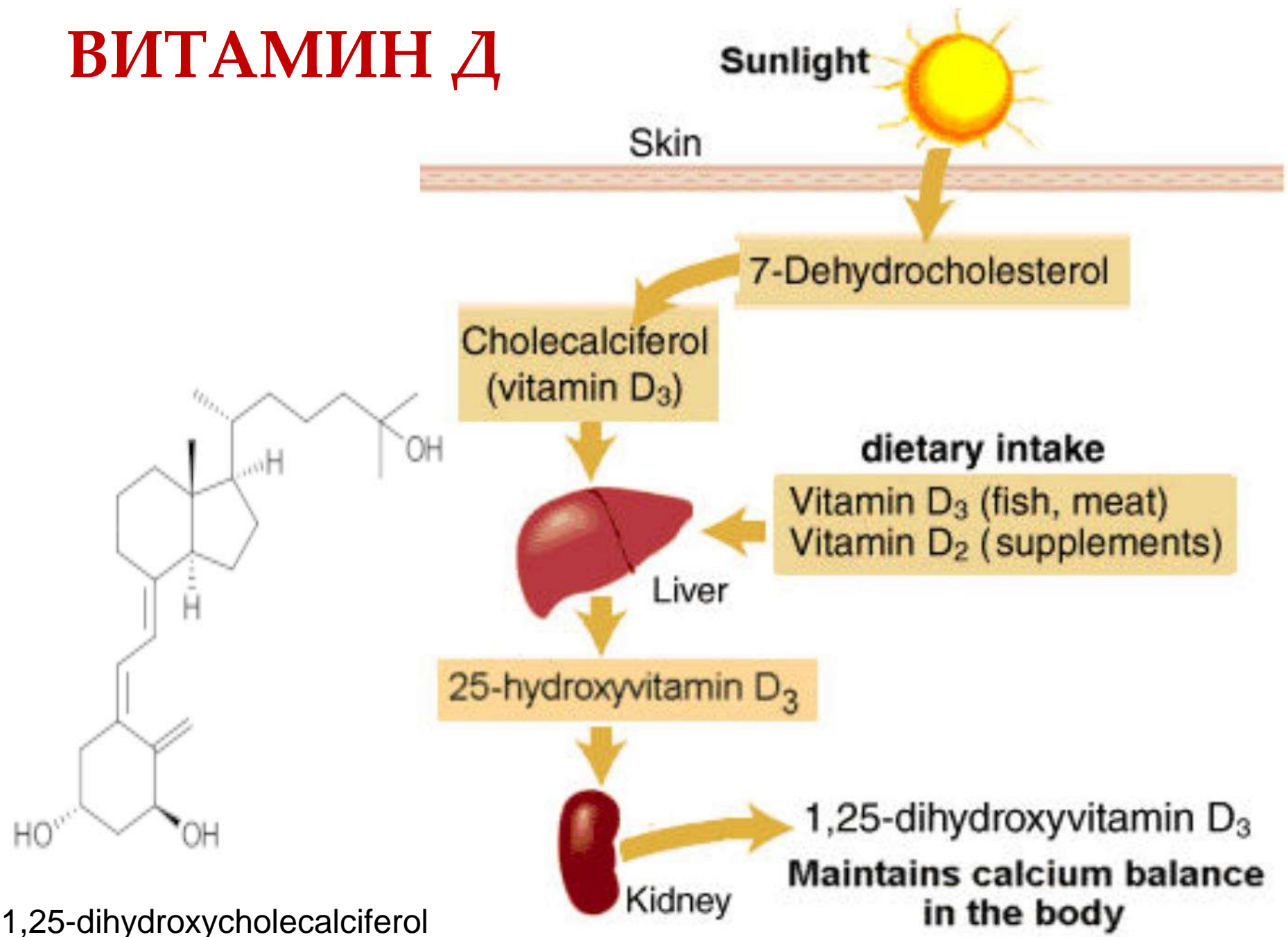
Регулација калцијума и фосфата

1. 1,25-dihydroxy-D (активни облик витамина Д)
2. Паратиреоидни хормон (PTH)
3. Калцитонин

ВИТАМИН Д

- ергокалциферол (витамин Д₂) се ствара од ергостерола у биљкама, стероид гљива
- холекалциферол (витамин Д₃) се налази у месу, рибљем уљу
- ергокалциферол и холекалциферол су провитамини Д
- главна биолошка функција витамина Д је одржавање нормалног нивоа калцијума и фосфата у плазми, а који су неопходни за минерализацију костију и зуба

ВИТАМИН Д



1,25-dihydroxycholecalciferol

Синтеза витамина Д

- у кожи након излагања УВ зрацима од

7-дехидрохолестерола настаје холекалциферол

- **холекалциферол** (као и ергокалциферол из хране) подлеже хидроксилацији

- Прва хидроксилација (25) се врши у **јетри**

- Друга хидроксилација (1α) у **бубрезима**

- **Друга хидроксилација** и настанак калцитриола је стимулисано
↓ Са следственим лучењем РТН који индукује 1α хидроксилазу

- само $1,25(\text{OH})_2$ холекалциферол је **активна форма**
(калцитриол)

- при адекватном излагању сунцу није неопходан унос
витамина Д храном

Функције витамина Д

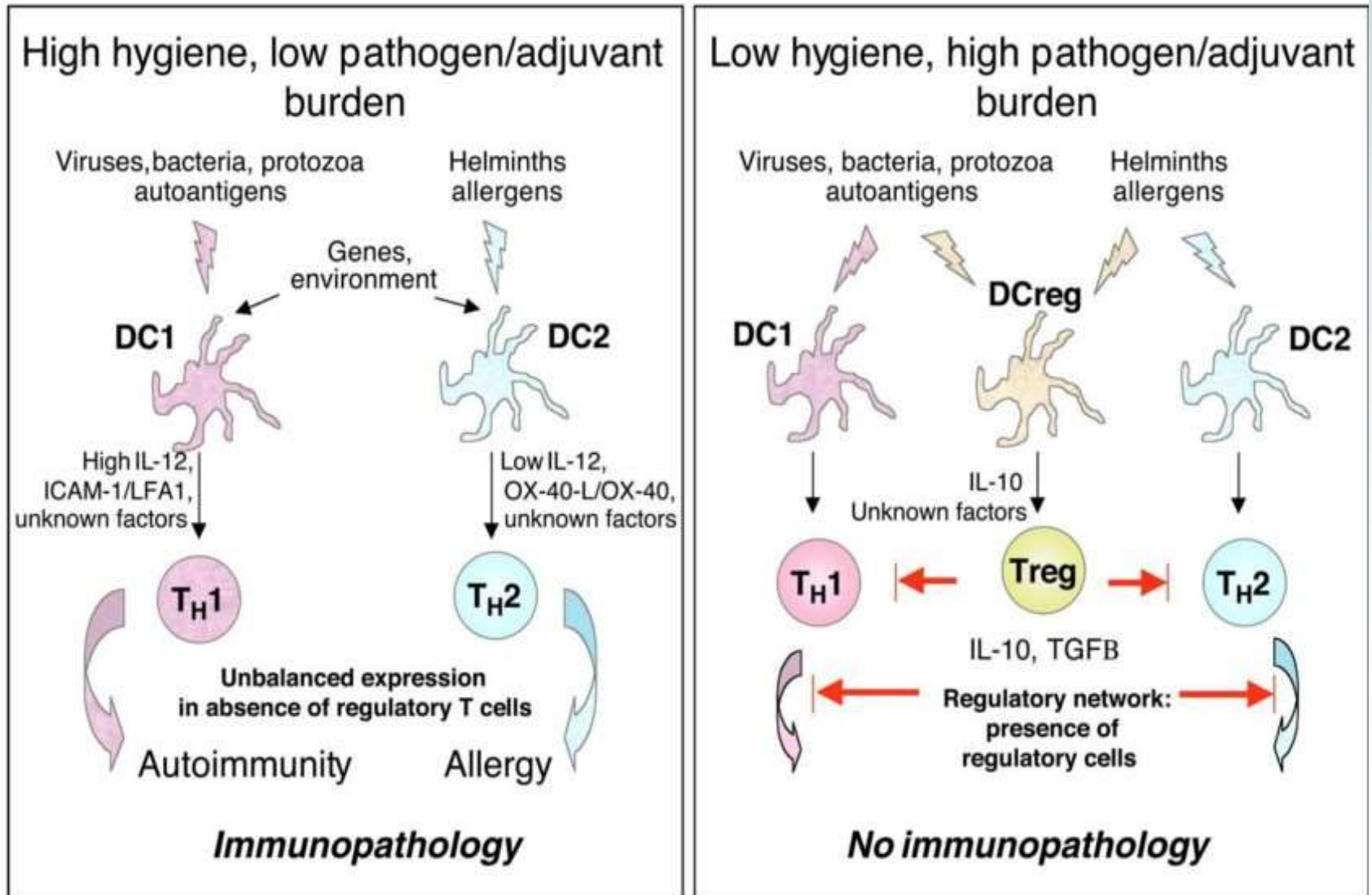
- **КАЛЦИТРИОЛ** (1,25-дихидроксиолекалциферол)
регулише нивое калцијума и фосфата у плазми:
- делује на нивоу црева, бубрега и кости да одржи ниво калцијума у крви
- повећава интестиналну **апсорпцију** калцијума и фосфата (индукција синтезе калцијум везујућег протеина)
- смањује **екскрецију** и повећава **реапсорпцију** калцијума и фосфата у бубрезима
- повећава **ресорпцију** калцијума и фосфата из костију

Крајња резултанта дејства витамина Д је:
порастан ниво калцијума и фосфата

Функције витамина Д

- витамин Д има функције као **стероидни хормон**. Око 3% људског генома је директно или индиректно регулисано ендокриним системом витамина Д, што указује на широко распрострањену функцију витамина Д и ВДР код болести
- нуклеарни витамин Д рецептори (**ВДР**) присутан је у многим ћелијама. Везујући се за рецептор витамин Д стимулише продукцију IL-4 и тако поларизује одговор у правцу Th2
- **смањује инфламацију** (индукција толерогених DC, преко ВДР, које стимулишу настанак и активност Treg (IL-10, ретинолска киселина...))
- супримира аутоимунске болести (стимулација активности и повећање броја циркулишућих Treg)

Хипотеза хигијене



Функције витамина Д

- витамин Д/ВДР сигнализација регулише структурни интегритет и транспортне функције различитих епителних баријера
- недостатак витамина Д је повезан са повећаним ризиком од респираторне инфекције коју узрокује инфлуенца вирус тип А
- снижава ризик од развоја малигнитета (активација ВДР супримира активност β -катенина, што смањује нуклеарни β -катенин и тако инхибише пролиферацију ћелија)
- витамин Д индукује експресију Е-кадхерина која је смањена у ћелијама карцинома. Показана је директна корелација развоја колоректалног карцинома из улцерозног колитиса и недостатка Е-кадхерина

Препоручене дневне количине витамина Д

- дневне потребе витамина Д су 400 ИЈ или 10 милиграма холекалциферола
- могуће је мерити нивое 25-ОН-витамина Д у плазми-оптималан опсег је 40-65 ng/ml
- храна богата витамином Д је риба, жуманце јајета, рибље уље

Дефицијенција витамина Д

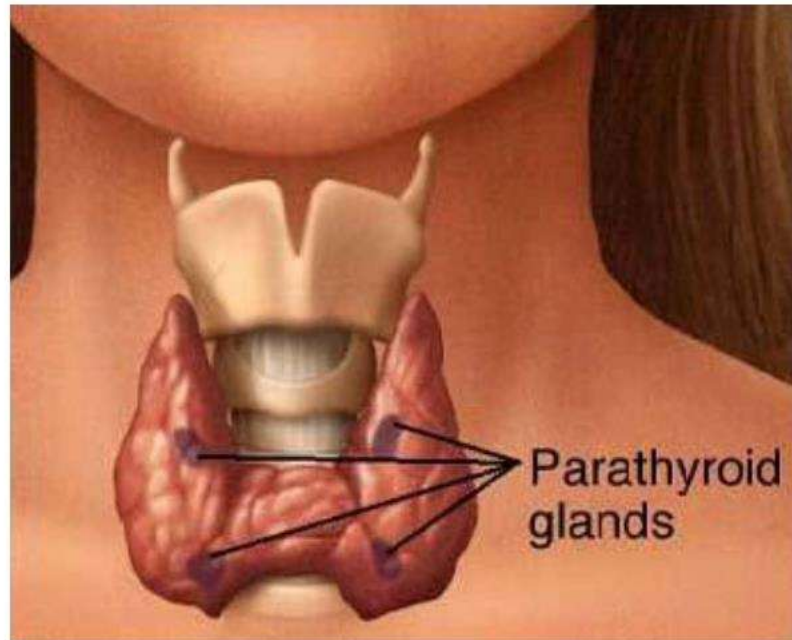
- **узроци** недовољно излагање сунчевој светлости и недовољан унос витамина Д храном
- **последице хиповитаминозе Д:**
 - рахитис код деце
 - остеомалација код одраслих
- **манифестације хиповитаминозе Д у усној дупљи**
 - касно ницање зуба
 - малформације зуба
 - поремећај у развоју горње вилице, настанак псеудопрогеније

Хипервитаминоза Д

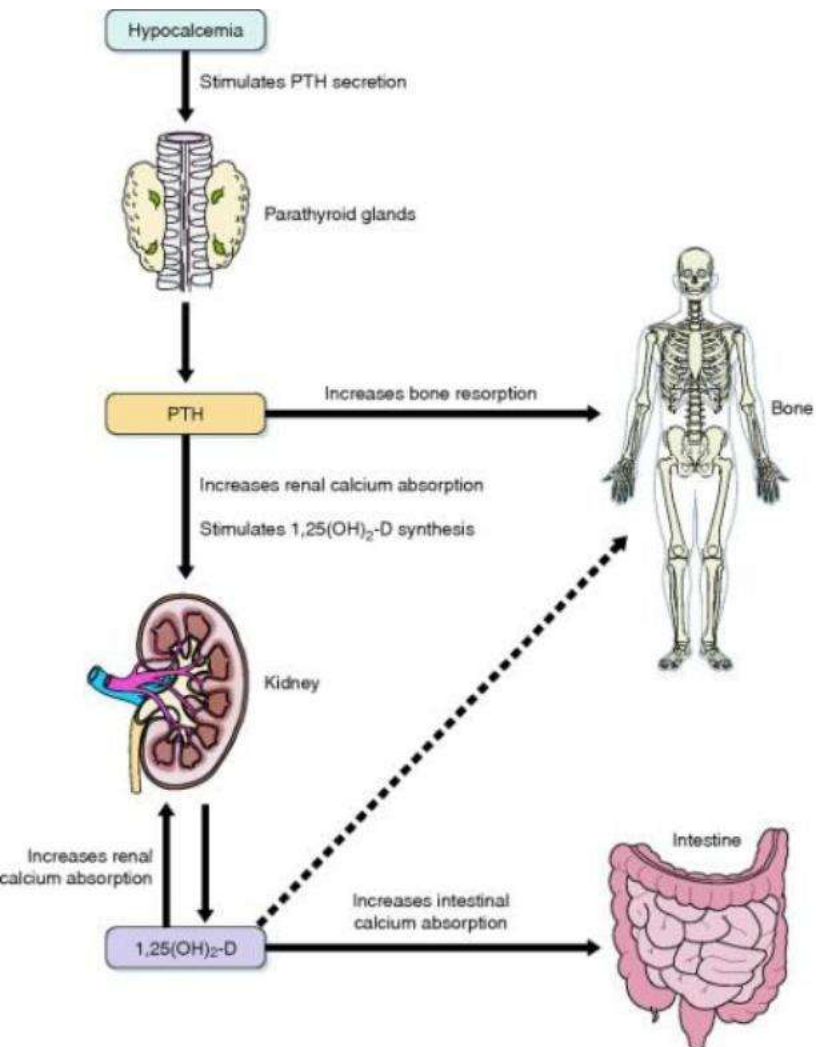
- витамин Д је ускладиштен у јетри и споро се метаболише
- **токсични ефекти** прекомерног уноса витамина Д
 - калцификације у меким ткивима,
 - хиперкалцемија,
 - губитак апетита,
 - мучнина,
 - губитак тежине,
 - поремећај рада бубрега

Паратиреоидни хормон

- РТН се производи и секретује из паратиреоидне жлезде
- Регулација синтезе: **смањена концентрација калцијума у крви**



Паратиреоидни хормон: циљни органи



Кости: повећано ослобађање калцијума и фосфата.

Бубрези: повећана реапсорпција калцијума, а екскреција фосфата.

Црева (индиректно преко витамина Д): повећана апсорпција калцијума и фосфата.

Резултат дејства паратиреоидног хормона:

1. повећање концентрације калцијума у крви
2. смањење концентрације фосфата у крви

Калцитонин

- Луче га парафоликуларне ћелије штитасте жлезде
- Основни стимулус за лучење калцитонина је **повећање концентрације Ca^{2+} у крви**
- Главно место дејства калцитонина су **кости** (инхибише остеокласте): брзо смањење Ca^{2+} услед **инхибиције ресорпције костију**

Хипокалциемија < 2.15 mmol/L

1. Смањен унос или апсорпција калцијума

- малапсорпција
- дефицијенција вит. Д
- болести јетре или бубрега

2. Смањена мобилизација калцијума из костију

- хипопаратиреоидизам

3. Повећана уринарна екскреција

- бубрежна инсуфицијенција

4. Повећано везивање за протеине

5. Повећана секвестрација у ткивима

акутни панкреатитис

Клиничке манифестације хипокалциемије

- парестезије у рукама и ногама
- грчеви скелетних мишића
- тетанија (спазми мишића лица, руку и стопала)
- карпопедални спазам
- ларингеални спазам
- грчеви у абдомену
- хипотензија
- срчана инсуфицијенција
- вентрикуларне аритмије
- остеомалација
- болови у костима, деформитети, фрактуре

Хиперкалциемија > 2.6 mmol/L

1. Повећана интестинална апсорпција

- прекомерни унос калцијума
- хипервитаминоза Д

2. Повећана ресорпција кости

- хиперпаратиреоидизам (\uparrow PTH)
- малигнитети (остеолитичке метастазе)

3. Смањена уринарна екскреција

- бубрежна инсуфицијенција
- тиазидни диуретици

Хиперкалцемија-клиничке манифестације

- Полиурија
- Полидипсија
- Бубрежни каменци
- Бубрежна инсуфицијенција
- Анорексија, наузеја, повраћање
- Летаргија
- Слабост мишића, хипорефлексија
- Остеопороза
- Хипертензија
- Атриовентрикуларни блок

Блага хиперкалцемија углавном није праћена тегобама, док већа од 4.5 mmol/L узрокује смрт

Хипофосфатемија < 0.9 mmol/L

Смањена интестинална апсорпција

- Смањен унос храном
- Повећан губитак
 - Повраћање
 - Дијареја
 - Антациди који везују фосфате

Губитак путем бубрега

Прерасподела фосфата између ЕЦ и ИЦ простора (улазак у ћелије)

Многе од манифестација хипофосфатемије одражавају хиперкалциемију

Хиперфосфатемија > 1.6 mmol/L

Узроци

Повећан унос:

- Перорално или интравенски
- Лаксативи који садрже фосфор
- Хипервитаминоза Д

Оштећење ћелија

- Рабдомиолиза
- Хемолиза
- Терапија цитостатицима
- Леукемија
- Лимфоми

Смањена ренална екскреција

Ацидоза

Многе од манифестација **хиперфосфатемије** одражавају **хипокалциемију**

Магнезијум

У људском организму **четврти катјон** ($\text{Ca} > \text{K} > \text{Na} > \text{Mg}$)

Ткива одраслог човека имају око **25 gr** магнезијума:

- 66% - у костима
- 33% - у интрацелуларном простору (само 1% до 5% је слободни јонизовани магнезијум (око 0.5 - 1 mmol/L). Остатак је везан за протеине, DNA, RNA, ADP, ATP)
- 1% - у екстрацелуларном простору

Концентрација Mg у крви 0.65-1.05 mmol/L

- у јонизованом стању (60-65%)- слободни магнезијум
- везан за протеине (30%)
- у комплексима са анјонима (5-10%).

Улога магнезијума

- ✓ **Кофактор** ензимских реакција (око 300 ензима укључујући и оне за продукцију АТР, синтезу DNA и протеина). **Пет** ензима (од 10) који улазе у гликолитички пут су магнезијум зависни -хексокиназа, фосфофруктокиназа, фосфоглицерат киназа и пируват киназа и енолаза.
- ✓ Регулација **јонских канала** (одржавање неуромишићне раздражљивости). За рад натријум-калијумске пумпе неопходан је магнезијум.
- ✓ Смањује калцијум-зависно ослобађање **неуротрансмитера**

Метаболизам магнезијума

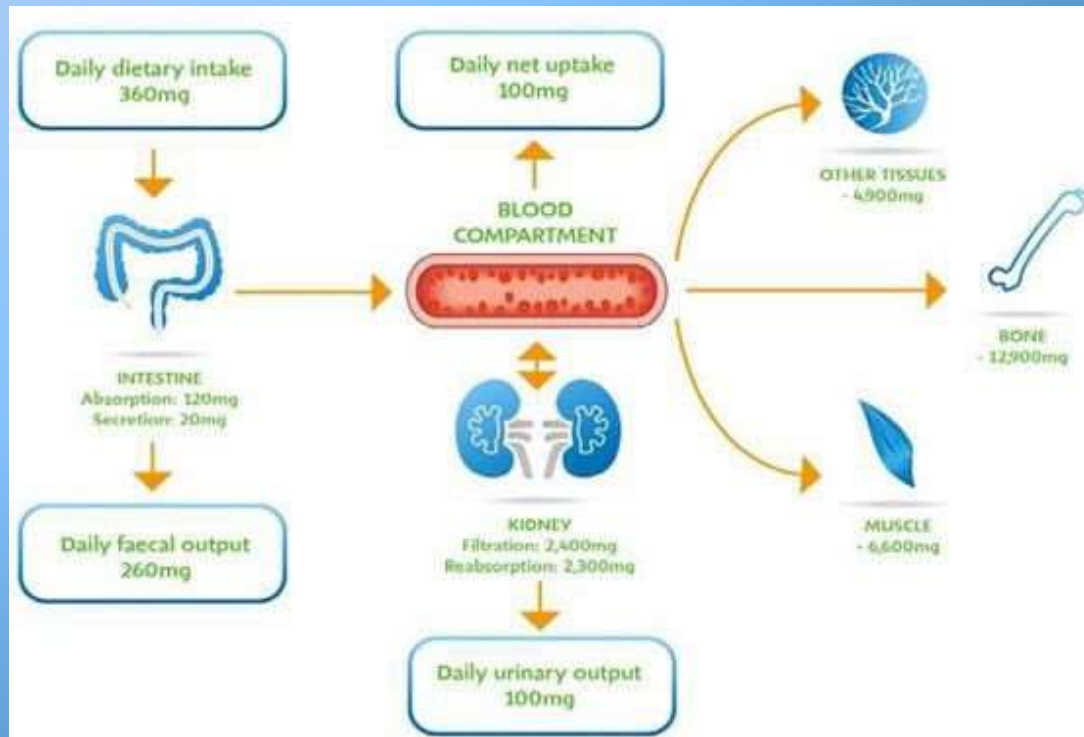
Концентрација магнезијума зависи од:

1. **интестиналне апсорпције** (смањују: алкохол, Ca, Zn, фосфати, масне киселине)
2. **бубрежне екскреције**
3. **ослобађања магнезијума из костију** (када се смањи концентрација магнезијума у крви)

- **Унос храном:** 360 mg дневно (у крв доспева 100 mg)
- **Апсорпција** из дигестивног тракта: 30-50%: 120 mg
- **Екскреција:**
 - путем бубрега: 100 mg
 - путем црева: 260 mg

Депоноване у:

- Костима: 12.9 gr
- Мишићима: 6.6 gr
- Другим ткивима: 4.9 gr



Хипомагнезијемија $<0.65 \text{ mmol/L}$

Узроци:

1. Поремећаји исхране и апсорпције

- Малнутриција, малапсорпција
- Повраћање, дијареја
- Назогастрична сукција
- Акутни панкреатитис

2. Повећана ренална екскреција

- Осмотска диуреза
- Парентерална примена раствора, алдостеронизам
- Хиперкалцемија и хиперкалциурија
- Метаболичка ацидоза
- Алкохолизам
- Гломерулонефритис, пијелонефритис, акутна тубулска некроза

Клиничке манифестације хипомагнезиемије

Хипокалиемија (најважнија манифестација хипомагнезиемије)
настаје због појачане екскреције калијума урином

Кардиоваскуларне манифестације

- Поремећаји срчаног ритма
- Тахикардија
- Хипертензија

Хипокалциемија настаје због резистенције коштаног ткива на деловање РТН и инхибицију његове секреције

Повећана неуромишићна нардажљивост

Хипермагнезиемија > 1.05 mmol/L

Узроци:

1. Повећано оптерећење магнезијумом

- Интравенски препарати магнезијума
- Антациди који садрже магнезијум
- Масивна оштећења ћелија

2. Смањено излучивање магнезијума

- Акутна и хронична бубрежна инсуфицијенција

Клиничке манифестације хипермагнезијемије

Смањена неуромишићна ексцитабилност :

Неуромишићне манифестације

- Летаргија, хипорефлексија
- Парализа респираторних мишића
- Конфузија, кома

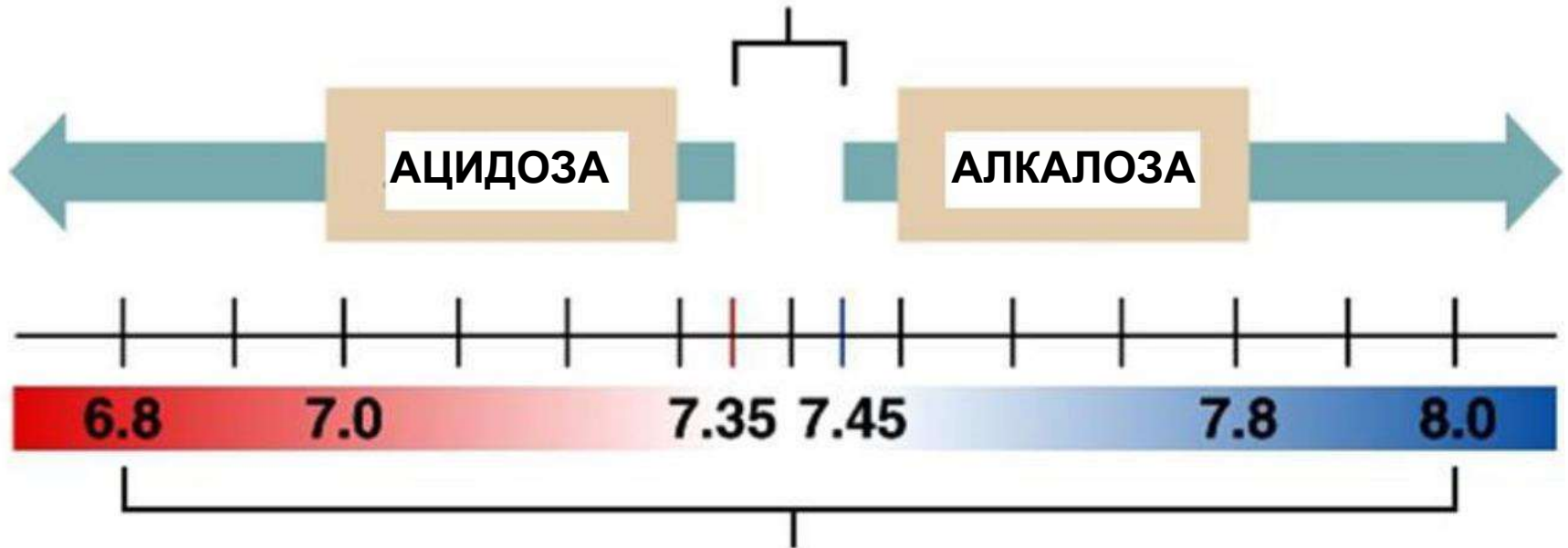
Кардиоваскуларне манифестације

- Хипотензија
- Брадикардијом
- Срчане аритмије
- Срчани застој

ПОРЕМЕЋАЈИ АЦИДО-БАЗНЕ РАВНОТЕЖЕ

рН артеријске крви

Нормалан рН



Распон рН компатибилан са животом

Евалуација ацидо базног статуса



<u>ACID-BASE Parameters</u>			
	Acid	Normal	Alkaline
pH	<7.35	7.35-7.45	>7.45
PaCO ₂	>45	35-45	<35
HCO ₃ ⁻	<22	22-26	>26

Дефиниције

- Киселине су молекули који ослобађају јон водоника у раствору
- Базе су молекули које примају јон водоника
- Пуфери су супстанце које **реверзибилно** везују јон водоника
- У организму се много више стварају киселине него базе. Зато су компензаторни механизми усмерени углавном у регулацију ацидозе.

Регулација концентрације H^+

1. **Хемијски пуферски системи** (делују у секундама), прва линија одбране, ограничен капацитет
2. **Респираторни** механизми: дуга линија одбране (минути, сати)
3. **Бубрежни** механизми: дуга линија одбране; захтевају сате до дане, али су најмоћнији пуфер.
4. **Кости:** за компензацију хроничних поремећаја
5. **Расподела H^+ и K^+** између ћелијског и ванћелијског простора

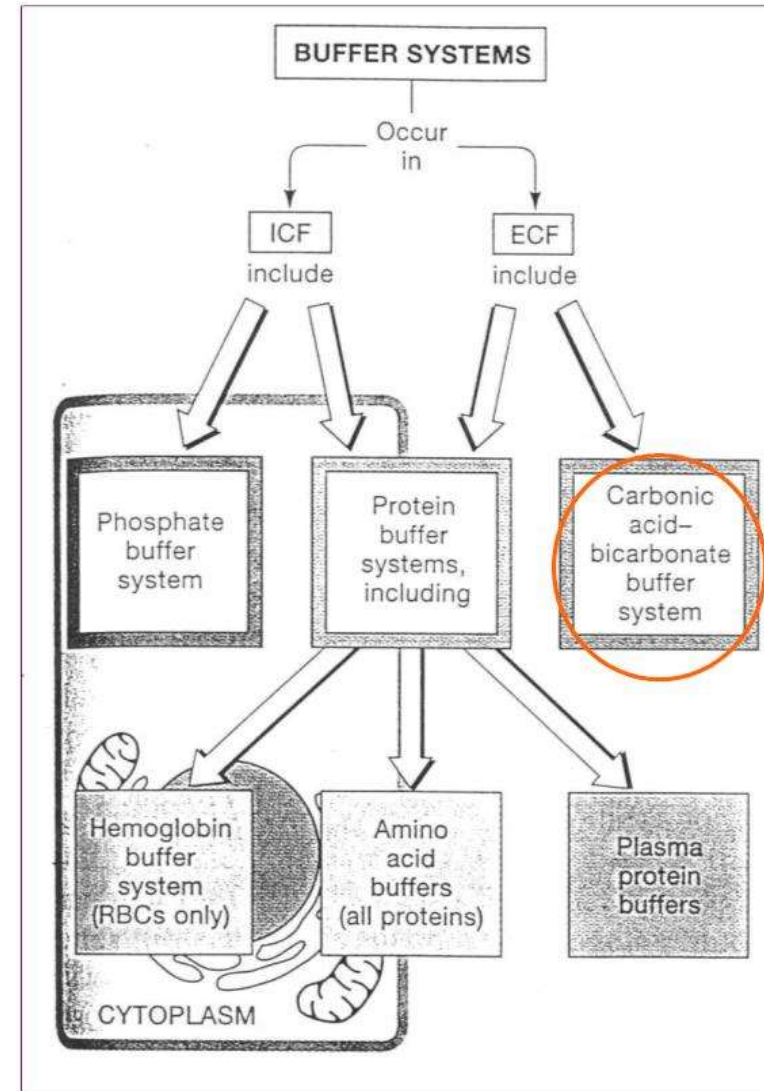
Пуферски системи

Пуферски системи у организму

	Пуфер	
ИНТЕРСТИЦИЈАЛНА ТЕЧНОСТ	Бикарбонати	Метаболичка ацидоза
	Фосфати	Није важан (концентрација је ниска)
	Протеини	Нису важни (концентрација је ниска)
КРВ	Бикарбонати	Метаболичка ацидоза
	Хемоглобин	Важан за CO_2
	Протеини	Мањи пуфер
	Фосфати	Концентрација је ниска
ИНТРАЋЕЛИЈСКА ТЕЧНОСТ	Протеини	Важан пуфер
	Фосфати	Важан пуфер
УРИН	Фосфати	Одговоран за највећи део "Титрабилног ацидитета"
	Амонијак	Важан за продукцију NH_4^+
КОСТИ	Са карбонат	У хроничној метаболичкој ацидози

Бикарбонатни пуферски систем

- Најважнији пуфер у **екстраћелијској** течности
- Чине га: H_2CO_3 и HCO_3^-
- Бикарбонатни јон делује као слаба база, угљена киселина делује као слаба киселина



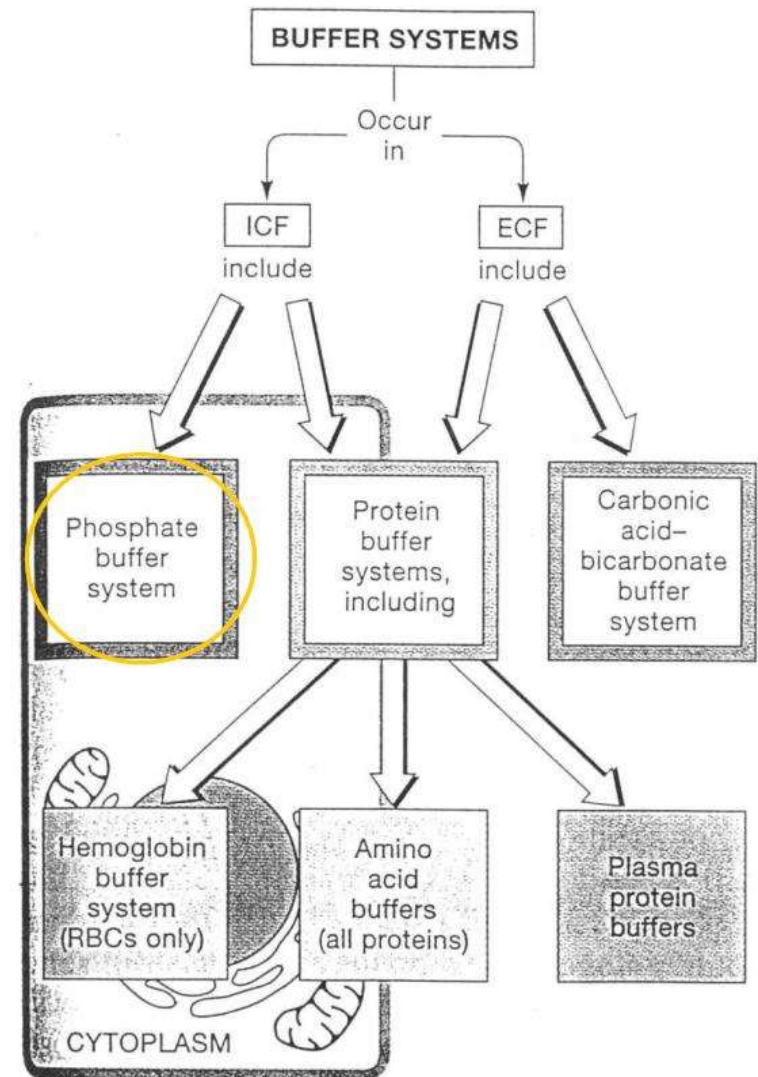
Фосфатни пуферски систем

Значајан у **интрацелуларној течности** и **урину**.

Састоји се од 2 фосфатна јона:

1. **хидроген фосфатни јон (HPO_4^{2-})** који делује као слаба база

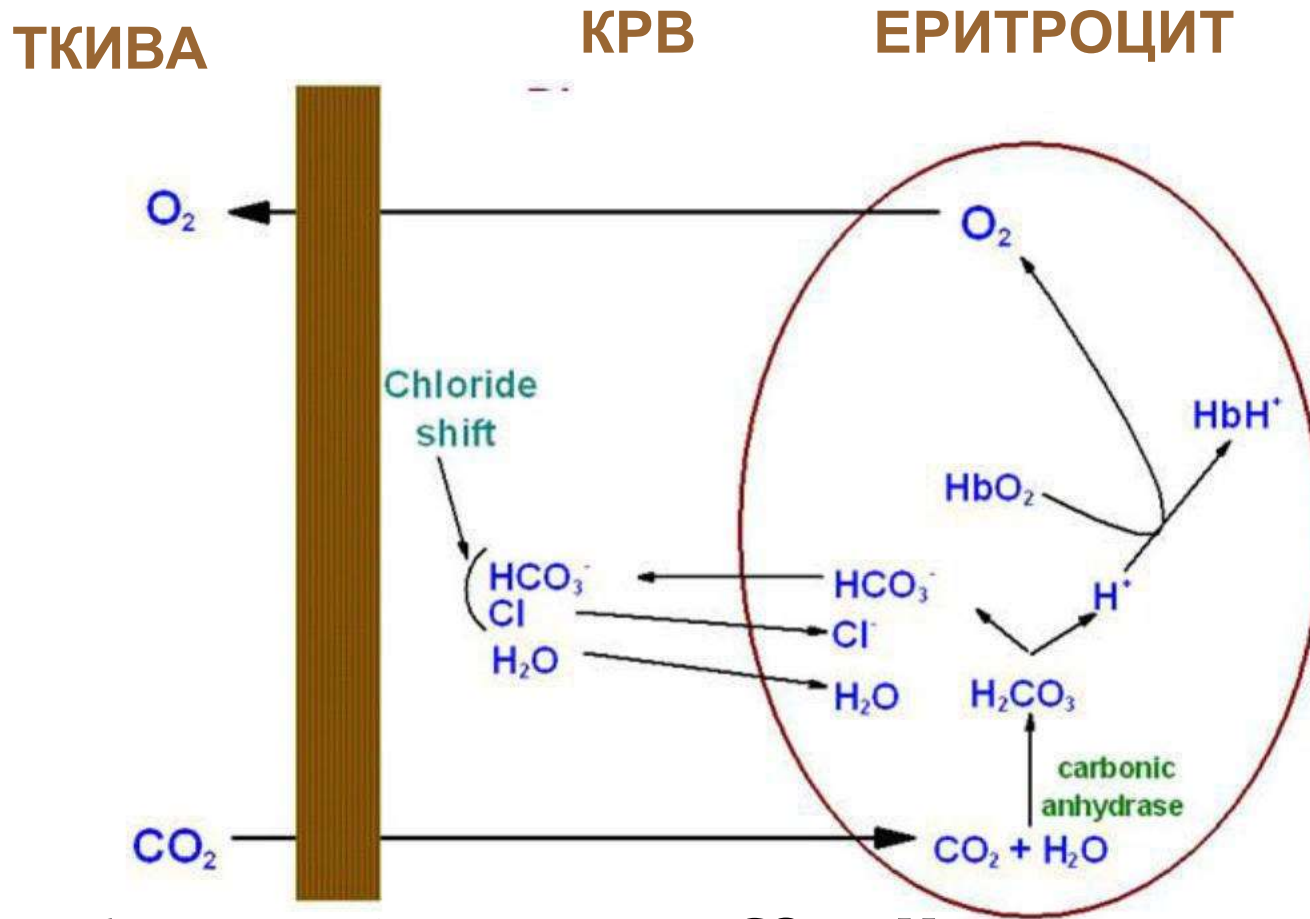
2. **дихидроген фосфатни јон (H_2PO_4^-)** који дисоцијацијом ослобађа водеников јон



Протеински пуферски систем

- Важан у интрацелуларном и екстрацелуларном простору (мањи значај)
- Састоји се од протеина плазме (албумини)
- Хемоглобин је 6 пута снажнији пуфер од протеина плазме
- Протеини делују као киселине или базе (примају или отпуштају H^+ јон)

Хемоглобин као пуфер



Хемоглобин је јак пуфер јер везује и CO_2 и H^+ . У еритроцитима се производи мало CO_2 , тако да CO_2 произведен у ткивима лако улази у еритроците. У еритроцима се налази **карбоанхидраза** која ствара угљену киселину из CO_2 . Угљена киселина дисосује на H^+ који редукује хемоглобин (Hb) и бикарбонатни јон (HCO_3^-) који се размењује за јон хлорида из екстрацелуларне течности. Кисеоник из хемоглобина дифундује у ткива. Слободни хемоглобин може да везе и CO_2 . Крајњи резултат враћање бикарбоната у крв и пуферисање CO_2

Пуферски системи у организму

Два органа одржавају рН крви:

1. **Плућа:** одстрањивање CO_2

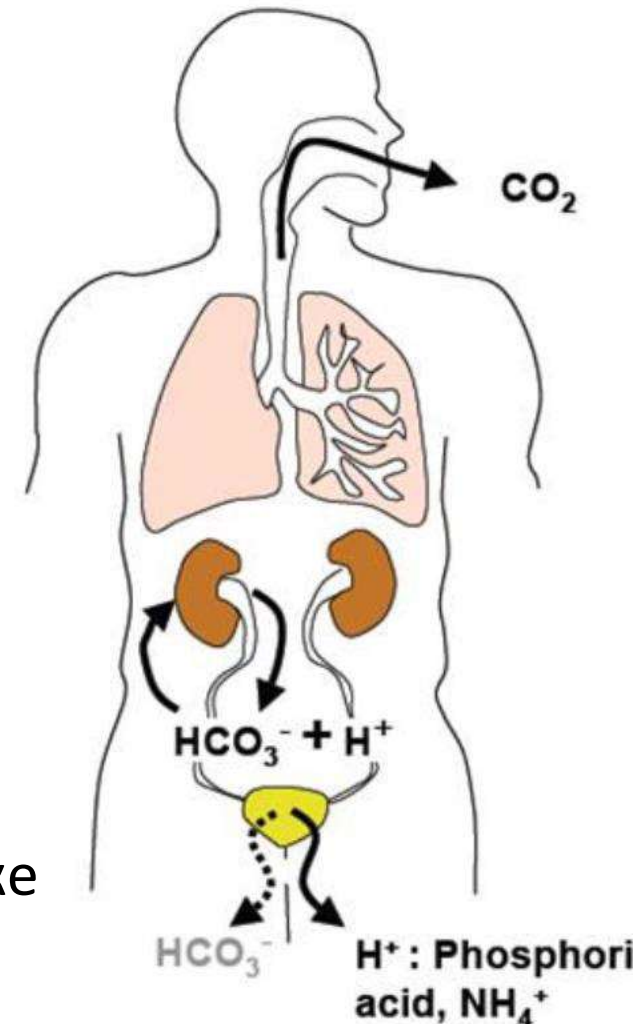
2. **Бубрези:** екскреција киселина у облику H_2PO_4^- и NH_4^+ , као и база у облику HCO_3^- .

Респираторни систем:

- компензује метаболичке поремећаје ацидо базне равнотеже

Бубрези:

- коригује поремећаје ацидо-базне равнотеже изазване респираторним обољењима.



Респираторни пуферски систем

- Физиолошки пуферски систем
- Постоји реверзибилна равнотежа између:
 - Раствореног CO_2 и H_2O
 - H_2CO_3 , H^+ и HCO_3^-



- Вишак H^+ јона стимулише респираторни центар, чиме се појачава вентилација и избацује више CO_2 .

Пуферска моћ овог система је дупло већа од збира моћи хемијских пуферских система

Респираторна компензација

- **Метаболичка ацидоза:**

- рН крви је испод 7.35 и концентрација бикарбоната је смањена
- **Компензација:** фреквенца и дубина дисања се повећавају
→ $p\text{CO}_2$ се смањује

- **Метаболичка алакалоза:**

- рН крви је изнад 7.45 и концентрација бикарбоната је повећана
- **Компензација:** фреквенца и дубина дисања се смањују; CO_2 се акумира у крви → $p\text{CO}_2$ се повећава.

Бубрежни механизми ацидо-базне равнотеже

- Хемијски пуфери могу да вежу вишак киселина и база, али не могу да их елиминишу из организма
- Плућа могу да елиминишу угљену киселину (испарљива киселина) путем елиминације CO_2
- Једино бубрези могу да ослободе организам од неиспарљивих киселина (фосфорне, сумпорне, мокраћне)
- Бубрези су крајњи регулаторни органи ацидо-базне равнотеже

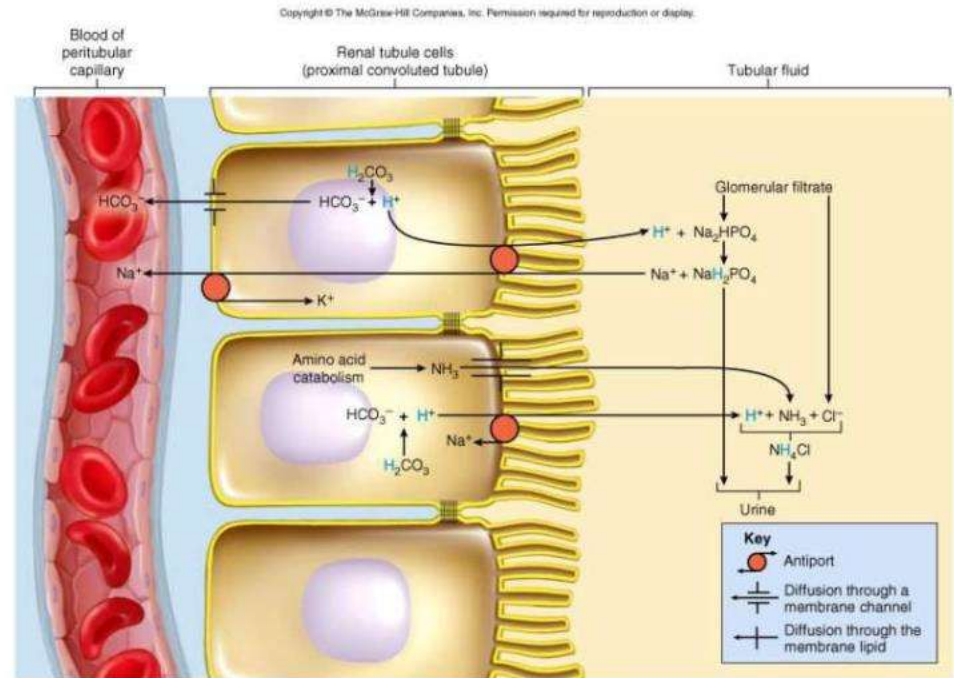
Бубрежни механизми ацидо-базне равнотеже

Тубулски механизми реапсорпције и секреције:

Реапсорпција HCO_3^- јона

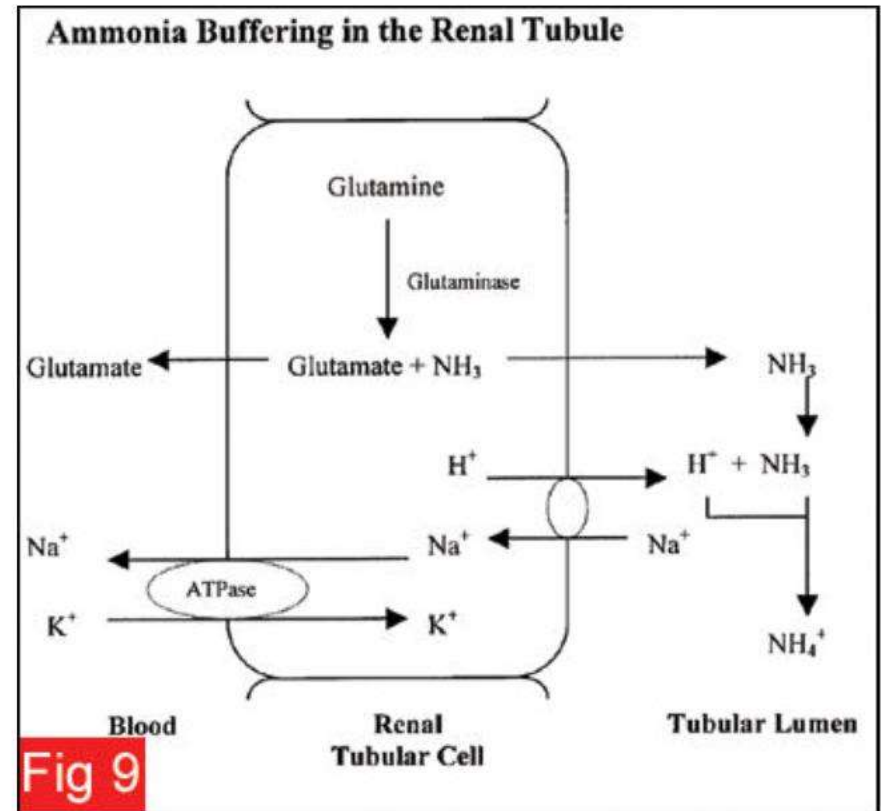
Екскреција H^+ јона.

Фосфатни пуфер (HPO_4^{2-} и H_2PO_4^-)



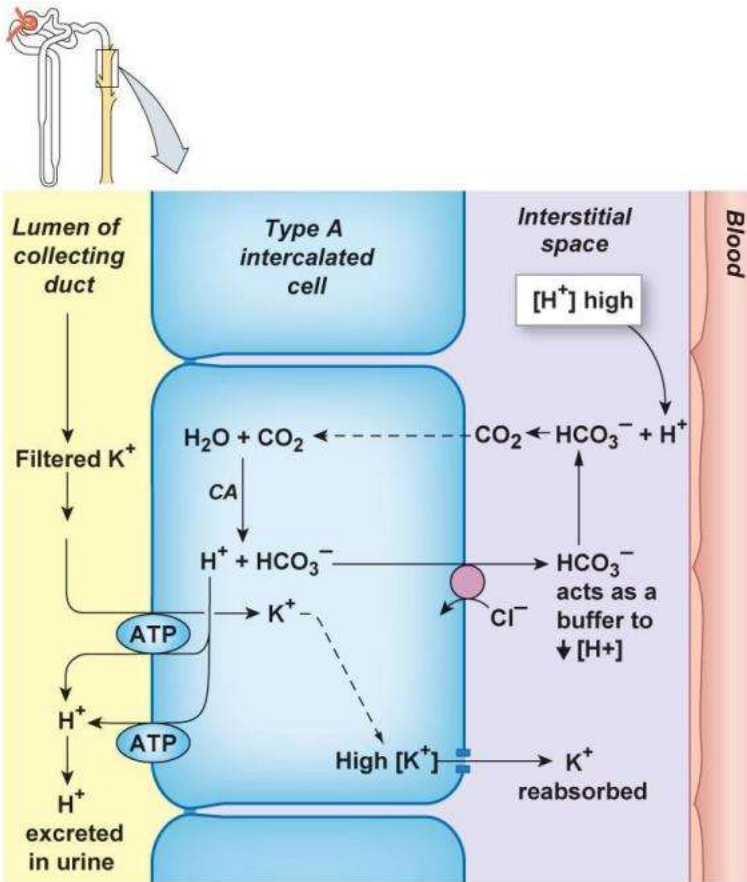
Амонијак

- **Амонијак** се производи у ћелијама тубула из аминокиселине глутамина.
- Амонијак излази у лумен тубула и реагује са H^+ при чему настаје **амонијум јон** који се излучује урином (заједно са H^+ који садржи).



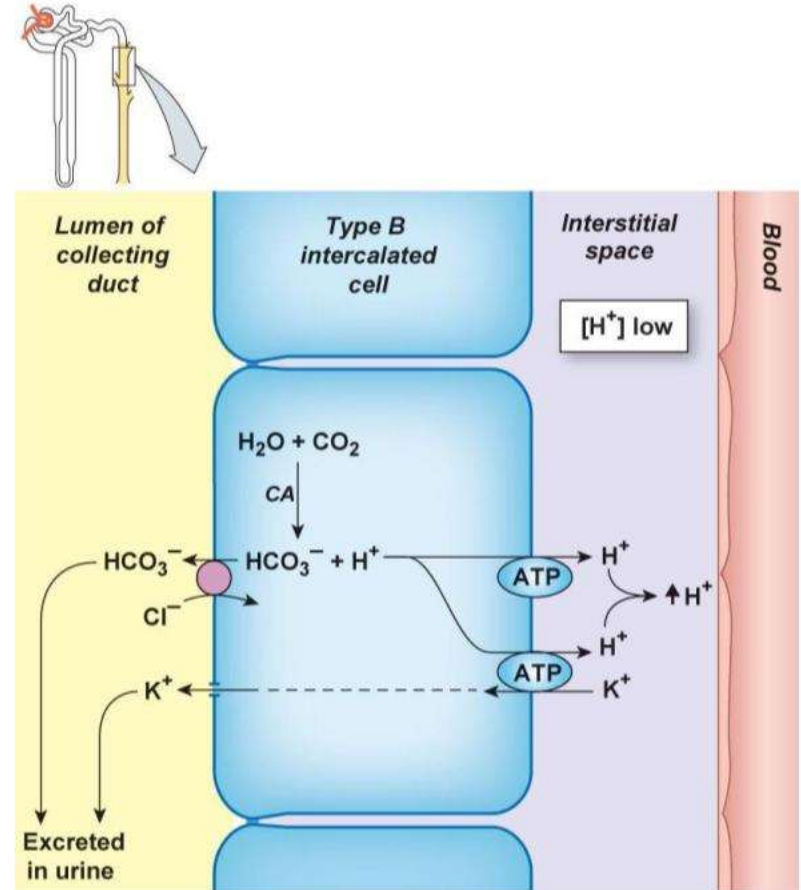
Бубрежни механизми ацидо-базне равнотеже

Метаболичка ацидоза:
Секреција H^+ јона урином.











Метаболичка алкалоза:

Екскреција HCO_3^- јона урином.



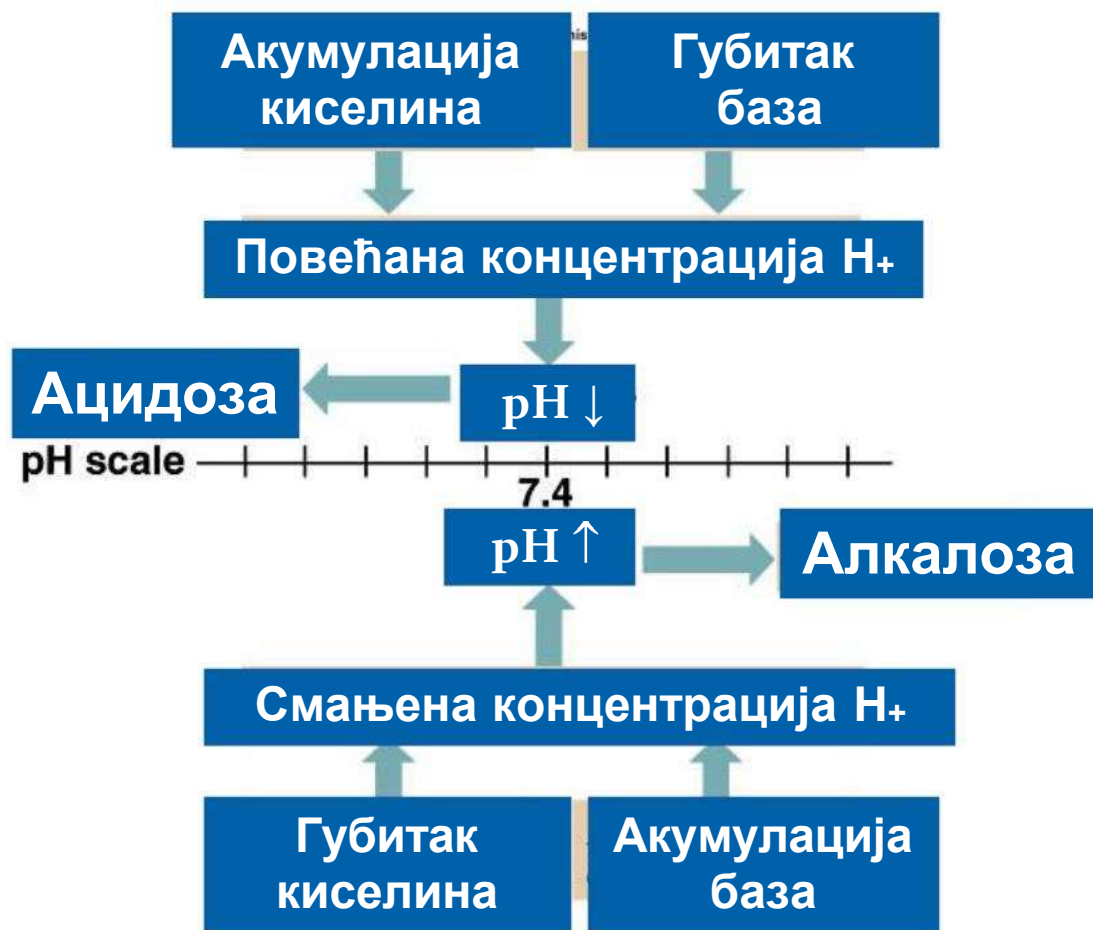
Поремећаји ацидо-базне равнотеже

1. **Ацидоза** и **алкалоза**
2. Метаболички и респираторни
3. Компензовани и декомпензовани

	PH	PCO ₂	HCO ₃ ⁻
Респираторна ацидоза			нормално
Респираторна алкалоза			нормално
Метаболичка ацидоза		нормално	
Метаболичка алкалоза		нормално	

Ацидо-базни поремећаји

Ацидоза: pH артеријске крви мањи од 7.35



Алкалоза: pH артеријске крви већи од 7.45

Респираторна **ацидоза** и **алкалоза**

- Настају због поремећаја респираторног система
- $p\text{CO}_2$ је најважнији индикатор респираторних поремећаја
- Нормалан $p\text{CO}_2$: 35-45 mmHg
- **Респираторна ацидоза**: $p\text{CO}_2 > 45 \text{ mmHg}$
- **Респираторна алкалоза**: $p\text{CO}_2 < 35 \text{ mmHg}$

Респираторна ацидоза

Карактерише се:

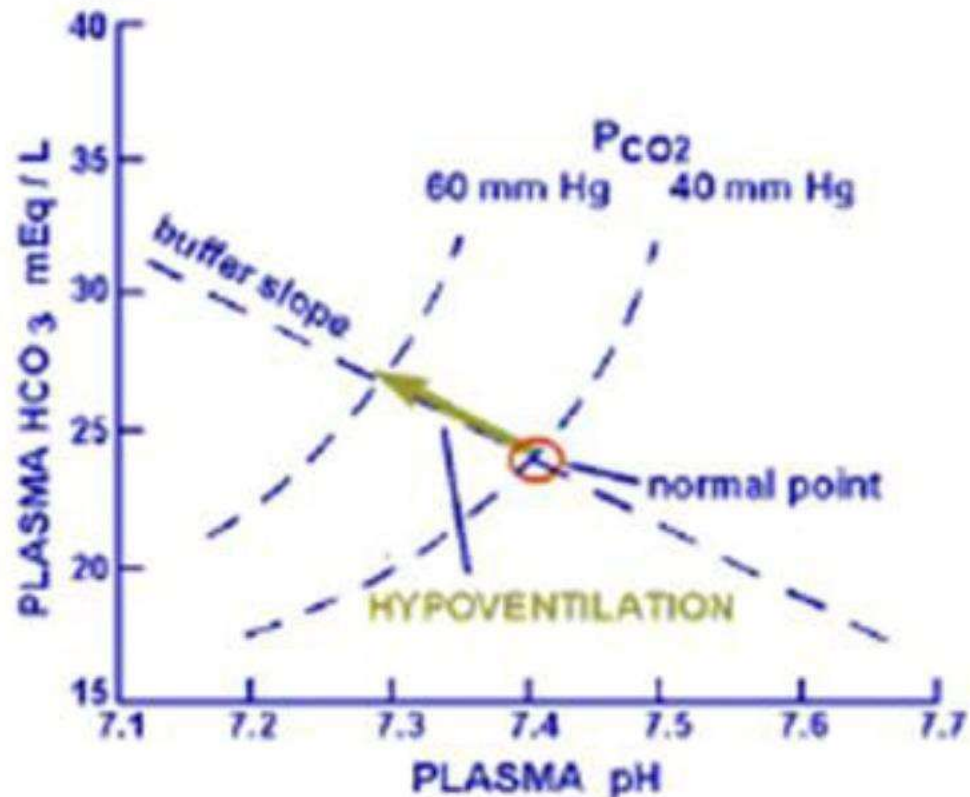
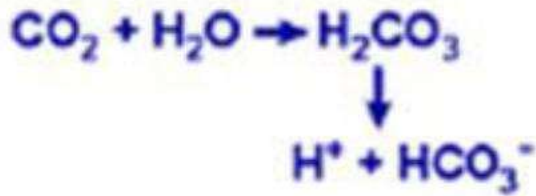
↓ pH (испод 7.35)

↑ $p\text{CO}_2$ (хиперкапнија)

↑ HCO_3^- (компензаторно)

Респираторна ацидоза

- Узрок: хиповентилација
- Последица: ретенција киселине (CO_2) у крви
- Пуферисање: HCO_3^- се повећава у крви.



Етиологија респираторне ацидозе



Респираторна ацидоза: компензација

У акутном облику долази до $\uparrow p\text{CO}_2$

Пуфери:

- **Нб**: помак хлорида у еритроцитима и HCO_3^- у крв
- **Протеини** ћелија

Концентрација HCO_3^- у крви се незнатно повећава

У хроничном облику: бубрези (реапсорпција HCO_3^- и секреција H^+)
и кости

Крајњи ефекат је **ЗНАТАН** пораст HCO_3^- уз мањи пораст $p\text{CO}_2$

Респираторна алкалоза

Карактерише се:

↑ pH (изнад 7.45)

↓ $p\text{CO}_2$ (хипокапнија)

↓ HCO_3^- (компензаторно)

Етиологија респираторне алкалозе

Централни механизми: психогени, хиперметаболизам, грозница, интоксикација, висинска болест.

Периферни механизми: обољења плућа (бронхијална астма, емболија, пнеумонија, инсуфицијенција срца)

```
graph TD; A[Централни механизми: психогени, хиперметаболизам, грозница, интоксикација, висинска болест.  
Периферни механизми: обољења плућа (бронхијална астма, емболија, пнеумонија, инсуфицијенција срца)] --> B[Хипервентилација]; B --> C[Губитак CO2]; C --> D[Смањена концентрација H2CO3]; D --> E[Смањена концентрација H+ јона]; E --> F[РЕСПИРАТОРНА АЛКАЛОЗА];
```

Хипервентилација

Губитак CO₂

Смањена концентрација H₂CO₃

Смањена концентрација H⁺ јона

РЕСПИРАТОРНА АЛКАЛОЗА

Респираторна алкалоза: компензација

- **Акутна компензација:**
- **Основна компензација (али недовољна):** излазак H^+ из ћелије, а улазак K^+ (хипокалиемија).
- **Еритроцити:** јони HCO_3^- улазе у еритроците, а јони Cl^- излазе (за 10 мин се смањују HCO_3^-).
- **Хронична компензација:** бубрези смањују реапсорпцију HCO_3^- и излучивање H^+ .

Метаболичка ацидоза

Карактерише се:

↓ pH (испод 7.35)

↓ HCO_3^- (испод 22 mmol/L)

↓ pCO_2 (компензаторно хипервентилација)

Етиологија метаболичке ацидозе

Смањена екскреција киселина
путем бубрега:
инсуфицијенција бубрега,
дистална тубулска ацидоза

Повећана производња кетона код
дијабетес мелитуса, лактата
(анаеробна гликолиза)

Повећана акумулација киселина

МЕТАБОЛИЧКА АЦИДОЗА

Губитак бикарбоната

Пролонгирана дијареја
са губитком алкалног
интестиналног садржаја

Губитак база путем бубрега
(проксимална ренална тубулска
ацидоза)

Метаболичка ацидоза: компензација

- **Респираторни систем** (\downarrow pH региструју најпре периферни хеморецептори, а затим H^+ директно стимулишу респираторни центар):
хипервентилација - $\downarrow pCO_2$
- **Бубрези:** повећање реапсорпције HCO_3^- , али је за потпуну корекцију потребана синтеза NH_4^+ (потребно 3-5 дана).

Метаболичка алкалоза

Карактерише се:

↑ pH (изнад 7.45)

↑ HCO_3^- (изнад 26 mmol/L)

↑ pCO_2 (компензаторно)

Метаболичка алкалоза

Повећање рН и концентрације бикарбоната у крви.

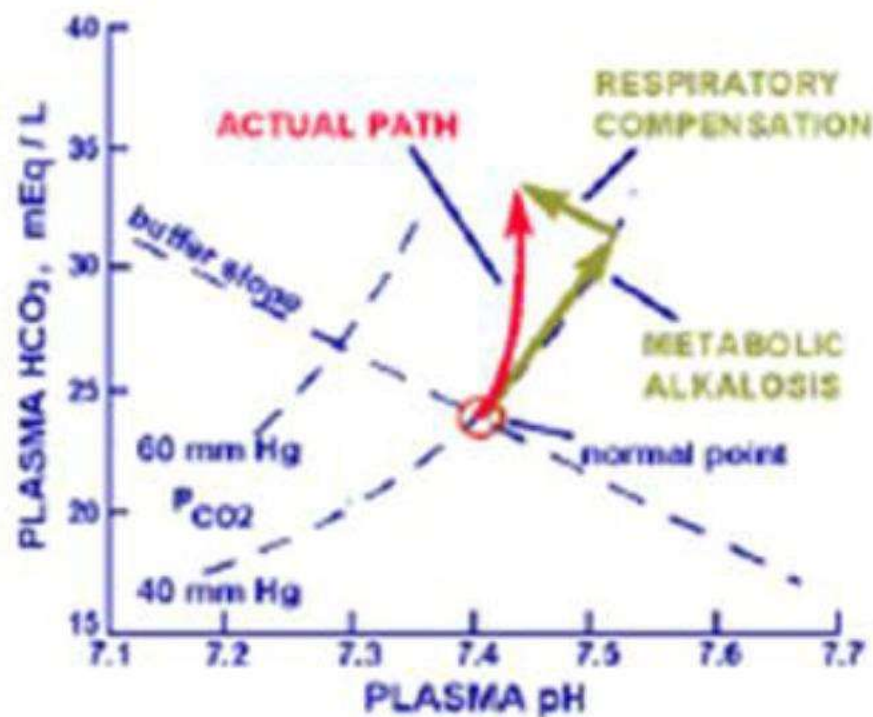
Узроци:

1. Губитак киселина:

- повраћање
- хиповолемија
- хипокалиемија

2. Повећање база:

- унос база (нпр. антациди)
- хипералдостеронизам
- опстипација (екстензивна реапсорпција бикарбоната)



Пуферисање: респираторни одговор-хиповенилација: повећава се CO₂, смањује се рН и незнатно повећава концентрације бикарбоната

Метаболичка алкалоза: компензација

- **Респираторни систем:** смањена вентилација са задржавањем CO_2 (мах pCO_2 55 mmHg)
- **Бубрежни систем:** смањена тубулска секреција H^+ , смањена реапсорпција HCO_3^-