

Doprinos smanjenog unosa kalija u etiopatogenezi arterijske hipertenzije

Šenjug, Maks Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:008840>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Maks Luka Šenjug

**Doprinos smanjenog unosa kalija u
etiopatogenezi arterijske hipertenzije**

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zdenka Kovača i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

KRATICE I SIMBOLI

- ACEi – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima
- ADH – antidiuretski hormon/vazopresin
- ARB – blokator angiotenzinskog receptora, od engl. *angiotensin receptor blocker*
- CaN – kalcineurin
- CM – kalmodulin
- DBP – dijastolički krvni tlak, od engl. *diastolic blood pressure*
- DRI – inhibitor renina, od engl. *direct renin inhibitor*
- EABV – efektivni volumen arterijske krvi
- EKG – elektrokardiogram
- ENaC – epitelni prijenosnik natrija, od engl. *epithelial sodium channel*
- GFR – brzina glomerularne filtracije, od engl. *glomerular filtration rate*
- MCRA – antagonist mineralokortikoidnog receptora, od engl. *mineralocorticoid receptor antagonist*
- MR – mineralokortikoidni receptor
- NCC – Na⁺-Cl⁻ kotransporter
- NKCC – Na⁺/K⁺/2Cl⁻ kotransporter
- pH – negativni logaritam koncentracije vodikovih iona
- PHAI – Gordonov sindrom/pseudohipoaldosteronizam tipa II
- PWA – analiza pulsnog vala, od engl. *pulse wave analysis*
- PWV – brzina pulsnog vala, od engl. *pulse wave velocity*
- RAAS – reninsko-angiotenzino-aldosteronski sustav
- SBP – sistolički krvni tlak, od engl. *systolic blood pressure*
- TMP – trimetoprim-sulfometoksazol
- WNK – kinaza bez lizina, od engl. *with-no-lysine kinase*

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Fiziološki promet, raspodjela i održavanje kalija u tjelesnim prostorima	1
1.2. Aldosteronski paradoks.....	3
1.3. Unos kalija i aktivnost WNK.....	4
1.4. O aldosteronu neovisno lučenje kalija	5
1.5. Cirkadijani ritam ekskrecije kalija.....	6
1.6. Uloga hipomangezijemije u razvoju hipokalijemije.....	6
2. Doprinos neravnoteže kalija u etiopatogenezi disfunkcija stanica i organskih sustava.....	8
2.1. Promjena koncentracije kalija u krvi i elektrofiziologija	8
2.2. Hiperkalijemija i hipokalijemija – sindromi i etiopatogeneza.....	8
2.3. Smanjen unos kalija i aktivacija Na/Cl kotransportera.....	16
2.4. Hipokalijemija i metabolizam amonijaka	18
3. Evolucija i čovjekov moderni okoliš.....	20
3.1. Promjene gena i okoliša.....	20
3.2. Sadržaj kalija u suvremenoj i arhaičnoj prehrani	21
4. Arterijska hipertenzija i kaliopenija.....	23
4.1. Korelacija unosa kalija, krutosti arterijske stijenke i vaskularne kalcifikacije.....	23
4.2. Učinci nadoknade kalija na arterijsku hipertenziju – kliničke studije.....	25
4.3. Nadoknada kalija kao javnozdravstvena intervencija.....	29
5. Zaključak.....	31
6. Zahvala.....	33
7. Literatura.....	33
8. Životopis.....	35

SAŽETAK

Doprinos smanjenog unosa kalija u etiopatogenezi arterijske hipertenzije

Maks Luka Šenjug

Arterijska hipertenzija jedna je od najčešćih kroničnih bolesti, posljedica koje je veliko opterećenje zdravstvenih sustava diljem svijeta. Hipertenzija je multifaktorijalna bolest za koju su faktori rizika genetsko naslijeđe, okolišni čimbenici i rizična ponašanja. Uzrok hipertenzije najčešće se ne može otkriti (primarna hipertenzija), stoga se i dalje intenzivno istražuju načini kojima organizam održava krvni tlak. Lijekovi za liječenje hipertenzije smanjuju krvni tlak povećanjem gubitka vode i soli putem bubrega, širenjem krvnih žila ili usporavanjem srčanog rada. Opservacijska istraživanja su dugo pokazivala vezu između manje učestalosti hipertenzije i povećanog unosa kalija prehranom. U novije vrijeme su se počeli razmatrati i paleoantropološki dokazi o znatno većem unosu kalija u razdoblju prije razvoja poljoprivrede i prehrambene industrije. Osim smanjenog unosa kalija, današnja prehrana opterećena je i velikim unosom natrija (kuhinjska sol). Suvremena istraživanja, koja uključuju *in vivo* i randomizirane kliničke studije, pokazuju pozitivan učinak povećanja unosa kalija na visoki krvni tlak. Povećanje unosa kalija povećava gubitak soli i vode putem bubrega djelovanjem na prijenosnike za natrij i kalij.

Ključne riječi: nadoknada kalija, hipertenzija, natrij, prehrana

SUMMARY

Contribution of reduced potassium intake in the etiopathogenesis of arterial hypertension

Maks Luka Šenjug

Arterial hypertension is one of the most common non-communicable diseases, a source of a great number of healthcare expenses across the world. Hypertension is a multifactorial disease involving genetic and environmental risk factors and behavioural risks. Causes of hypertension are mostly unknown (primary hypertension) and therefore intensive research of blood pressure control mechanisms continues. Medications for treating hypertension reduce blood pressure by increasing salt and water loss through the kidneys, dilating blood vessels, or decreasing cardiac output. Observational studies have long been signalling a link between a lower incidence of hypertension and an increased intake of potassium in the diet. Recently research has started into paleoanthropological data regarding greater intake of potassium before the development of agriculture and food industry. Besides the reduced intake of potassium, the modern diet is very high in sodium (table salt). Current research, including *in vivo* and randomized clinical studies, show a beneficial effect of increased potassium intake on high blood pressure. Increasing potassium intake leads to an increase in salt and water loss through the kidneys by influencing sodium and potassium transporters.

Keywords: potassium supplementation, hypertension, sodium, diet

1. Uvod

1.1. Fiziološki promet, raspodjela i održavanje kalija u tjelesnim prostorima

Kalij je jedan od najvažnijih iona (uz natrij i klor) za održavanje membranskog potencijala stanica. Najzastupljeniji je unutarstanični kation, a njegova koncentracija u izvanstaničnom odjeljku strogo je regulirana. Uobičajena stanična koncentracija iznosi 140-150 mmol/L, a izvanstanična koncentracija kalija iznosi 4,2 mmol/L uz varijacije do 0,3 mmol/L (1,2). Veća odstupanja mogu dovesti do smetnji u radu mišića pa tako i srčanog poput fibrilacije i aresta. 98% ukupnog kalija u organizmu nalazi se unutar stanica, a samo 2% u tjelesnim tekućinama. Nadalje, taj mali udio ukupnog kalija (oko 59 mmol za čovjeka težine 70 kg) nalazi se u 20% tjelesne težine (oko 14L tekućine) (1,3,4). S obzirom na to da količina kalija u prosječnom obroku iznosi 50 mmola, koncentracija kalija u tom odjeljku mogla bi značajno varirati da nema strogih regulacijskih mehanizama. Mehanizmi regulacije prvenstveno se odvijaju na 2 razine:

1. premještanjem kalija između izvanstaničnog i unutarstaničnog odjeljka
2. ekskrecijom u bubrezima (1)

U odnosu na bubrege, debelo crijevo i žlijezde znojnice imaju zanemarivu ulogu u ekskreciji kalija (3).

Kalijeve soli lako su topljive u vodi i u probavnom sustavu upijaju se ponajviše u tankom crijevu. Propusnost stijenke crijeva za kalij veća je od propusnosti za natrij te će duodenum i jejunum kalij upijati brže nego vodu. Prijenos se odvija većinom pasivnom difuzijom paracelularno (3).

Raspodjela kalija unutar organizma ovisi o djelovanju hormona. Dobro poznat učinak inzulina je unos kalija u stanicu, što je posebno važno u održavanju koncentracije kalija netom nakon obroka. Manjak djelovanja ovog hormona očituje se razvojem hiperkalijemije u dijabetičkoj ketoacidozi. Inzulinska rezistencija, s druge strane, ne usporava unos K^+ u stanicu; učinak inzulina na $Na^+-K^+-ATPazu$ ostaje očuvan (5,6). Slično inzulinu, aldosteron također potiče unos kalija u stanice te prekomjerno lučenje aldosterona (Connov sindrom) može dovesti do hipokalijemije, a manjak (Addisonova bolest) uzrokuje hiperkalijemiju. Aldosteron, mineralokortikoid podrijetlom iz kore nadbubrežne žlijezde, svoj učinak ostvaruje i u bubregu, gdje uz navedeno povećava i propusnost luminalne membrane nefrona za kalij čime omogućuje povećanu sekreciju kalija. β -adrenergička stimulacija

katekolaminima kao što je adrenalin (prvenstveno putem β_2 -adrenergičkih receptora) također potiče unos kalija u stanicu.

Promjena pH vrijednosti izvanstaničnih tekućina također može utjecati na koncentraciju kalija – acidoza potiče porast koncentracije, a alkalozu dovodi do pada koncentracije kalija. Pretpostavljeni mehanizam u acidozi je inhibicija rada Na/K crpke, što usporava ulazak kalija u stanicu. Ostali čimbenici koji mogu povisiti razinu kalija su liza stanica (oslobađanje unutarstanične zalihe kalija), naporna i dugotrajna tjelovježba (otpuštanjem iz mišića) i povećanje osmolarnosti izvanstanične tekućine (bijeg kalija iz stanice zbog porasta unutarstanične koncentracije uslijed dehidracije) (1).

Hipoenergoza stanice uzrokovana hipoglikemijom na životinjskim modelima će dovesti do ranijeg gubitka unutarstaničnog kalija u odnosu na kontrolu i na skupinu životinja s hiperglikemijom uslijed zastoja rada srca (7). Brži gubitak kalija u izvanstanični prostor kod štakora u hipoglikemiji rezultira porastom $[K^+] > 30$ mmola tijekom 60 s od početka asistolije, u kontrolnoj skupini tijekom 120 s, a kod štakora u hiperglikemiji tijekom 260 s.

Glavni dugoročni mehanizam regulacije koncentracije kalija odvija se na razini bubrega. Nakon filtracije u glomerulu, kalij se resorbira iz primarnog urina na razini proksimalnog tubula i Henleove petlje tako da ga manje od 10% dospje u distalni nefron. Resorpcija započinje paracelularno pasivnom difuzijom u proksimalnom tubulu, a u Henleovoj petlji započinje i transcelularna difuzija putem $Na^+/K^+/2Cl^-$ kotransportera (NKCC2) (1,3,8). U distalnom zavijenom tubulu započinje secerniranje kalija u lumen nefrona, a odvija se većinom u glavnim stanicama koje se nalaze u proksimalnom i distalnom sabirnom kanaliću. Ove stanice radom Na/K crpke i putem kanala propusnih za kalijeve ione (čiji broj određuje razina aldosterona) omogućuju prijenos u negativno nabijeni lumen sabirnog kanalića (1). Prijenosnici koji pasivnim prijenosom omogućuju prolaz kalija su BK (engl. *big potassium channel*) i ROMK (engl. *renal outer medullary potassium channel*) kanali (1,3). BK kanali su niske konduktivnosti i u fiziološkim uvjetima su gotovo uvijek aktivni, a ROMK kanali aktiviraju se tijekom povećanog protoka u lumenu tubula (5). Osim pasivnim prijenosom, dio kalija u lumen dopijeva pomoću K^+/Cl^- kotransportera. U slučaju nedostatka kalija u organizmu, aktivnost $H^+-K^+-ATPaze$ omogućuje umetnutim stanicama sabirnog kanalića zamjenu luminalnog iona kalija za ion vodika, što rezultira neto resorpcijom kalija (1,5).

Osim već spomenutog učinka aldosterona, na resorpciju kalija djeluje i sam priljev Na^+ i vode u distalni dio nefrona i sabirne kanaliće. Povećani priljev javlja se fiziološki kao posljedica povećanja glomerularne filtracije (engl. GFR – *glomerular filtration rate*). Povećanje volumena primarnog urina smanjuje koncentraciju K^+ iona u filtratu i time elektronegativnost lumena tubula, što posljedično ubrzava izlazak kalija iz glavnih stanica. Obavezni dnevni gubitak kalija u bubregu iznosi oko 10 mmol, za razliku od natrija kojeg je bubreg sposoban gotovo u potpunosti resorbirati (1,3).

1.2. Aldosteronski paradoks

Učinak aldosterona na ekstracelularne koncentracije kalija i natrija ovisi o punjenju arterijskog stabla. Tako u slučaju hipovolemije zbog smanjenja efektivnog arterijskog volumena krvi (engl. EABV – *effective arterial blood volume*) dolazi do smanjenja priljeva primarnog urina i reakcije zone glomerulose u vidu lučenja renina. Aktivacijom reninsko-angiotenzinskog sustava dolazi do povećanja lučenja aldosterona. U ovome slučaju aldosteron pomaže retenciju natrija bez vidljivih promjena u ekskreciji kalija. S druge strane, u euvolemiji se aldosteron počinje lučiti u odgovoru na porast $[\text{K}^+]$ izvanstanične tekućine. Ovaj odgovor zbiva se u zoni glomerulosi nadbubrežne žlijezde. Isključivi porast aldosterona uz očuvan EABV dovodi do povećane ekskrecije kalija uz izostanak retencije natrija (5). Ovakav dvojaki učinak aldosterona objašnjava se barem dijelom promjenama u protoku urina. U slučaju smanjenja protoka povećava se proksimalna resorpcija soli i vode, što distalno smanjuje njihovu količinu i suprotstavlja se već navedenim učincima aldosterona na sekreciju kalija. Povećanje izvanstaničnog volumena također ne dovodi do značajne promjene u ekskreciji kalija zbog supresije lučenja aldosterona. U okolnostima povećanog protoka urina zbog povećanja izvanstaničnog volumena uz povišenje razine aldosterona dolazi do porasta u ekskreciji kalija (5).

Dodatni učinak na lučenje kalija prilikom promjena volumena urina ostvaruje i vazopresin/antidiuretski hormon (ADH). Prilikom smanjenja protoka urina povećanje razine ADH potiče kaliurezu. Taj učinak ostvaruje se vjerojatno u svrhu sprječavanja prekomjernog zadržavanja kalija kada dođe do smanjenja protoka urina. Suprotni učinak javlja se prilikom adekvatne hidracije organizma i diureze vode, ostvaruje se smanjivanjem sekrecije kalija, a to sprječava prekomjerni gubitak kalija (5).

Osim navedenog obrnuto-proporcionalnog odnosa koncentracija aldosterona i Na^+ i vode koja dospijeva u distalni nefron, danas se razmatra dodatni mehanizam regulacije ostvaren WNK1 i WNK4 (engl. *with-no-lysine kinase*) proteinskom kinazom. Uloga ove serinsko-treoninske kinaze vidljiva je u Gordonovu sindromu/pseudohipoaldosteronizmu tipa II (PHAII), pri kojem dolazi do razvoja hiperkalijemije praćene hipertenzijom, a adekvatno liječenje postiže se tijazidskim diureticima (5). Pretpostavlja se da mutacija WNK4 proteinske kinaze dovodi do promjene u fosforilaciji NCC (Na^+ - Cl^- kotransportera) u distalnom zavijenom tubulu, što povećava njegovu aktivnost (resorpcija NaCl). Mutacije WNK4 smanjuju ekspresiju ROMK u sabirnim kanalčićima smanjujuću resorpciju kalija (5,6,9).

Zanimljivo je da se nedavno pokazalo da postoji i regulacija aktivnosti fosforilacijom mineralokortikoidnog receptora (MR) kojeg nalazimo u distalnom dijelu nefrona, posljedica koje je neosjetljivost MR na aldosteron. U stanjima praćenim manjkom intravaskularnog volumena, signalizacijom angiotenzinom II ili aktivacijom WNK1 i WNK4 dolazi do defosforilacije MR i on postaje osjetljiv na aldosteron. Rezultat aktivacije MR je elektroneutralna resorpcija NaCl pomoću pendrinskog prijenosnika ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ izmjenjivač) eksprimiranog u apikalnoj membrani umetnutih stanica sabirnog kanalčića bubrega. Suprotno se javlja u uvjetima visokog unosa kalija te se smanjuje elektroneutralna resorpcija NaCl u odnosu na elektrogenu resorpciju Na^+ (putem ENaC) praćenu sekrecijom K^+ (6).

1.3. Unos kalija i aktivnost WNK

WNK je obitelj kinaza na čiju aktivnost utječe $[\text{K}^+]$ i $[\text{Cl}^-]$ (5,6,9). WNK1 je eksprimirana posvuda po tijelu, a posebno je važna aktivnost u stanicama stijenke krvnih žila (aktivacija NKCC1 i posljedična vazokonstrikcija) i u bubregu (aktivacija NKCC2 u debelom uzlaznom kraku i NCC u distalnom zavojitom tubulu nefrona) (5,6). U bubregu postoji za bubreg specifična KS-WNK1 (engl. *kidney-specific with-no-lysine kinase*) koja se fiziološki suprotstavlja učinku WNK1 djelovanjem na distalni zavojiti tubul. Promjene u omjeru KS-WNK1 i WNK1 nastale zbog promjena u unosu kalija mijenjaju bubrežnu ekskreciju kalija. Fiziološki učinak WNK1 jest kočenje aktivnosti WNK4, što potiče resorpciju Na^+ putem NCC i time zadržavanje NaCl. Rezultat će biti smanjenje u ekskreciji kalija pod cijenu retencije natrija. KS-WNK1 suprotstavlja se djelovanju WNK1, što omogućuje dospijevanje veće količine NaCl u distalni dio nefrona. Nadalje, KS-WNK1 sprječava endocitozu ROMK koju WNK1 potiče, a povećava aktivnost ENaC (5).

Opisana aktivnost KS-WNK1 funkcionira u tandemu s porastom aldosterona uslijed povećanog unosa kalija. Aktivnost mineralokortikoidnog receptora dovodi do aktivacije SGK1 (engl. *serum- and glucocorticoid-dependent protein kinase*), koja disinhibira ROMK i ENaC fosforilacijom WNK4. Nadalje, SGK1 fosforilira ubikvitinsko proteinsku ligazu Nedd4-2, što usporava uklanjanje ENaC iz luminalne membrane nefrona (5).

Sumarni učinak povećanog unosa kalija u ovom kontekstu jest povećana elektrogena resorpcija Na⁺ putem ENaC koju prati ekskrecija K⁺ pod cijenu manje elektroneutralne resorpcije NaCl. Važno je naglasiti da se povećana ekskrecija K⁺ uz primjerenu resorpciju Na⁺ javlja isključivo u kontekstu niske aktivnosti angiotenzina II (5).

Današnja prehrana bogata natrijem uz istovremeni manjak kalija stvara idealne uvjete za poremećaj aktivnosti WNK1 i KS-WNK1. Pretpostavka je da je povećanje omjera WNK1/KS-WNK1 u bubregu ključno u disregulaciji prometa soli i vode te čini podlogu za razvoj na sol osjetljive hipertenzije (5).

1.4. O aldosteronu neovisno lučenje kalija

Hiperkalijemija je potencijalna nuspojava antagonista aldosteronskog receptora (npr. spironolaktona) kao i nadoknade kalija. Ipak, postoje dvije kliničke studije koje govore u prilog sposobnosti bubrega da dugoročno regulira ekskreciju kalija unatoč izostanku učinka aldosterona. U prvoj studiji (6575 ispitanika) (6) je primijećen porast kalija nakon 4 tjedna terapije spironolaktonom (36 mg dnevno za ispitanike sa kroničnim bubrežnim zatajenjem, 42 mg dnevno za ostale ispitanike), a nakon 8 tjedana došlo je do korekcije hiperkalijemije kod većine ispitanika (incidencija je pala sa 50% kod pacijenata sa bubrežnim zatajenjem i bez njega na 3-4% ukupno). Slična korekcija hiperkalijemije javila se i u drugoj studiji (populacijska studija slučaja i kontrole) nakon mjesec dana kod skupine ispitanika s kongestivnim srčanim zatajenjem koji su liječeni ACEi ili spironolaktonom (6).

Studije na miševima koji nemaju sposobnost lučenja aldosterona pokazuju da prehrana s umjerenim unosom kalija rezultira u smanjenoj ekspresiji NCC, povećanoj dopremi NaCl u distalni nefron i porastu ekspresije ENaC i ROMK. Zanimljiv je i permisivni učinak angiotenzina u regulaciji kalija u organizmu u kojemu nema aktivnosti aldosterona. Naime, miševi nisu mogli podnijeti niti umjerenu količinu kalija u prehrani ukoliko su primali losartan, što odgovara kliničkoj opservaciji da dvostruka blokada RAAS sustava značajnije povećava rizik hiperkalijemije od jednostruke (6).

1.5. Cirkadijani ritam ekskrecije kalija

U odgovoru na dnevne varijacije u izvanstaničnoj koncentraciji K^+ dolazi do izmjena u ekskreciji u distalnim i sabirnim tubulima (1,5). Osim očekivanih izmjena prouzročenih obrocima (povećanim unosom), kada se isključi doprinos obroka, vidljiva je manja ekskrecija kalija u večernjim satima i rano ujutro, a veća tijekom popodneva, što se povezuje s aktivnošću i rezultat je promjena u koncentriranju kalija u urinu više nego povećanog priljeva urina (5). Na razini gena vidljiv je utjecaj promjenjive genske ekspresije tijekom dana za kanale uključene u sekreciju kalija. ROMK kanali pokazuju veću ekspresiju tijekom razdoblja aktivnosti, a ekspresija H^+/K^+ -ATPaze veća je tijekom mirovanja, što također odgovara povećanoj sekreciji kalija u aktivnosti, odnosno smanjenoj sekreciji kalija u mirovanju. Osim promjena u ekspresiji gena odgovornih za sekreciju kalija, dnevna ritmičnost u lučenju aldosterona (kao i drugih hormona kore nadbubrežne žlijezde) također utječe na sekreciju kalija, a slična ritmičnost (zbog ekspresije *CLOCK* gena) svojstvena je i samim stanicama distalnog nefrona i može djelovati neovisno o vanjskim utjecajima (5). Klinički značaj ovakvih varijacija u ekskreciji još nije jasan, ali se poremećaji cirkadijanog ritma sve više povezuju s izostankom očekivanog pada krvnog tlaka u večernjim satima kod pojedinaca (engl. „*non-dipper*“) i njihove sklonosti razvoju hipertenzije i pratećih kardiovaskularnih bolesti (5).

1.6. Uloga hipomagnezijemije u razvoju hipokalijemije

Magnezij je najzastupljeniji dvovalentni kation u ljudskom organizmu (kalcij se većinom nalazi u obliku hidroksiapatita u kostima i zubima). 60% magnezija nalazi se u kostima, 38% unutar stanica, a 2% u izvanstaničnoj tekućini. Mg^{2+} u citosolu stvara komplekse s ATP-om, drugim nukleotidima i enzimima, za čiju je sintezu i funkcioniranje nužan. Izmjena unutarstaničnog Mg^{2+} i Mg^{2+} u plazmi odvija se različitom brzinom ovisno o vrsti tkiva (kardiomiocit izmijeni 100% unutar 4 sata, a neuron 10% unutar 16 sati) (10).

Jedan od najvažnijih enzima izravno uključenih u promet kalija je Na/K crpka, a njezina funkcija narušena je u stanjima vezanim uz nedostatak magnezija. Drugi mehanizmi kojima magnezij pridonosi regulaciji sekrecije kalija uključuju njegov utjecaj na propusnost kanala za kalij u apikalnoj membrani bubrežnih tubula. Povećani dotok Na^+ u tubulu ubrzava njegovu resorpciju, što uzrokuje depolarizaciju stanice i potiče izlaz K^+ kroz ROMK (kanale za kalij s bazalnom aktivnošću). U nedostatku unutarstaničnog magnezija protok kalija ovisi isključivo o polarizaciji membrane – hiperpolarizirana membrana (npr. -100mV) dovodi do

ulaska kalija u stanicu (ravnotežni napon za kalij je -86mV), a depolarizirana membrana (npr. -50mV) stvara struju kalija prema van. Fiziološke koncentracije Mg^{2+} (oko 1mmol/L) unutar stanice usporavaju struju kalija prema van u uvjetima kada je apikalna membrana depolarizirana (10). Hipomagnezijemija može biti nuspojava korištenja tijazidskih diuretika, ali isto tako i nasljednih bolesti koje smanjuju resorpciju Mg^{2+} u bubregu, kao što je Bartterov sindrom (2,8,10,11). U oba slučaja studije pokazuju da nadoknada magnezija može korigirati plazmatske koncentracije K^+ čak i bez nadoknade kalija (8,10).

S druge strane, postoje nasljedne bolesti s gubitkom magnezijai hipomagnezijemijom bez hipokalijemije, kao što je obiteljska hipomagnezijemija s hiperkalcijurijom i neforkalcinozom. Objašnjenje za ovakve fenomene je da nedostatak magnezija nije sam po sebi dovoljan za nadvladavanje mehanizama za resorpciju kalija. Manja aktivnost Na/K crpke smanjiti će unos K^+ u mišićne stanice, a ujedno i smanjiti sekreciju kalija u bubregu (oslabljeno stvaranje gradijenta kalija između stanica i lumena tubula). Povećan gubitak kalija kroz ROMK dovodi do hiperpolarizacije membrane stanice i usporava daljnji gubitak kalija. U oba slučaja za značajan gubitak K^+ potreban je učinak nekog drugog regulacijskog mehanizma (kao što je npr. aldosteron) (10). Treba imati na umu i da je magnezij, baš kao i kalij, unutarstanični kation i da je stoga utvrđivanje smanjene zalihe otežano u odnosu na druge elektrolite (poglavito Na^+ i Cl^-) (10). Nadalje, funkcije K^+ i Mg^{2+} na staničnoj razini se preklapaju – oba elektrolita umanjuju podražljivost stanice i stabiliziraju membranski potencijal (10,11).

2. Doprinos neravnoteže kalija u etiopatogenezi disfunkcija stanica i organskih sustava

2.1. Promjena koncentracije kalija u krvi i elektrofiziologija

Porast izvanstanične koncentracije kalija dovodi do djelomične depolarizacije stanične membrane prouzročene promjenom ravnotežnog potencijala za kalij. Dio natrijevih kanala osjetljivih na napon tada se počinje otvarati, ali zbog spore promjene koncentracije kalija ne dolazi do stvaranja akcijskog potencijala. Ipak, ovo stanje djelomične depolarizacije uzrokuje da dio natrijevih kanala koji se otvorio postane inaktivan (dolazi do akomodacije). Daljnje povišenje koncentracije uzrokuje otvaranje i kalijevih kanala pa stanica postaje refrakтерна (12). Refrakternost pojedinih stanica narušava funkciju živčanog, mišićnog, srčanog i probavnog sustava. Promjene vidljive u EKG-u su visok i šiljat T-val, smanjen P-val (ili on čak nedostaje), proširenje QRS-kompleksa te skraćenje Q-T intervala (brža repolarizacija) (2).

Smetnje u radu mišića, pogotovo srčanog, uzrokuju komplikacije hiperkalijemije kao što su bradikardija, ventrikularna fibrilacija i ventrikularna asistolija (2,12). U skeletnim mišićima dolazi do razvoja slabosti i kljenuti. Kako je u hiperkalijemiji promijenjena i funkcija glatkog mišića može doći do razvoja paralitičkog ileusa. Od općih simptoma javlja se mučnina, povraćanje i umor (2).

Pad izvanstanične koncentracije kalija dovodi do hiperpolarizacije stanične membrane i posljedično do smanjene podražljivosti stanica. Učinak na lokomotorni sustav očituje se grčevima (najčešće u nogama), slabošću, kljenuti ili pak razvojem uzlazne paralize (13). Sličan učinak ostvaruje se na respiratorne mišiće i mišiće crijevne stijenke – nastupa respiratorna insuficijencija i paralitički ileus. Hipokalijemija može dovesti do acidoze zbog smanjene ekskrecije H^+ bubregom, može narušiti resorpciju duž nefrona, dovesti do razvoja kronične tubulointersticijske bolesti, dovesti do stvaranja ciste bubrega, a u teškim slučajevima do rabdomiolize i zatajenja bubrega. U srcu može doći do razvoja smrtonosnih aritmija i srčanog aresta, a promjene vidljive u EKG-u su promjene ST-segmenta, zaravnanje T-vala i pojava U-vala (13).

2.2. Hiperkalijemija i hipokalijemija – sindromi i etiopatogeneza

Hiperkalijemija je stanje povišene koncentracije kalija u krvi (>5 mmol/L). Poremećaj može nastati zbog prevelike proizvodnje kalija (povećan unos hranom, raspad stanica) ili neadekvatne eliminacije kalija (hormonalni poremećaji, poremećaji funkcije bubrega).

Acidoza, hipoksija i hiperosmolarnost izvanstanične tekućine također potiču hiperkalijemiju. Razvoj kliničke slike ovisi o brzini promjene $[K^+]$ (2,6).

Nakupljanje kalija u organizmu zbog povećanog peroralnog unosa najčešće je povezano s bubrežnim zatajivanjem ($GFR < 15$ ml/min) i oligurijom. Iznimno se hiperkalijemija javlja zbog pretjeranog unosa dodataka prehrani (pripravci koji sadržavaju kalijeve soli umjesto NaCl), češće prilikom intravenske infuzije KCl uz davanje terapije koja potiče hiperkalijemiju. Opsežne ozljede tkiva mogu uzrokovati naglo otpuštanje kalija, što se naziva crush-sindrom, a slično se javlja i prilikom lize tumora (2,9).

Hiperkalijemija u acidozi nastaje zbog zamjene izvanstaničnog H^+ za unutarstanični K^+ , smanjenjem propusnosti distalnog nefrona za kalij, ali i smanjenjem aktivnosti Na/K crpke, slično kao i u nedostatku inzulina, što sprječava secerniranje kalija u bubregu i pomicanje kalija u unutarstanični odjeljak (1–3,6,12).

Bubrežno zatajivanje umanjuje sposobnost bubrega da secernira višak kalija, a ujedno smanjuje i GFR što dovodi do hiperkalijemije. Nedostatak aldosterona potiče hiperkalijemiju zbog smanjenja sekrecije kalija. Amilorid i triamteren, lijekovi koji inhibiraju funkciju ENaC (engl. *epithelial sodium channel*) u distalnom nefronu, mogu uzrokovati hiperkalijemiju. Trimetoprim-sulfometoksazol (TMP) antibiotik je koji također ometa funkciju ENaC (6). Drugi lijekovi koji utječu na reninsko-angiotenzino-aldosteronski sustav (RAAS) poput inhibitora konverzije angiotenzina (ACEi), antagonista receptora angiotenzina (ARB), inhibitora renina (DRI) i spironolakton, kompetitivni antagonist aldosterona (engl. *MCR* - *mineralocorticoid receptor antagonist*), najčešće uzrokuju hiperkalijemiju u dualnoj terapiji s kroničnim zatajivanjem bubrega ili bez njega (takva terapija ima protektivni učinak na dugoročnu funkciju) (12). Digitalis učinak ostvaruje inhibicijom Na/K crpke, što je već navedeno kao uzrok hiperkalijemije. Beta-blokatori posredno također smanjuju aktivnost Na/K crpke (1,2,5).

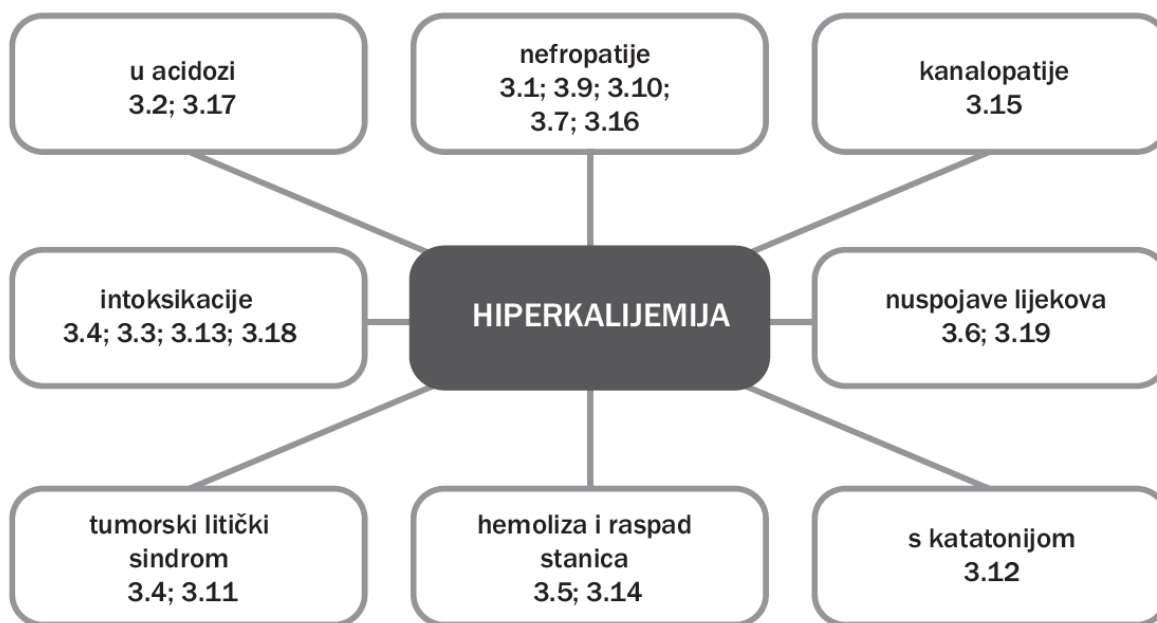
Povećan unos kalija	
hrana bogata kalijem preparati kalijevih soli (kalijev klorid, kristalni penicilin)	
Smanjeno izlučivanje kalija	
bubrežne bolesti	– kronično bubrežno zatajivanje (terminalni stadij) – akutno bubrežno zatajenje (oligurijska faza)
bolesti nadbubrežne žlijezde	– Addisonova bolest – prirođena hipoplazija nadbubrežne žlijezde – selektivan manjak aldosterona – hiporeninemijski hipoaldosteronizam
primjena diuretika koji »štede« kalij	– spironolakton – amilorid – triamteren

Slika 1. Uzroci nakupljanja kalija u organizmu. Preuzeto iz (2) (preuzeto uz suglasnost autora, urednika i izdavača)

Tablica 1. Učinci hiperkalijemije po organskim sustavima. Izrađeno prema (2)

Organski sustavi	Učinak hiperkalijemije
skeletni mišići	usporeno provođenje impulsa otežana kontrakcija (mišićna slabost) kljenut
srce	promjene u EKG-u atrioventrikularni blok ventrikularne aritmije
bubrezi	lučenje aldosterona
probavni sustav	paralitički ileus
endokrini sustav	lučenje inzulina lučenje adrenalina
krv	metabolička acidoza

Na slici 2. nalazi se pregled različitih stanja u kojima je hiperkalijemija etiopatogenetski čvor. Više informacija o etiopatogenezi pojedinih stanja možete pronaći u knjizi „Klinička patofiziologija – Etiopatogenetski čvorovi. Knjiga treća“.



Slika 2. Hiperkalijemija - etiopatogenetski čvor. Preuzeto iz (Kovač Z i sur. Klinička patofiziologija – Etiopatogenetski čvorovi. Knjiga treća. Medicinska naklada, Zagreb 2013. Str 43.) (preuzeto uz suglasnost autora, urednika i izdavača)

Hipokalijemija je stanje snižene koncentracije kalija u krvi (<3,5 mmol/L). Takvo stanje može nastati gubitkom kalija u probavnom sustavu, gubitkom bubrezima ili zbog pomaka kalija iz izvanstanične tekućine u stanice. Rijetko hipokalijemija može biti posljedica dugoročnog nedostatnog unosa kalija (13).

Gubitak kalija probavnim traktom najčešće se javlja zbog dugotrajnog proljeva, kao što je slučaj prilikom neprimjerenog korištenja laksativa, crijevnih infekcija ili zbog opstrukcije. Gubitak K^+ prilikom povraćanja može izazvati hipokalijemiju neposrednim gubitkom kalija (10-15 mmol/L želučanog soka) i posredno zbog alkaloze (pomak kalija u stanicu, povećani gubitak bubrezima) (2). Ova stanja praćena su i hipovolemijom koja aktivira RAAS sustav što dalje potiče gubitak kalija (2,13).

Bubrežni gubitci najčešće su potaknuti lijekovima kao što su diuretici Henlove petlje (npr. furosemid), tiazidni diuretici, ali i penicilin (u visokim dozama); njihovi zajednički učinci su ometanje resorpcije K^+ , povećanje protoka urina i ometanje resorpcije Na^+ (što povećava sekreciju kalija u distalnom nefronu). Nadalje, poznata je veza hipomagnezijemije, koja je

često posljedica uporabe diuretika, i hipokalijemije koja je refrakтерна na nadoknadu kalija. Osim djelovanjem mineralokortikoida, mnoga stanja vezana uz povećanu ekskreciju K^+ učinak ostvaruju učincima na bubrege. Kongenitalna adrenalna hiperplazija genetski je sindrom sa specifičnim poremećajem enzima koji sudjeluju u sintezi hormona kore nadbubrežne žlijezde; posljedica manjka 11-hidroksilaze jest gubitak kalija i hipokalijemija unatoč nedostatku aldosterona (zbog nakupljanja 11-deoksikortikosterona koji ima mineralokortikoidni učinak) (13).

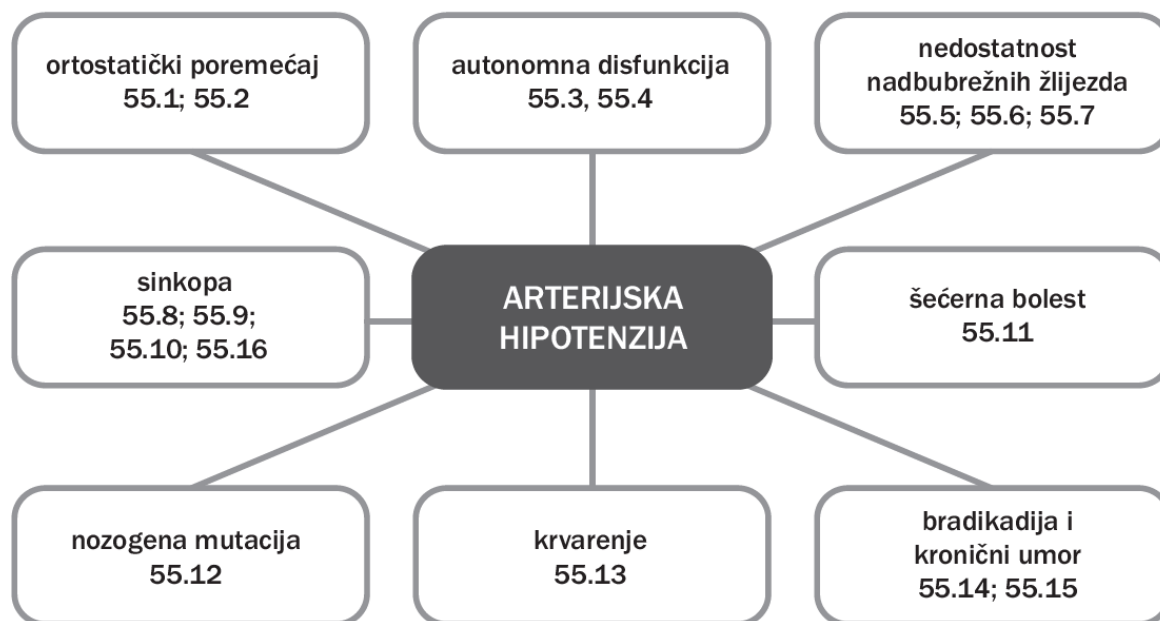
Gastrointestinalnim putem
dugotrajno povraćanje nazogastrično usisavanje dugotrajni proljevi ureterosigmoidostomija
Bubrežnim putem
primarni aldosteronizam Cushingov sindrom sekundarni aldosteronizam <ul style="list-style-type: none"> – esencijalna hiperreninemijska hipertenzija – renovaskularna hipertenzija – zloćudna hipertenzija – bubrežni tumori koji luče renin – Bartterov sindrom – kongestivno zatajivanje srca – dekompenzirana jetrena ciroza – hipovolemijska stanja
primjena diuretika tubulointersticijske bubrežne bolesti <ul style="list-style-type: none"> – bubrežna tubularna acidoza (tipa I i II) – Fanconijev sindrom
kronično zatajivanje (poliurična faza) akutno bubrežno zatajivanje (poliurična faza)

Slika 3. Popis uzroka hipokalijemije. Preuzeto iz (2) (preuzeto uz suglasnost autora, urednika i izdavača)

Liddleov sindrom rijetki je autosomno nasljedan poremećaj s teškom hipertenzijom i hipokalijemijom. Naziva se još i „pseudoaldosteronizmom“ zbog kliničke slike koja upućuje na višak aktivnosti aldosterona, a u stvarnosti se radi o hiporeninemičnom hipoaldosteronizmu. Zbog nekontrolirane reapsorpcije Na u distalnom nefronu zbog mutacije u genima koji kodiraju podjedinice ENaC. Konstitutivno aktivirani ENaC uzrokuju pretjeranu resorpciju natrija, hipervolemiju i hipertenziju. Dugoročne posljedice su povećana incidencija kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija (13).

Bartterov sindrom rijetki je autosomno recesivni nasljedan poremećaj karakteriziran zaostajanjem u rastu i razvoju. Praćen je hipokalijemijom, hiperreninemičkim hiperaldosteronizmom, alkalozom i hipotenzijom. Poremećaj je uzrokovan manjkom Na-K-2Cl kotransportera u uzlaznom dijelu Henleove petlje (mehanizam sličan djelovanju diuretika Henleove petlje) (2). Kasnije otkriveni podtipovi poremećaja pokazali su poremećaje drugih prijenosnika (8). Podtip II uzrokovan je mutacijom ROMK (K^+ kanala), što onemogućuje difuziju kalija u lumen tubula i ometa resorpciju drugih kationa. Zajednički mehanizam u tipu I i II je porast u luminalnoj koncentraciji prostaglandina E_2 , što uzrokuje poliuriju, gubitak Na^+ i K^+ , hiperkalcijuriju i nefrokalcinozu (zbog narušene resorpcije kalcija). Podtip III vezan je uz mutaciju CIC-Ka (Cl^- transportera) u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje i tipično nema razvoja poliurije i hiperkalcijurije. Podtip IV uzrokovan je mutacijom barttina, regulatornog proteina (pomaže translokaciju CIC-Ka i CIC-Kb u membranu) eksprimiranog u bubregu i unutarjem uhu (gdje održava visoku $[K^+]$ u endolimfi nužnu za osjet sluha). Ovaj poremećaj uzrokuje rano zatajenje bubrega i gluhoću. Podtip V uzrokovan je aktivirajućom mutacijom CaSR (engl. *Ca²⁺ - sensing receptor*), receptora koji je eksprimiran i u doštitnim žlijezdama. Učinak mutacije je gubitak Na^+ , K^+ i Ca^{2+} sličan učinku furosevida uz prateći pad koncentracija u krvi. Liječenje svih podtipova vrši se nadoknadom elektrolita (kalija, magnezija i rjeđe natrija) do povlačenja ili ublažavanja simptoma. Tip I i II dodatno se mogu liječiti nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu-2 i sintezu prostaglandina E_2 (8).

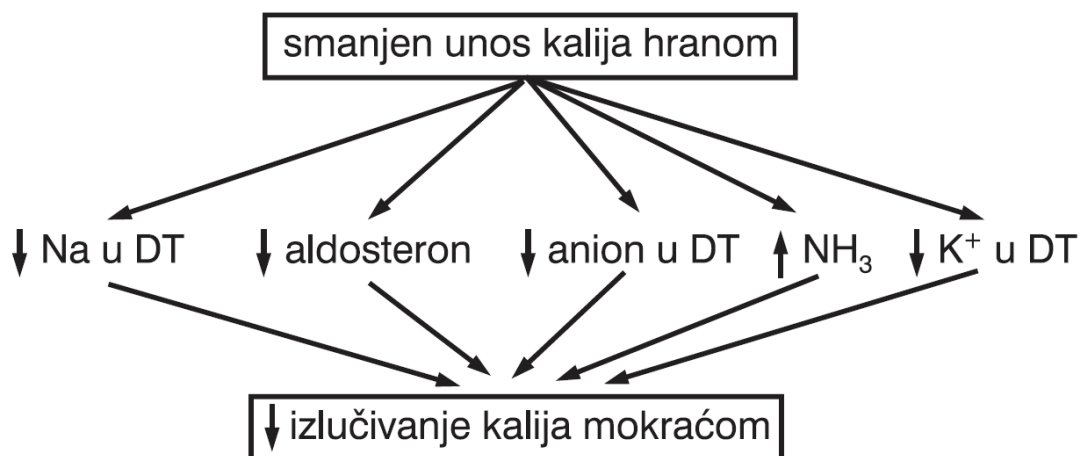
Na slici 4. nalazi se pregled različitih stanja u kojima je arterijska hipotenzija etiopatogenetski čvor. Više informacija o etiopatogenezi pojedinih stanja možete pronaći u knjizi „Klinička patofiziologija – Etiopatogenetski čvorovi. Knjiga treća“.



Slika 4. Arterijska hipotenzija - etiopatogenetski čvor. Preuzeto iz (Kovač Z i sur. Klinička patofiziologija – Etiopatogenetski čvorovi. Knjiga treća. Medicinska naklada, Zagreb 2013. Str 69.) (preuzeto uz suglasnost autora, urednika i izdavača)

Gitelmanov sindrom nastaje zbog mutacije gena koji kodiraju prijenosnike u distalnom zavojitom tubulu nefrona. Kao i u Bartterovom sindromu, radi se o recesivnim mutacijama, a pojedinci koji razviju bolesni fenotip su spojeni heterozigoti (engl. *compound heterozygote*), odnosno, imaju dva različita mutirana alela. Mutacije ovdje utječu na sintezu i glikozilaciju proteina te stoga njihov prijenos u apikalnu i bazolateralnu membranu nefrona. Zanimljivo je da roditelji oboljelih (pravi heterozigoti s jednom mutiranom kopijom *SLC12A3*) imaju povećan gubitak Na^+ urinom, ali nemaju drugih simptoma (hipotenzija, hipokalijemija, hipomagnezijemija i prateći poremećaji mišićne funkcije). Oni gubitak soli nadoknađuju povećanim unosom, što ukazuje na moguću vezu ovog gena i regulacije krvnog tlaka (8). Važno je naglasiti da su ovi sindromi otkriveni prije moderne molekularne dijagnostike i sekvenciranja gena, a njihov fenotip, koji je odgovarao učinku diuretika Henleove petlje i tiazidnih diuretika, uputio je znanstvenike da se poremećaj nalazi na razini prijenosnika na koje diuretici djeluju (8). Molekularne metode danas nam omogućuju bolje razumijevanje uloge pojedinih transportera, ali i njihovu kompleksnu međusobnu interakciju u bubregu.

Pomak kalija u stanice također može biti uzrok hipokalijemije. Inzulin je već spomenut kao značajan čimbenik u regulaciji raspodjele kalija. Stimulacija simpatičkog sustava, najčešće β_2 -agonistima, potiče hipokalijemiju djelovanjem na isti krajnji efektor – Na/K crpku. Tireotoksikoza posredno stimulacijom simpatičkog sustava također može uzrokovati hipokalijemiju, kao i familijarna periodična paraliza (autosomno dominantno nasljedna bolest) (13).

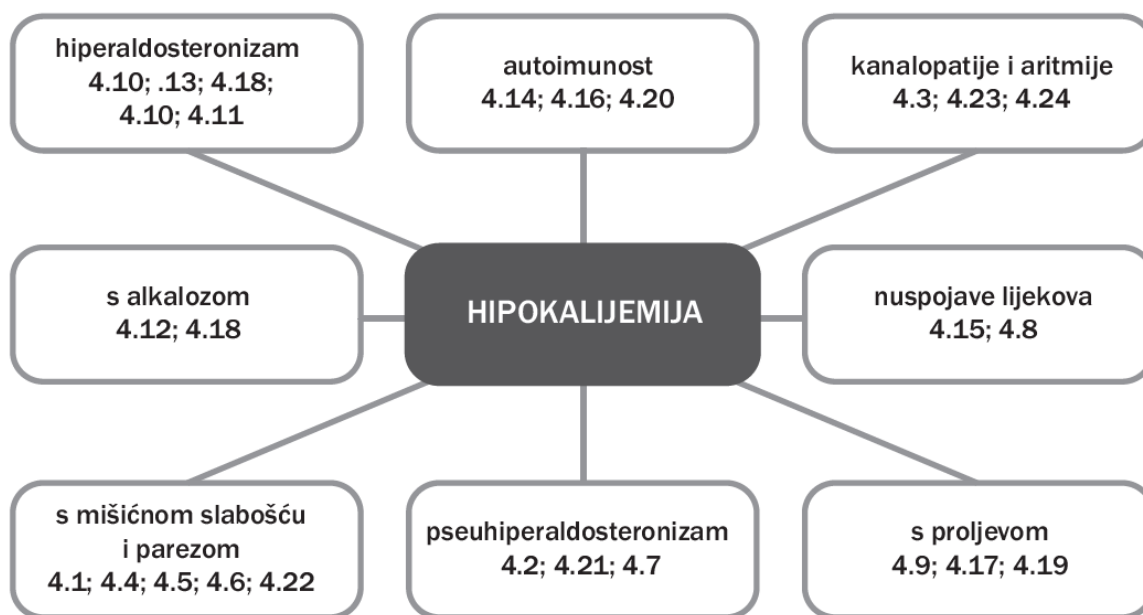


Slika 5. Višestruki učinci smanjenja unosa kalija. Preuzeto iz (2) (preuzeto uz suglasnost autora, urednika i izdavača)

Tablica 3. Učinci hipokalijemije po organskim sustavima. Izrađeno prema (2)

Organski sustavi	Učinak hipokalijemije
skeletni mišići	smanjena podražljivost otežana kontrakcija (mišićna slabost) kljenut otežano disanje morfološke promjene (nekroza/liza)
srce	promjene u EKG-u povećana snaga kontrakcije aritmije (atrijske i ventrikularne)
bubrezi	nefrogeni dijabetes insipidus povećanje kaliureze (morfološka oštećenja)
probavni sustav	paralitički ileus
endokrini sustav	otežano lučenje inzulina
krv	metabolička alkalozna

Na slici 6. nalazi se pregled različitih stanja u kojima je hipokalijemija etiopatogenetski čvor. Više informacija o etiopatogenezi pojedinih stanja možete pronaći u knjizi „Klinička patofiziologija – Etiopatogenetski čvorovi. Knjiga treća“.



Slika 6. Hipokalijemija - etiopatogenetski čvor. Preuzeto iz (Kovač Z i sur. Klinička patofiziologija – Etiopatogenetski čvorovi. Knjiga treća. Medicinska naklada, Zagreb 2013. Str 1333.) (preuzeto uz suglasnost autora, urednika i izdavača)

2.3. Smanjen unos kalija i aktivacija Na/Cl kotransportera

Jedna od ključnih poveznica sniženog unosa kalija i povišenog krvnog tlaka jest NCC (Na/Cl kotransporter). Ovaj kotransporter prvenstveno je eksprimiran u distalnom zavojitom kanaliću nefrona, a neposredna uloga mu je resorpcija NaCl. Posredno, smanjenjem količine Na⁺ koji dopijeva u sabirne kanaliće, smanjuje sekreciju K⁺ u sabirnim kanalićima. Sekrecija K⁺ u sabirnim kanalićima ovisi o elektronegativnosti lumena sabirnog kanalića kojoj pridonosi resorpcija Na⁺ putem ENaC (kanal koji omogućuje transmembranski prijenos Na⁺) (9).

Studije na miševima pokazale su da količina kalija prisutnog u hrani utječe na broj i aktivnost NCC. Manjak kalija dovodi do povećane aktivnosti i broja prijenosnika, a višak natrija ima suprotni učinak. Kombinacija smanjenog unosa kalija i povećanog unosa natrija dovest će do veće ekspresije i aktivnosti NCC, unatoč inhibitornom učinku natrija (9). Pretpostavlja se da je evolucijski manjak natrija u prehrani pratio i manjak kalija u jednakoj mjeri, a današnja promjena tog odnosa dovodi do smetnji u regulaciji (5). Zanimljivo je da se učinak povećane

aktivnosti NCC (hipertenzija) u slučaju smanjenog unosa kalija može spriječiti primjenom inhibitora NCC (tijazidnih diuretika) u mišjim modelima. Prehrana bogata kalijem također je smanjila aktivnost NCC te povećala ekskreciju Na^+ i K^+ , što je potencijalno objašnjenje klinički opaženih povoljnih učinaka na regulaciju hipertenzije (9).

Fosforilacija i aktivacija NCC vrši se putem SPAK (engl. *STE20-related proline/alanine-rich kinase*) i OSR1 (engl. *oxidative-stress-responsive kinase 1*), koje su pak regulirane WNK (engl. *with-no-lysine kinase*). Na životinjskim modelima je pokazano da nizak unos kalija aktivira ove 3 kinaze i NCC. Nadalje, koncentracija kalija u plazmi bila je obrnuto proporcionalna broju NCC, fosforiliranih NCC (pNCC) i aktivnosti WNK4. U slučaju mutanata s inaktiviranim SPAK i OSR1 ili WNK4 ne dolazi do razvoja hipertenzije osjetljive na sol kada im nedostaje kalija u prehrani (6,9).

Otkriveno da na autofosforilaciju WNK1 kinaze utječe unutarstanična koncentracija Cl^- (9), a isto se pokazalo da vrijedi i za WNK4 kinazu *in vitro* (6,9). Niska koncentracija Cl^- unutar stanice značajno će autofosforilirati WNK kinaze (povećati njihovu aktivnost) i njihove nizvodne kinaze (SPAK, OSR1) (6). Unutarstanična koncentracija Cl^- primarno je regulirana (hiper)polarizacijom stanice pa se pretpostavlja da razina K^+ unutar i izvan stanice utječe na ovu ravnotežu. Niska izvanstanična $[\text{K}^+]$ uzrokovat će izlazak K^+ iz stanice distalnog zavijenog tubula kroz bazolateralnu membranu kroz Kir4.1 (K^+ prijenosnik). Izolirana mutacija tog prijenosnika u ljudi uzrokuje SeSAME/EAST sindrom, bolest nalik Gitelmanovom sindromu koju prati gubitak soli, hipomagnezijemija, hipokalcijurija i hipokalijemijska metabolička acidoza (9). Izlazak kalija iz stanice prati izlazak Cl^- kroz kompleks ClC-K2/barttin. Krajnja posljedica povećana broj NCC prijenosnika i njihova fosforilacija.

Potrebno je naglasiti da su studije koje pokazuju povećan broj i aktivnost NCC provedene na životinjskim modelima i da se radilo o kronično niskom unosu kalija. Zanimljivo je da su isti učinci na NCC i WNK-SPAK kaskadu uočeni i kod miševa s dugoročno povećanim unosom kalija. Ipak, ova je studija (9) pokazala da učinak akutne nadoknade kalija kod miševa kojima je kalij bio uskraćen dovode do defosforilacije NCC, ali ne i SPAK, što upućuje na to da je posrijedi neki drugi neovisni mehanizam. Nomura i sur. (9) potvrdili su ovu pretpostavku kada su utvrdili defosforilaciju NCC unatoč blokiranju ClC-K2 kanala prije primjene parenteralne nadoknade kalija.

Mehanizam brze defosforilacije NCC može se objasniti aktivnošću proteinskih fosfataza (PP). Jedna od uključenih fosfataza je kalcineurin (CaN ili PP2B), čija aktivnost ovisi o

unutarstaničnoj razini Ca^{2+} . Inhibicija kalcineurina takrolimusom spriječila je defosforilaciju NCC i kalijurezu uslijed nadoknade kalija u pokusnih životinja, isto kao i inhibicija kalmodulina (CM) koji uzvodno regulira aktivnost CaN. Također je utvrđeno da se aktivacijom CM-CaN signalnog puta ne utječe na aktivnost Cl^- -WNK4-SPAK kaskade. Nadalje, autori (9) su pretpostavili i na staničnoj kulturi pokazali da povećana izvanstanična $[\text{K}^+]$ dovodi do povećanja unutarstanične $[\text{Ca}^{2+}]$, što rezultira aktivacijom CaN. Zaključno, osim antihipertenzivnih učinaka nadoknade odnosno povećanog unosa kalija, pokazalo se da učinak nadoknade kalija na funkciju NCC možemo ostvariti i tijazidnim diureticima i inhibitorima kalcineurina.

2.4. Hipokalijemija i metabolizam amonijaka

Najpoznatija uloga amonijaka (NH_3 i NH_4^+) je puferiranje kiselina u bubregu i regulacija acido-bazne ravnoteže (1,14,15). Drugi, manje spominjani učinci metabolizma amonijaka također su važni u razmatranju mehanizama kojima hipokalijemija utječe na regulaciju krvnog tlaka. Dok druge tvari koje nalazimo otopljene u urinu dospijevaju u tubule filtracijom tekućine iz aferentne arteriole, većina amonijaka sintetizira se u samome bubrežnom tkivu. Dapače, u bazalnim uvjetima polovica amonijaka stvorenog u bubregu odlazi u sustavni krvotok, odakle se višak uklanja jetrenim metabolizmom (ukoliko je jetrena funkcija dostatna) (14,15). Kratkotrajno povećanje ekskrecije H^+ uslijed novonastale acidoze pospješuje se ubrzanim transportom i iskorištavanjem amonijaka, a dugotrajno (tijekom nekoliko dana) acidoza potiče povećanu sintezu amonijaka (1,14).

Osim acidoze, glukokortikoida i povećanog unosa proteina, hipokalijemija također potiče sekreciju amonijaka (15). Sva ova stanja dovode do povećane sinteze amonijaka iz glutamina (i nešto manje alanina) koji dospijeva u proksimalni tubul iz systemske cirkulacije (14,15). Potpunom razgradnjom glutamina stvaraju se dvije molekule amonijaka (NH_4^+) i 2 molekule hidrogenkarbonata (HCO_3^-) koji pridonosi alkalizaciji tjelesnih tekućina. U debelom uzlaznom kraku Henleove petlje povećava se resorpcija amonijaka (NH_4^+) putem NKCC2 (izoforna $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportera), gdje se amonijak veže na mjesto K^+ . Posljedično povećanje koncentracije amonijaka u kori i vanjskoj srži bubrega unutarstaničnim signalnim putevima - koji uključuju unutarstaničnu razinu kalcija, mikrotubule, SNARE proteine i aktivaciju MAP kinaze – potiče aktivnost H^+/K^+ -ATPaze. Navedeni mehanizmi signalizacije upućuju na to da amonijak ima parakrini učinak u bubregu (14). Nakupljeni amonijak (NH_3) dospijeva do sabirnih kanalića, gdje titrira prisutne H^+ omogućujući resorpciju K^+ putem

H⁺/K⁺-ATPaze (14,15). Povećana sinteza amonijaka može imati za posljedicu negativnu bilancu dušika u odraslih, a u djece i sa dostatnim unosom bjelančevina će hipokalijemijom potaknuta sinteza amonijaka uzrokovati zaostajanje u rastu (15).

Neizravan je učinak metabolizma amonijaka povećano bubrežno zadržavanje NaCl. Zajednički učinak hipokalijemije kao posljedice smanjenog unosa kalija i povećane sinteze amonijaka razvoj je metaboličke alkaloze, što narušava učinkovitost diuretika. Jedan od mehanizama na koji alkalozu potiče zadržavanje NaCl jest povećanje ekskrecije 2-oksoglutarata (međuprodukta ciklusa limunske kiseline). 2-oksoglutarat nakon sekrecije u lumen tubula dospijeva u sabirne kanaliće, gdje aktivira Oxgr1 (receptor u apikalnoj membrani) koji aktivira NDCBE (engl. *sodium-dependent chloride bicarbonate exchanger* – izmjenjivač klora i bikarbonata ovisan o natriju) i pendrinski transporter (prijenosnik Cl⁻) (14).

Na slici 7. nalazi se pregled različitih stanja u kojima je arterijska hipertenzija etiopatogenetski čvor. Više informacija o etiopatogenezi pojedinih stanja možete pronaći u knjizi „Klinička patofiziologija – Etiopatogenetski čvorovi. Knjiga treća“.



Slika 7. Arterijska hipertenzija - etiopatogenetski čvor. Preuzeto iz (Kovač Z i sur. Klinička patofiziologija – Etiopatogenetski čvorovi. Knjiga treća. Medicinska naklada, Zagreb 2013. Str 1359.) (preuzeto uz suglasnost autora, urednika i izdavača)

3. Evolucija i čovjekov moderni okoliš

3.1. Promjene gena i okoliša

Korisna perspektiva za razmatranje problema hipertenzije uključuje evoluciju ljudskog roda i promjene u okolišu u kojem obitavamo koje su nastupile relativno nedavno. Početak ljudske vrste (*Homo sapiens*), smješten u period prije 200.000 godina, nije početak evolucije, već jedna od grana evolucije koja se proteže do današnjice. Mnoge gene uključene u regulaciju krvnog tlaka i homeostaze soli (RAAS i mineralokortikoidni receptor) posjedovale su još i dvodihalice (rod star 420 milijuna godina) (16).

U periodu odvajanja hominida i čimpanzi, koji započinje prije 7 milijuna godina, prehrana čovjekovih predaka temeljila se na biljkama. Prvo korištenje kamenih alata i vatre javlja se prije 2 milijuna godina. Povećanje udjela mesa u prehrani i termička obrada koja povećava hranjivost obilježja su paleolitičkog razdoblja. Relativno nedavno, prije 12.000 godina nastupile su najznačajnije promjene u okolišu – razvoj ratarstva i stočarstva. Hrana postaje dostupna tijekom cijele godine zahvaljujući metodama skladištenja i konzerviranja hrane (kao što je npr. soljenje). Žitarice pružaju pouzdaniji izvor energije i smanjuju potrebu za lovom i traganjem hrane u divljini (17). Prije razvoja poljoprivrede, lovci-sakupljači imali su periode obilja, ali i manjka hrane te su naši geni bili prilagođeni takvim uvjetima. Neki geni koji su bili pozitivno selekcionirani u zadnjih 10.000 godina uključuju gene koji kodiraju laktazu (*LCT*), amilazu (*AMYL*) i alkohol dehidrogenazu (*ADH*). Ovi geni omogućili su našim precima da konzumiraju mlijeko i nakon uobičajenih prvih nekoliko godina života, da lakše probavljaju škrob, bolje podnose alkohol i slično (16).

Ne tako očita je korisnost varijanti u promotoru za gen koji kodira uromodulin (*UMOD*), protein koji se fiziološki stvara u epitelnim stanicama bubrežnih tubula te se proteolitičkim cijepanjem otpušta u urin. Jedan od učinaka mu je aktivacija NKCC2, a prekomjerna ekspresija koja se javlja kod pojedinaca s varijantom promotora. Varijanta je vezana uz razvoj hipertenzije na životinjskom modelu i kod ljudi. Takva se hipertenzija učinkovito liječi inhibicijom NKCC2 (npr. furosemidom). Kasnije je otkrivena pozitivna korelacija varijante u promotoru i veće raznolikosti uropatogenih uzročnika (bakterija, parazita) u općoj populaciji. Pokazalo se da je niža razina uromodulina u urinu povezana s većim brojem infekcija mokraćnih puteva. Ovo upućuje da na selekciju gena utječu patogeni (16).

Drugi primjeri varijanti gena su varijanta promotora gena koji kodira angiotenzinogen (*AGT*) i polimorfizmi gena koji kodiraju CYP3A (enzimi koji vrše biotransformaciju polovice svih

lijekova) (16). Epidemiološka su istraživanja pokazala da su varijante povezane s većom učestalošću hipertenzije češće u područjima bližima ekvatoru (npr. u Africi). Mogući razlog je evolucijski pritisak u korist gena koji štede NaCl. Ove prilagodbe su korisne u tropskom okolišu gdje se znojenjem regulira tjelesna temperatura i gubi NaCl, a mala dostupnost soli u prehrani ograničava dnevni unos na pretpostavljenih 0,5 grama NaCl dnevno (16). Jasna je nužnost NaCl za normalno funkcioniranje organizma na primjeru Bartterovog sindroma i pseudohipoaldosteronizma tipa 1 koji su praćeni zaostajanjem u rastu i perinatalnom smrtnošću ili pak smrtnošću uslijed kolere – sva ova stanja praćena su nedostatnošću RAAS-a i posljedičnim gubitkom soli i vode (8,16).

Unazad 100 godina pojavljuje se industrijski prerađena i „brza“ hrana. Poljoprivreda se intenzivira i povećavaju se prinosi po jedinici površine. Posljedica monokulturnog uzgoja je da danas 17% biljnih vrsta koje uzgajamo čini 90% hrane koju konzumiramo, što su prvenstveno rafinirane žitarice, a istovremeno konzumiramo značajno manje povrća i voća nego prije (17). Svim napretcima je zajedničko da su u prehrani doveli do izobilja soli (NaCl), jednostavnih šećera i masti uz manjak vlakana, kalijevih i kalcijevih soli (17,18). Tako je danas prosječni unos NaCl porastao na 10 g dnevno u većini razvijenih zemalja, što svakako nije u skladu s okolišem koji smo poznavali nekoliko stotina godina unazad, još manje onom u paleolitiku (18). Ulja su dodatno izmijenjena rafiniranjem, posljedice kojeg su stvaranje trans masnih kiselina hidrogenacijom (danas poznat rizični faktor za razvoj kardiovaskularnih bolesti) i znatno povećanje unosa omega-6 masnih kiselina (17).

Razlog tromosti u prilagodbi gena na novonastali okoliš možemo pronaći i u činjenici da hipertenzija ima dugoročne posljedice i da ne utječe značajno na plodnost pa nema pritiska koji bi mijenjao učestalost gena u idućim generacijama (16).

Bolje razumijevanje interakcije varijanti u ljudskom egzomu i razvoja bolesti razvija se projektima poput 1000 Genoma (engl. *1,000 Genomes*) i Projektom raznovrsnosti ljudskog genoma (eng. *Human Genome Diversity Project*) koji su javno dostupne baze podataka s genetskim varijacijama pojedinaca diljem svijeta. Evolucijski pristup u razmatranju etiopatogeneze koristi se, osim u hipertenziji, u zaraznim bolestima, bubrežnim bolestima, dijabetesu, pretilosti i karcinomu (16).

3.2. Sadržaj kalija u suvremenoj i arhaičnoj prehrani

Prilikom uspoređivanja suvremene i paleolitičke prehrane vidljive su značajne razlike. Pretpostavlja se da je dnevni unos energije u prošlosti iznosio oko 3000 kilokalorija, a da je dnevni unos bjelančevina iznosio oko 251 gram (191 g životinjskog, 60 g biljnog podrijetla).

Danas ljudi u razvijenom svijetu konzumiraju manje od polovice bjelančevina životinjskog i manje od trećine bjelančevina biljnog podrijetla u odnosu na količine konzumirane tijekom paleolitika (18). Bjelančevine mogu biti koristan pokazatelj unosa kalija jer količina kalija u biljnim (potencijalno i u životinjskim) stanicama korelira sa sadržajem bjelančevina (19). Omjer K/Na također se značajno promijenio. U prošlosti je unos kalija bio 10 puta veći (oko 280 mmol) od unosa natrija (oko 30 mmol). Danas je unos kalija smanjen na 1/3, a unos natrija povećan 10 puta. Ovu promjenu u omjeru vjerojatno je pratila i promjena u omjeru Cl/HCO₃ jer je natrij u hrani vezan isključivo za kloridni ion, a kalij češće nalazimo u solima organskih kiselina čijim metaboliziranjem nastaje bikarbonat (HCO₃⁻) (18).

Ove značajne promjene u unosu potaknule su znanstvenike, poput Addisona, da razmotre potencijalni hipotenzivni učinak nadoknade kalija (18). Studija koju su proveli Morris i sur. (20) pokazala je da se hipertenzivni učinak prekomjernog unosa NaCl u normotenzivnih pojedinaca može ublažiti ili čak poništiti povećanjem dnevnog unosa kalijevog hidrogenkarbonata (KHCO₃). Antihipertenzivni učinak bio je značajniji u Afroamerikanaca u odnosu na bijelce, što potkrepljuje tezu da učinak ovisi i o genetskog podlozi pojedinca (18,20). Nadalje, nadoknada KHCO₃ u pojedinaca s niskim unosom kalija (30 mmola na dan) spriječila je (unosom dodatnih 120 mmola na dan) i porast u razini kalcija u urinu (18). Dugotrajni povišeni gubitak kalcija urinom može povećati rizik razvoja bubrežnih kamenaca i osteoporoze (18).

4. Arterijska hipertenzija i kaliopenija

4.1. Korelacija unosa kalija, krutosti arterijske stijenke i vaskularne kalcifikacije

Osim epidemiološke veze niskog unosa kalija i hipertenzije te spomenutih učinaka kalija na bubrežnu funkciju, postoji i hipoteza o utjecaju kalija na vaskularnu patologiju (21).

Promjene kao što je ateroskleroza, koje smo donedavno smatrali degenerativnim i spontanim, sada se pokazuju reguliranim mehanizmima sličnima onima u okoštavanju mezoderma. Sve je više kliničkih dokaza da kalcifikacija krvnih žila utječe na povećanje krutosti arterijske stijenke te da je krutost neovisni rizični faktor za razvoj krvožilnih bolesti, dijabetesa i kroničnog bubrežnog zatajenja (21). Krutost arterijske stijenke može se izmjeriti neinvazivno analizom pulsnog vala (engl. *PWA – pulse wave analysis*) ili izravno mjerenjem brzine pulsnog vala (engl. *PWV – pulse wave velocity*) (21).

U proces kalcifikacije uključene su glatke mišićne stanice krvnih žila (engl. *VSMCs - vascular smooth muscle cells*) koje u određenim uvjetima (npr. uslijed nedostatnog unosa kalija) stvaraju izvanstanični matriks koji potiče daljnju arterijsku kalcifikaciju. *In vitro*, kalij sprječava proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica, što u organizmu može rezultirati zadebljanjem intime i medie krvnih žila (21).

Osim *in vitro* učinaka, studija (21) pokazuje da manji unos kalija korelira povećanju krutosti arterijske stijenke u mišjem modelu, a isto tako da su modeli s višim unosom kalija imali manju krutost arterijske stijenke i manje razvijenu aterosklerozu. Osim što su mjerili serumske koncentracije Na i K, u studiji (21) su pratili i serumsku koncentraciju Mg koja nije značajno odstupala pa su autori zaključili da je učinak izravno postignut povećanim unosom kalija.

Pretpostavka iznesena u studiji o mehanizmu kojim smanjeni unos kalija utječe na proliferaciju i kalcifikaciju glatkog mišićja jest poticanjem unosa kalcija u stanicu i posljedičnom aktivacijom CREB (engl. *cAMP response element-binding protein*) signalnog puta, koji je poznati mitogen. Moguće je da kalcij ulazi u većim količinama zbog depolarizacije membrane glatkih mišića, a ona je posljedica povećane ekspresije kalijevih kanala koji stvaraju struju kalija prema unutrašnjosti stanice (slično kao ROMK u stanicama bubrežnih tubula) (10,21). Uslijed depolarizacije se povisuje unutarstanična razina kalcija otvaranjem naponski reguliranih kalcijevih kanala. Ovu hipotezu potvrđuje činjenica da se blokadom naponski reguliranih kalcijevih kanala nifedipinom sprječava kalcifikacija glatkog mišićja krvnih žila (21).

Poznato je da prilikom osteogenetske diferencijacije mezenhimalnih matičnih stanica potaknutih koštanim morfogenetskim proteinom 9 (BMP-9) također aktivira CREB signalni put. Također, miševima kojima su u studiji utišali ovaj signalni put usporena je kalcifikacija glatkih mišića (21).

Studija je također pokazala vezu između CREB signalnog puta i autofagije i njezinog potencijalnog učinka na razvoj kalcifikacije glatkog mišićja krvnih žila. Autofagija (grč. *auto* – sebe, *fagein* – jesti, proždirati) je evolucijski visoko očuvan proces u kojem se unutarstanični sastojci razgrađuju u lizosomima. Uloga i regulacija autofagije u zdravom organizmu je kompleksna i ima pozitivnih i naizgled negativnih učinaka na staničnu funkciju. Manjak kalija u glatkom mišićju inducira razgradnju elastina, što je, pretpostavlja se, važan incijator kalcifikacije. Ovoj hipotezi ide u prilog da se ometanjem autofagije ATG7 utišavanjem sprječava osteogena diferencijacija ljudskih mezenhimalnih matičnih stanica (21).

Zaključak studije (21) na kulturi stanica i mišjim modelima jest da postoji učinak smanjenog unosa kalija na unutarstaničnu koncentraciju kalcija, aktivnost CREB signalnog puta i aktivacije autofagije. Potrebno je daljnje istraživanje navedenih učinaka i potencijalnih farmakoterapijskih pristupa kojima bi se na njih utjecalo (21).

Randomizirana, placebo kontrolirana unakrsna studija koju su proveli Gijbers i sur. (21) proučavala je učinak nadoknade natrija i kalija na krvni tlak i krutost arterijske stijenke u neliječenih prehipertenzivnih i hipertenzivnih pojedinaca. Pojedinci u studiji su bili nepušači, 40-80 godina starosti, s vrijednostima krvnog tlaka 130-159 mmHg, a isključni kriteriji za sudjelovanje bili su dijabetes melitus, kardiovaskularne, gastrointestinalne, bubrežne bolesti i bolesti jetre. Nadalje, isključni kriteriji bili su BMI>40, korištenje lijekova koji utječu na krvni tlak, nedavne promjene tjelesne težine, konzumacija alkohola i trudnoća i dojenje za žene. Nakon tjedana dana prilagodbe na plan prehrane, pojedinci su u periodima od 4 tjedna bili na placebo, dodatku 3 g natrija dnevno ili dodatku 3 g kalija dnevno.

U skupini s nadoknadom 3 g natrija dnevno utvrđen je prosječni porast krvnog tlaka tijekom 24 sata u iznosu 7,5/2,5 mmHg (statistički značajno) i porast u ekskreciji natrija urinom u iznosu od 98 mmol (što odgovara 2,2 g natrija) u odnosu na placebo. Porast u ekskreciji u skladu je s pretpostavljenim porastom utvrđenim u prijašnjim meta-analizama i odgovara porastu sistoličkog tlaka od 0,8 mmHg/10 mmol Na u urinu (21). Također je zamijećena povećana ekskrecija kalcija (za 1,16 mol, odnosno 46,4 mg dnevno) u ovoj skupini, što odgovara ranije spomenutoj vezi s opterećenjem natrijem (18).

U skupini s nadoknadom 3 g kalija dnevno utvrđen je prosječni pad krvnog tlaka tijekom 24 sata u iznosu 3,9/1,9 mmHg (statistički značajno) i porast u ekskreciji kalija urinom u iznosu od 63 mmol (što odgovara 2,5 g kalija) u odnosu na placebo. Primijećene su i statistički značajne promjene u serumskoj razini natrija (pad od 0,68 mmol/L), kalija (porast od 0,13 mmol/L) i ekskreciji kreatinina (porast 0,82 mmol/L) u odnosu na placebo. Nije primijećeno odstupanje parametara plazme izvan referentnog intervala niti razlika u ekskreciji magnezija među grupama (21).

Iako je u metaanalizama pokazan potencijal suplementacije kalija da snize sistolički tlak za 5 mmHg, učinci ostvareni u ovoj studiji vjerojatno su posljedica većeg udjela prehipertenzivnih pojedinaca (31%) u ovoj studiji (21) pa apsolutni učinak smanjen. Druga razlika koja je mogla utjecati na ishod je prehrana na kojoj su ispitanici bili tijekom trajanja istraživanja. Dnevni sadržaj natrija iznosio je približno 2,2 g, a u metaanalizama je učinak nadoknade kalija bio značajniji u kontekstu prehrane koja obiluje natrijem (>4 g Na/dan). Iako se učinak nadoknade kalija pokazao značajnim na snižavanje krvnog tlaka, učinak na krutost arterijske stijenke mjeren brzinom vala pulsa (PWV) nije se pokazao statistički značajnim. Za utjecaj na krutost arterijske stijenke bile bi potrebne dodatne dugotrajnije studije, napominju autori. Studija je potvrdila da bi učinak isključivo smanjenja sadržaja natrija u prehrani za 3 g mogao smanjiti (zbog smanjenja krvnog tlaka) smrtnost od srčanog udara za 30% i rizik od razvoja ishemijske srčane bolesti za 22%, a nadoknada kalija povrh toga mogla bi poboljšati antihipertenzivni učinak (22).

4.2. Učinci nadoknade kalija na arterijsku hipertenziju – kliničke studije

Epidemiološke studije pokazale su hipertenzivni učinak visokog unosa soli (NaCl) na krvni tlak i porast krvnog tlaka tijekom starenja (23,24). Isto tako, Cochraneovi sustavni pregledi pokazali su učinkovitost niskog unosa soli na regulaciju hipertenzije, kao i metaanalize koje su pokazale slični učinak umjerenog unosa soli (24). Metaanaliza 13 prospektivnih studija pokazala je i izravnu povezanost prekomjernog unosa soli i višeg rizika za razvoj srčanog udara i kardiovaskularnih incidenata (24).

Mnogo studija upućuje na kauzalnu ulogu prekomjernog unosa soli i razvoj hipertenzija, a zamijećen je i protektivni učinak adekvatnog unosa kalija. Randomizirana kontrolirana studija u trajanju 1 godine pokazala je da su ispitanici na kalijem bogatoj prehrani bolje i uz manje lijekova kontrolirali svoju hipertenziju u odnosu na ispitanike u kontrolnoj skupini

(24). Metaanaliza prospektivnih studija pokazala je da je dnevni unos 42 mmol (1,64 g) kalija više od prosječnog povezan s 21% manjim rizikom za razvoj srčanog udara (23,24).

U Italiji je provedeno istraživanje MINISAL-SIIA na populaciji hipertenzivnih pacijenata (24). Anketiranjem opće populacije dobiveni su podaci o dnevnom unosu natrija i kalija u odrasloj općoj populaciji (35-79 godina), mladoj populaciji (6-18 godina) i odrasloj hipertenzivnoj populaciji. Cilj MINISAL-SIIA bio je usporediti dobno, spolno i regionalno specifični unos natrija i kalija te njihovu vezu s antropometrijskim mjerenjima kod hipertenzivne i opće populacije (24).

Ako se usporede rezultati Intersalt studije (23) i MINISAL-SIIA (24), u pojedinim regijama se može zamijetiti porast unosa soli od čak 3 g dnevno. Utvrđena je i značajna korelacija unosa soli i BMI-a, što se može objasniti povećanim unosom hrane i, posljedično, natrija. Nadalje, primijećena je i veza pretilosti i veće osjetljivosti hipertenzije na unos soli zbog poremećene funkcije bubrega. Prosječni unos kalija iznosio je 2,46 g za muškarce i 2,18 g za žene, a preporučeni dnevni unos na nacionalnoj razini iznosi 3,9 grama. Kada se usporedi s općom populacijom, studija je pokazala da pojedinci s hipertenzijom unose otprilike jednake količine soli. Zaključak studije (24) bio je da je preveliki unos NaCl i dalje veliki problem, ali da ni unos kalija nije zadovoljavajući te da ima prostora da se ulaganjem u edukaciju poboljša kontrola hipertenzije u populaciji.

Sustavni pregled literature i metaanaliza koju su proveli Filippini i sur. (25) otišla je korak dalje. Osim potencijalne veze unosa kalija i njegovog utjecaja na krvni tlak koje su predložile mnoge prijašnje studije, cilj im je bio utvrditi snagu i vrstu odgovora ovisno o dozi kalija. Autori objašnjavaju da je razlog nedostatka krivulje doza-odgovor manjak biostatističkih modela koji bi omogućili modeliranje krivulja iz randomiziranih kliničkih pokusa koji imaju samo dvije razine izloženosti (placebo i nadoknada kalija). Smjernice za prevenciju kardiovaskularnih incidenata i moždanog udara prave prema učincima na ishod. Postoji mali broj studija koje promatraju učinak nadoknade kalija na te ishode i opservacijske su prirode pa stoga nije utvrđen značajan učinak. S druge strane, postoje randomizirane kliničke studije koje su zabilježile pozitivan učinak nadoknade kalija na krvni tlak, ali kako je to kratkoročni ishod i nije utvrđena snaga takve intervencije, preporuke su bili manje snage. Postoje i ranije opisani mehanizmi (krutost arterijske stijenke) koji potencijalno trebaju dulje trajanje studije da bi im se utvrdio učinak. Nadalje, nekoliko opservacijskih studija pokazalo je i negativan učinak nadoknade visokim dozama kalija na hipertenziju (25).

Obuhvaćene ovom metaanalizom bile su 32 studije iz Europe (N=17), Amerike (N=7), Azije

(N=4), Oceanije (N=3) i Afrike (N=1). Većinom su studije obuhvaćale muškarce i žene, 18-79 godina starosti, većinom su ispitanici imali hipertenziju, a kao nadoknadu su koristili kalij klorid (N=28), citrat (N=6), karbonat (N=2), aspartat (N=1) i/ili glukuronat (N=1). Doze kalija varirale su od 30 - 120 mmol (1,17 - 4,69 g) dnevno. Porast ekskrecije kalija urinom iznosio je 17 - 131 mmol dnevno.

Tablica 3. Učinci kalija na SBP i DBP ovisno o unosu natrija. Prilagođeno prema (25)

Unos natrija (g/dan)	Dodatni unos kalija (mmol/dan)	Promjena SBP (mmHg)	Promjena DBP (mmHg)
<3	30	-2,2	-1,0
	60	-0,8	-0,5
	90	0,5	0,2
	120	2,5	0,9
3-4	30	-3,5	-2,2
	60	-1,2	0,2
	90	1,3	2,6
	120	4,0	5,5
>4	30	-4,8	-4,1
	60	-6,3	-4,8
	90	-6,2	-3,6
	120	-6,0	-2,2

Rezultati metaanalize (25) značajni su jer su, osim snage samog odgovora, utvrdili i da učinak nadoknade kalija ima i negativne učinke na hipertenziju prilikom nadoknade u količinama koje su odgovarale gornjim granicama korištenih u istraživanjima. Drugim riječima, utvrđeno je postojanje U-krivulje u odnosu doze i odgovora prilikom nadoknade

kalija. Tako je utvrđeno da nadoknada kalija ima antihipertenzivni učinak koji je najizraženiji pri 30 mmol/dan i iznosi -3,3/-2,9 mmHg, a potom se snaga učinka smanjuje prema višim vrijednostima ekskrecije kalija (do ~ 80 mmol/dan). Smanjenja u prosječnom krvnom tlaku ustanovljena su i kod hipertenzivnih i nehipertenzivnih pojedinaca, s time da je hipotenzivni učinak kod oboljelih bio veći te se javljao i kod viših vrijednosti ekskrecije kalija (do 90 mmol/dan u odnosu na 60 mmol/dan). Kod liječenih hipertoničara se pri visokim dozama nadoknade kalija vidi trend povišenja krvnog tlaka uslijed nadoknade ranije nego kod neliječenih hipertoničara (porast tlaka pri povećanju ekskrecije od 60 mmol/dan u odnosu na 110 mmol/dan. Opaska autora (25) je da bi trebalo razmotriti interakciju nadoknade kalija i različitih vrsta antihipertenzivne terapije, što nisu bili u mogućnosti napraviti zbog manjka stratifikacije po skupinama lijekova u originalnim studijama.

Kada se promatrala snaga učinka, autori su zamijetili da je antihipertenzivni učinak nadoknade kalija bio veći u hipertenzivnih pojedinaca te da je prosječni učinak bio jači kod neliječenih hipertoničara u odnosu na liječene (25).

Stratifikacijom krivulje doza-odgovor prema povećanju ekskrecije natrija pokazalo se da učinak nadoknade kalija ovisi o količini unesenog natrija. Tako je najslabiji hipotenzivni učinak nadoknade zabilježen u kategoriji ispitanika s unosom natrija <3000 mg/dan, što se posebno odnosi na smanjenje dijastoličkog tlaka. U kategoriji ispitanika s umjerenim unosom natrija se granica nadoknade kalija pri kojoj učinak postaje hipertenzivan pomiče prema 80 mmol/dan za sistolički tlak i 60 mmol/dan za dijastolički tlak. Kategorija ispitanika s najvišim unosom natrija (>4000 mg/dan) je hipotenzivni učinak nadoknade bio najjači te nije zamijećena gornja granica iznad koje bi učinak postao hipertenzivan. Ipak, treba naglasiti da, zbog malog broja studija koje bi pružile podatke za najvišu kategoriju unosa natrija, nedostatak hipertenzivnog učinka nije statistički siguran (25).

Metaanaliza (25) je demonstrirala nelinearnu vezu unosa kalija i učinka na krvni tlak te moguć negativni učinak pri višim dozama. Optimalne vrijednosti za nadoknadu iznose 1500 mg/dan, a za ukupni unos variraju od 4500 – 6500 mg/dan. Kako su studije bile više usmjerene na hipertoničare, preporuke za zdrave pojedince su prilagođene na 800 mg/dan nadoknade kalija i 4500 mg/dan ukupnog unosa kalija. Iako je negativan učinak na krvni tlak moguć, zaključak je da je unos kalija u većini populacije ipak neadekvatan pa naglasak i dalje treba biti na povećanju unosa. Nadalje, zbog iznimno visokog unosa natrija u zapadnjačkim civilizacijama, hipertenzivni učinak nadoknade kalija je minimalan, a potencijalna korist smanjenja krvnog tlaka velika. Iznimka su ugrožene populacije poput pacijenata s terminalnim zatajenjem bubrega i liječenom hipertenzijom, pogotovo ako se osoba drži

prehrane s niskim unosom soli. Ograničenja metaanalize (25) prvenstveno se tiču kratkog trajanja nadoknade kalija u studijama pa autori ističu oprezni pristup zbog upitnog dugotrajnog (>4 tjedna) učinka nadoknade kalija.

Navedeni zaključci podudaraju se i s metaanalizom iz 2017. godine koju su proveli Poorolajal i sur. (26). Metaanaliza bila je nešto manjeg opsega i uključivala je samo kliničke studije provedene na hipertenzivnoj populaciji (sistolički tlak >140 mmHg i dijastolički tlak >90 mmHg), njih ukupno 23. Beggovim i Eggerovim testom pokazali su da ne postoji pristranost u radovima koji istražuju učinak nadoknade kalija na smanjenje krvnog tlaka. Trimovom i Fillovom metodom potvrdili su izostanak pristranosti. Svrha ovih metoda je da korigiraju rezultate metaanalize tako što procjenjuju broj i rezultate studija koje teoretski nedostaju u metaanalizi. Rezultat dobiven nakon korištenja ove metode nije bio statistički značajno različit od rezultata provedene metaanalize, što je potvrdilo izostanak pristranosti. U zaključku se spominje da su rezultati metaanalize (26) u skladu s dvije ranije provedene metaanalize koje promatraju učinak nadoknade kalija na krvni tlak. Navode se i rezultati treće metaanalize koja nije pokazala isti učinak nadoknade kalija na primarnu hipertenziju u odraslih.

4.3. Nadoknada kalija kao javnozdravstvena intervencija

O nadoknadi kalija razmišlja se i u kontekstu javnog zdravstva. Procjenjuje se da je godišnje 1,65 milijuna smrtnih slučajeva posljedica pretjeranog unosa natrija (27). Smjernice za unos natrija i kalija zemalja diljem svijeta se značajno razlikuju. Unatoč razlikama, samo mali postotak populacije (<0,5% u najboljem slučaju) poštuje dane smjernice, što govori o slabom utjecaju edukacije. Predlaže se reformulacija prerađenih namirnica, pogotovo onih koje čine najznačajniji dio unosa natrija, a primjeri takvih su kruh, pizza, suhomesnati proizvodi, sir i drugo. Cilj reformulacije namirnica trebao bi biti prvenstveno smanjenje sadržaja natrija.

Veći unos kalija trebao bi se ostvariti konzumacijom grahorica, zelenog povrća, sušenog voća i ribe, smatraju autori. Najveći problem takvih promjena jest cijena – prehrana s adekvatnom količinom kalija znatno je skuplja, dok korelacija između sadržaja natrija i cijene namirnica ne postoji (27). Na problem se stoga dijelom treba utjecati promjenom načina opozivanja prehrambenih namirnica i sustava potpora za poljoprivredne kulture.

Nadoknada se može vršiti putem fortifikacije često konzumiranih namirnica, kao što je slučaj kod žitarica koje su fortificirane željezom ili vitaminima. Primjer takve ideje je fortifikacija mlijeka u prahu kalijem u Kini s ciljem smanjenja kardiovaskularnih incidenata i mortaliteta

(28). Koristeći Markov model strukturiranja populacije, modelirao se učinak dodatnih 700 mg kalija dnevno na zdravlje populacije mjereno u QALY (engl. *Quality-adjusted life year*). Proračunate uštede u kineskoj zdravstvenoj skrbi iznosile bi 8,41 milijardu američkih dolara za promatranu populaciju (osobe 50 – 79 godina starosti) (28).

5. Zaključak

Jedan od najčešćih uzroka smrti u razvijenom svijetu danas su kardiovaskularne bolesti. Rizični faktor za razvoj kardiovaskularnih bolesti jest povišeni krvni tlak. Za liječenje hipertenzije danas imamo na raspolaganju mnoštvo različitih skupina lijekova koje omogućuju kvalitetno liječenje u skladu s bolesnikovim komorbiditetima i prilagodbu u slučaju nuspojava. Ipak, slično dijabetesu, hipertenzija se otkriva s vremenskim odmakom, a lijekovi koje koristimo kada se razvije imaju svoje nuspojave. U literaturi se u posljednje vrijeme sve više spominju paleolitički podatci o razvoju čovjeka i kako je promjena okoliša utjecala na naše zdravlje. Uz povijesne podatke, kao važan izvor dokaza o važnosti prehrambenih navika koriste nam i pripadnici plemena koji i dan danas žive lovačko-sakupljačkim načinom života i ne obolijevaju znatno od bolesti koje opterećuju zdravstvene sustave zapadnjačkih civilizacija. Paleoantropološki podatci, mnoge opservacijske i randomizirane kliničke studije koje promatraju učinak okoliša na krvni tlak slažu se u nekoliko točaka. Jedna od tih točaka je i unos soli, prvenstveno natrija i kalija, ali i magnezija. Omjer unosa kalija i natrija danas se obrnuo u korist natrija tako što se unos kalija smanjio na jednu trećinu, a unos natrija povećao deseterostruko. Manjak magnezija, koji je čest, ali neprepoznat problem, potencijalno pridonosi nedostatku kalija jer narušava resorpciju kalija u bubregu. Znatno je i učinak smanjenog unosa kalija na ravnotežu drugih kationa u ljudskome tijelu. Posljedica visokog unosa natrija uz manjak kalija je i hiperkalcijurija i potencijano nefrolitijaza. U dugotrajnoj hipokalijemiji dolazi i do povećanja metabolizma amonijaka, što ima mnoge negativne učinke po zdravlje. Danas postoji mnoštvo *in vitro* i *in vivo* studija koje govore o mehanizmu regulacije krvnog tlaka u čovjeka. Napretkom molekularnih tehnologija danas se otkrivaju promjene u genetskoj ekspresiji WNK potaknute različitim omjerima unosa natrija i kalija. Proučavanjem genetskih bolesti povezanih s disfunkcijom pojedinih prijenosnika u bubregu (poput NCC, ENaC i ROMK) dobivamo sve detaljniji uvid u kompleksne mehanizme regulacije. Najznačajniji učinak kojim kalij pomaže u regulaciji krvnog tlaka je povećanje natrijureze. Bolja regulacija krvnog tlaka dugoročno usporava razvoj ateroskleroze krvnih žila te time i funkciju krvnih žila, što čini začarani krug. Funkciju krvnih žila određujemo mjerenjem brzine pulsog vala (PWV) ili analizom pulsog vala (PWA). Iako postoje naznake da bi unos kalija mogao dugoročno utjecati na funkciju krvnih žila usporavanjem ili čak zaustavljanjem kalcifikacije, potrebno je provesti dugotrajnija istraživanja da bi se ta veza potvrdila. Ono što je sigurno prema mnogobrojnim provedenim studijama je antihipertenzivni učinak koji bi se mogao

ostvariti dostatnim unosom kalija kod zdrave i hipertenzivne populacije. Metaanaliza koju su 2020. proveli Filippini i sur. (25) daje nam uvid u količine nadoknade kalija potrebne za odgovarajuće smanjenje krvnog tlaka u različitim kontekstima (prisutnost hipertenzije, unos natrija). Iako je nadoknada, odnosno povećanje ukupnog unosa kalija poželjna za većinu populacije, veći je oprez potreban prilikom nadoknade u odnosu na unos putem hrane, a posebice kod teško bolesnih osoba.

6. Zahvala

Zahvaljujem svomemu mentoru prof. dr. sc. Zdenku Kovaču na pomoći i strpljenju prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Velika hvala mojim roditeljima Maksu i Dubravki te sestrama Dunji i Mirni na podršci tijekom mog dosadašnjeg školovanja. Hvala mojim prijateljima i svima ostalima koji su bili uz mene tijekom studija. Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Kristianu Novaku na čitanju i lekturi ovoga rada.

7. Literatura

1. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015.
2. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 7. izd. Medicinska naklada Zagreb;
3. Demigné C, Sabboh H, Rémésy C, Meneton P. Protective Effects of High Dietary Potassium: Nutritional and Metabolic Aspects. *J Nutr.* 01. studeni 2004.;134(11):2903–6.
4. Whelton PK, He J. Health effects of sodium and potassium in humans. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2014.;25(1). Dostupno na: https://journals.lww.com/co-lipidology/Fulltext/2014/02000/Health_effects_of_sodium_and_potassium_in_humans.12.aspx
5. Palmer BF. Regulation Of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014.;10(6).
6. Rodan AR. Potassium: friend or foe? *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2016/05/18 izd. srpanj 2017.;32(7):1109–21.
7. Z Kovač, S Gamulin. Patofiziologija - Zadatci za problemske seminare, Knjiga druga. 3 izdanje. Medicinska naklada, Zagreb 2011.
8. Unwin RJ, Capasso G. Bartter's and Gitelman's syndromes: their relationship to the actions of loop and thiazide diuretics. *Curr Opin Pharmacol.* travanj 2006.;6(2):208–13.
9. Nomura N, Shoda W, Uchida S. Clinical importance of potassium intake and molecular mechanism of potassium regulation. *Clin Exp Nephrol.* 2019/07/17 izd. listopad 2019.;23(10):1175–80.

10. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007.;18(10).
11. Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010.;24(5).
12. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia: An update for the internist. *Am J Med.* 2015.;128(12).
13. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: A clinical update. *Endocr Connect.* 2018.;7(4).
14. Weiner ID. Roles of renal ammonia metabolism other than in acid–base homeostasis. *Pediatr Nephrol.* 2017.;32(6).
15. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015.;10(8).
16. Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology.* 01. ožujak 2017.;32(2):112–25.
17. Juneja LR, Wilczynska A, Singh RB, Takahashi T, Pella D, Chibisov S, i ostali. Evolutionary diet and evolution of man. U: *The Role of Functional Food Security in Global Health.* 2018.
18. Frassetto L, Morris Jr RC, Sellmeyer DE, Todd K, Sebastian A. Diet, evolution and aging. *Eur J Nutr.* 01. listopad 2001.;40(5):200–13.
19. Ibegbulem CO, Abanobi SE. Possible correlation between mineral profile and protein content of foods. *Turk J Biochem.* 2014.;39(1).
20. Morris RC, Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive Salt Sensitivity: Effects of Race and Dietary Potassium. *Hypertension.* 1999.;33(1).
21. Sun Y, Byon CH, Yang Y, Bradley WE, Dell'Italia LJ, Sanders PW, i ostali. Dietary potassium regulates vascular calcification and arterial stiffness. *JCI Insight.* 05. listopad 2017.;2(19):e94920.
22. Gijbbers L, Dower JI, Mensink M, Siebelink E, Bakker SJL, Geleijnse JM. Effects of sodium and potassium supplementation on blood pressure and arterial stiffness: a fully controlled dietary intervention study. *J Hum Hypertens.* 01. listopad 2015.;29(10):592–8.

23. Rose G, Stamler J, Stamler R, Elliott P, Marmot M, Pyorala K, i ostali. Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J*. 1988.;297(6644).
24. Galletti F, Agabiti-Rosei E, Bernini G, Boero R, Desideri G, Fallo F, i ostali. Excess dietary sodium and inadequate potassium intake by hypertensive patients in Italy: results of the MINISAL-SIIA study program. *J Hypertens* [Internet]. 2014.;32(1). Dostupno na: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2014/01000/Excess_dietary_sodium_and_inadequate_potassium.8.aspx
25. Filippini T, Naska A, Kasdagli M-I, Torres D, Lopes C, Carvalho C, i ostali. Potassium Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2020/06/05 izd. 16. lipanj 2020.;9(12):e015719–e015719.
26. 1. Poorolajal J, Zeraati F, Soltanian AR, Sheikh V, Hooshmand E, Maleki A. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017.;12(4).
27. Drewnowski A, Rehm CD, Maillot M, Mendoza A, Monsivais P. The feasibility of meeting the WHO guidelines for sodium and potassium: A cross-national comparison study. *BMJ Open*. 2015.;5(3).
28. Dainelli L, Xu T, Li M, Zimmermann D, Fang H, Wu Y, i ostali. Cost-effectiveness of milk powder fortified with potassium to decrease blood pressure and prevent cardiovascular events among the adult population in China: a Markov model. *BMJ Open*. 01. rujan 2017.;7(9):e017136.
29. Z Kovač i sur. *Klinička patofiziologija – Etiopatogeneski čvorovi*. Knjiga treća. Medicinska naklada, Zagreb 2013.

8. Životopis

Rođen sam 7. ožujka 1997. godine u Virovitici gdje sam pohađao Osnovnu školu „Ivana Brlić-Mažuranić“ i Osnovnu glazbenu školu „Jan Vlačimsky“. Maturirao sam na Gimnaziji Petra Preradovića 2015. godine, prirodoslovno-matematički smjer.

Kao gimnazijalac sudjelovao sam na dvije izložbe fotografije u Gradskoj knjižnici i čitaonici Virovitica. Od svoje 7. godine treniram karate u KK „Virovitica“. Bio sam hrvatski reprezentativac u mlađim uzrastima na europskim i svjetskim natjecanjima u karateu u disciplini kata.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2015. godine. Sudjelovao sam na Ljetnoj školi kliničke prehrane i dijetoterapije koja se održala 23. – 27. 8. 2019. na KBC-u Rebro u sklopu projekta „EXPPAND“. Kao student održao sam predavanje na temu „Etiopatogeneza dilucijske acidoze“ u sklopu ciklusa SPD predavanja na Katedri za patofiziologiju 20. 12. 2019. Moj studentski esej na temu palijativne medicine objavljen je u udžbeniku za palijativnu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu „Ostani uz mene“. Bio sam demonstrator na Katedri za fiziologiju u ak. god. 2018./2019., a na Katedri za patofiziologiju u ak. god. 2018./2019. i 2019./2020.

Aktivno poznajem engleski (C2) i njemački (B1) jezik u govoru i pismu.