

ĐIỀU HÒA THĂNG BẰNG KALI

MỤC TIÊU

Sau khi học bài này, sinh viên cần đạt các yêu cầu sau:

- + Biết các cơ chế điều hòa thăng bằng kali trong cơ thể
- + Hiểu cơ chế sinh lý điều hòa thăng bằng kali tại thận

NỘI DUNG

1. TỔNG QUAN VỀ KALI TRONG CƠ THỂ

Kali ngoại bào thường được điều hòa chính xác khoảng 4,2 mEq/L, và hiếm khi tăng hay giảm quá $\pm 0,3$ mEq/L. Việc điều chỉnh này cần thiết vì nhiều chức năng của tế bào rất nhạy với sự thay đổi nồng độ Kali ngoại bào. Ví dụ, tăng nồng độ Kali huyết tương chỉ 3-4 mEq/L có thể gây rối loạn nhịp tim, và nồng độ cao hơn có thể gây ngưng tim hay rung thất.

Sự khó khăn trong việc điều hòa Kali ngoại bào là hơn 98% lượng Kali trong cơ thể nằm trong tế bào và chỉ 2% nằm ở ngoài tế bào. Như vậy, một người trưởng thành 70kg, có khoảng 28 lít dịch nội bào (40% khối lượng cơ thể) và 14 lít dịch ngoại bào (20% khối lượng cơ thể), sẽ có khoảng 3920 mEq Kali nội bào và chỉ có 59 mEq Kali ngoại bào. Một bữa ăn bình thường chứa khoảng 50 mEq Kali và một ngày thường nhập vào khoảng 50 – 200 mEq. Do đó, nếu không thải nhanh lượng Kali ăn vào có thể gây tăng Kali máu nguy hiểm đến tính mạng (vì làm tăng nồng độ Kali huyết tương). Tương tự, một sự giảm nhẹ Kali ngoại bào có thể dẫn đến giảm Kali máu nặng (nồng Kali huyết tương thấp) nếu không có đáp ứng bù trừ nhanh và thích hợp.

Duy trì cân bằng giữa nhập và xuất Kali phụ thuộc chủ yếu vào sự bài tiết qua thận vì bài tiết qua phân chỉ khoảng 5 – 10% lượng Kali nhập vào. Do đó, để duy trì cân bằng Kali bình thường đòi hỏi thận phải điều chỉnh bài tiết Kali nhanh và chính xác để đáp ứng với sự thay đổi lớn do Kali nhập vào.

Điều hòa sự phân bố Kali nội và ngoại bào đóng vai trò quan trọng trong cân bằng nội môi Kali. Vì hơn 98% Kali nằm trong tế bào, nên khoang nội bào được xem như vùng chứa Kali trong trường hợp tăng Kali máu hay nguồn cung Kali trong trường hợp hạ Kali máu.

Do đó, sự tái phân bố Kali giữa khoang nội và ngoại bào là phương thức bảo vệ đầu tiên chống lại sự thay đổi nồng độ Kali ngoại bào.

2. CÁC CƠ CHẾ ĐIỀU HÒA THĂNG BẰNG KALI TRONG CƠ THỂ

Sau một bữa ăn bình thường, nồng độ kali ngoại bào sẽ tăng đến ngưỡng tử vong nếu kali ăn vào không được chuyển nhanh vào trong tế bào. Ví dụ, hấp thu 40 mEq Kali (chứa trong một bữa ăn nhiều rau và trái cây) vào trong khoang ngoại bào 14 lít sẽ làm tăng nồng độ Kali huyết tương lên khoảng 2,9 mEq/L nếu toàn bộ Kali vẫn nằm trong khoang ngoại bào. Thật may mắn, phần lớn **Kali ăn vào sẽ di chuyển nhanh vào trong tế bào** cho đến khi thận có thể thải phần dư thừa. Bảng 1 tóm tắt lại các yếu tố có thể ảnh hưởng đến phân phối Kali giữa khoang nội – ngoại bào.

Bảng 1: Các yếu tố ảnh hưởng đến phân phối kali giữa khoang nội – ngoại bào

Các yếu tố di chuyển Kali vào trong tế bào (Giảm nồng độ Kali ngoại bào)	Các yếu tố di chuyển Kali ra khỏi tế bào (Tăng nồng độ Kali ngoại bào)
Insulin Aldosteron Kích thích β giao cảm Tình trạng Kiềm chuyển hóa	Thiếu hụt Insulin (Đái tháo đường) Thiếu Aldosteron (Bệnh Addison) Thuốc ức chế β Tình trạng toan chuyển hóa Ly giải tế bào Vận động gắng sức Tăng áp lực thẩm thấu dịch ngoại bào

Insulin kích thích tế bào hấp thu Kali. Insulin quan trọng trong việc tăng hấp thu Kali vào trong tế bào sau bữa ăn. Ở người thiếu Insulin do đái tháo đường, tình trạng tăng nồng độ Kali huyết tương sau ăn sẽ cao hơn so với bình thường. Tuy nhiên, chính insulin có thể giúp điều chỉnh tình trạng tăng Kali máu.

Aldosterone làm tăng hấp thu Kali vào trong tế bào. Tăng nhập Kali cũng kích thích bài tiết aldosterone, làm tăng hấp thu Kali vào trong tế bào. Tăng tiết aldosterone quá nhiều (hội chứng Conn) hầu như luôn đi kèm theo hạ Kali máu, một phần do di chuyển kali vào

trong tế bào. Ngược lại, bệnh nhân giảm sản xuất aldosterone (bệnh Addison) thường có tăng kali máu rõ rệt do tích tụ kali trong khoang ngoại bào, cũng như tích tụ kali do thận.

Kích thích β giao cảm làm tăng hấp thu kali vào tế bào. Tăng bài tiết catecholamines đặc biệt là epinephrine (adrenalin), có thể làm kali di chuyển từ khoang ngoại bào vào trong nội bào, chủ yếu do hoạt hóa thụ thể β_2 giao cảm. Ngược lại, điều trị tăng huyết áp với thuốc ức chế thụ thể β giao cảm, như propranolol, làm kali di chuyển ra khỏi tế bào và có thể gây tăng kali máu.

Bất thường kiềm – toan có thể gây thay đổi phân phối kali. Toan chuyển hóa làm tăng nồng độ kali ngoại bào, một phần do mất kali ra khỏi tế bào. Trong khi đó, kiềm chuyển hóa làm giảm nồng độ kali trong dịch ngoại bào. Mặc dù cơ chế chi phối cho ảnh hưởng của nồng độ ion H^+ trên phân phối nội tại kali chưa được hiểu rõ, một hiệu ứng của tăng nồng độ ion H^+ là giảm hoạt hóa bơm Na – Kali adenosine triphosphatase (ATPase). Điều này làm giảm nhập kali vào trong tế bào và tăng nồng độ kali ngoại bào.

Ly giải tế bào làm tăng nồng độ kali ngoại bào. Khi tế bào bị phá hủy, một lượng lớn kali chứa trong tế bào được phóng thích vào khoang ngoại bào. Điều này có thể gây tăng kali máu có ý nghĩa nếu lượng lớn mô bị phá hủy, như trong chấn thương cơ năng hay tán huyết.

Vận động gắng sức có thể gây tăng kali máu do phóng thích kali từ cơ xương. Trong quá trình vận động kéo dài, kali được phóng thích từ cơ xương vào trong dịch ngoại bào. Thường chỉ tăng kali máu nhẹ, nhưng có thể tăng nặng sau vận động mạnh, đặc biệt là ở bệnh nhân đang điều trị với thuốc ức chế β giao cảm hay ở những bệnh nhân thiếu hụt insulin. Trong một số rất hiếm các trường hợp, tăng kali máu sau vận động nặng đến mức đủ gây rối loạn nhịp và đột tử.

Tăng áp lực thẩm thấu dịch ngoại bào gây tái phân bố kali từ trong tế bào ra dịch ngoại bào. Tăng áp lực thẩm thấu dịch ngoại bào gây thẩm thấu nước ra khỏi tế bào. Tế bào mất nước sẽ làm tăng nồng độ kali nội bào, từ đó, khuếch tán kali ra khỏi tế bào và tăng nồng độ kali dịch ngoại bào. Giảm áp lực thẩm thấu dịch ngoại bào sẽ gây hiệu quả ngược lại.

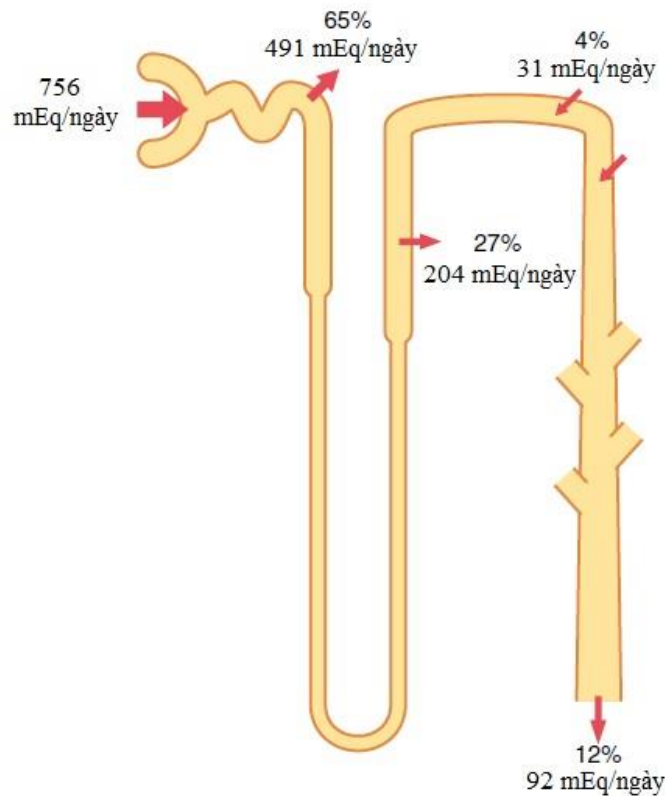
3. TỔNG QUAN ĐIỀU HÒA KALI TẠI THẬN

Thận điều hòa thăng bằng kali qua 3 tiến trình:

- + Tỷ lệ lọc kali (bằng độ lọc cầu thận nhân với nồng độ kali huyết tương)

- + Tỷ lệ hấp thu kali bởi ống thận
- + Tỷ lệ bài tiết kali bởi ống thận

Tỷ lệ lọc kali bình thường của mao mạch cầu thận khoảng 756 mEq/ngày (độ lọc cầu thận 180 L/ngày nhân với nồng độ kali huyết tương, 4,2 mEq/L); tỷ lệ này tương đối hằng định ở người khỏe mạnh do cơ chế tự điều hòa độ lọc cầu thận và sự điều chỉnh chính xác nồng độ kali huyết tương. Giảm độ lọc cầu thận nặng trong vài bệnh lý thận có thể gây tích tụ kali nhiều và gây tăng kali máu nặng.



Hình 1: Các vị trí tái hấp thu và bài tiết kali của ống thận

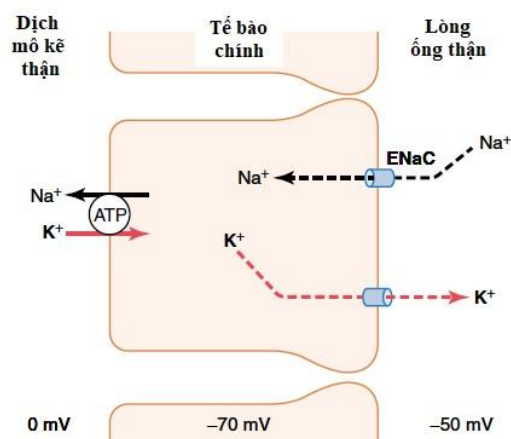
Hình 1 tóm tắt sự kiểm soát kali dưới điều kiện bình thường của ống thận. Khoảng 65% kali lọc được hấp thu bởi ống lượn gần. 25 – 30% kali lọc được hấp thu bởi quai Henle, đặc biệt ở phần dày nhánh lên nơi mà kali được đồng vận chuyển chủ động theo natri và clor. Ở cả 2 phần ống lượn gần và quai Henle có tỷ lệ tái hấp thu kali lọc tương đối hằng định. Thay đổi trong tái hấp thu ở những đoạn này có thể ảnh hưởng đến sự bài tiết kali, nhưng **trong phần lớn đời sống, sự thay đổi bài tiết kali không do sự thay đổi tái hấp thu tại ống gần hay quai Henle quyết định.**

Sự thay đổi bài tiết kali mỗi ngày chủ yếu do thay đổi bài tiết kali ở ống xa và ống góp. Những vị trí quan trọng nhất trong quá trình điều hòa bài tiết kali là các tế bào chính của đoạn sau ống xa và ống góp vùng vỏ. Ở những đoạn ống thận này, kali có lúc tái hấp thu có lúc bài tiết tùy thuộc vào nhu cầu của cơ thể. Với lượng nhập kali bình thường 100 mEq/ngày, thận phải bài tiết khoảng 92 mEq/ngày (8 mEq kali còn lại thải qua phân). Trong đó, ống xa và ống góp bài tiết khoảng 31 mEq kali/ngày, chiếm khoảng một phần ba lượng kali được bài tiết.

Khi nhập nhiều kali, lượng kali dư thừa cần bài tiết phần lớn được thực hiện bởi ống xa và ống góp. Thực tế, với chế độ ăn rất nhiều kali, tỉ lệ bài tiết kali có thể vượt quá mức lọc kali của lọc cầu thận, cho thấy đây là cơ chế thải kali rất mạnh. Khi lượng kali nhập ít, tỉ lệ bài tiết kali ở ống xa và ống góp giảm, dẫn đến giảm bài tiết kali qua nước tiểu. Trong trường hợp giảm nhập kali rất nhiều, sẽ có tình trạng tái hấp thu kali hằng định ở đoạn xa của nephron, và bài tiết kali có thể giảm xuống còn 1% qua lọc cầu thận (< 10 mEq/ngày). Nếu nhập kali dưới mức này, có thể xảy ra tình trạng hạ kali máu nặng. Do đó, **trong phần lớn đời sống, sự điều hòa bài tiết kali xảy ra ở ống xa và ống góp vùng vỏ, nơi mà kali có thể tái hấp thu hoặc bài tiết, tùy thuộc vào nhu cầu cơ thể.**

3.1 Bài tiết kali bởi tế bào chính ở đoạn cuối ống xa và ống góp vùng vỏ

Tế bào ở đoạn cuối ống xa và ống góp vùng vỏ có thể bài tiết kali gọi là tế bào chính và chiếm khoảng 90% tổng lượng tế bào biểu mô của vùng này. Hình 2 cho thấy cơ chế tế bào cơ bản của bài tiết kali bởi tế bào chính.



Hình 2: Cơ chế tái hấp thu Natri và bài tiết Kali của tế bào chính

Bài tiết kali từ máu vào trong lòng ống thận được tiến hành qua 2 bước:

- + Bước 1: Khởi đầu bằng việc hấp thu từ mô kẽ vào trong tế bào bởi **bơm $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase** nằm ở màng đáy bên, bơm này chuyển natri ra ngoài mô kẽ và chuyển kali vào trong tế bào.
- + Bước 2: Kali được **khuếch tán thụ động từ tế bào vào trong dịch lòng ống**. Bơm $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase tạo nồng độ cao kali nội bào, từ đó hình thành lực khuếch tán thụ động kali từ tế bào vào lòng ống. Màng lòng ống của tế bào thành rất thấm với kali. Một trong những nguyên nhân của tính thấm cao là có những kênh chuyên biệt đặc biệt thấm với ion K^+ , cho phép ion này khuếch tán nhanh qua màng.

Như vậy, ***các yếu tố chính kiểm soát quá trình bài tiết kali của tế bào chính*** gồm:

- + Hoạt hóa bơm $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase
- + Gradient điện hóa ion K^+ từ máu đến lòng ống
- + Tính thấm của màng lòng ống với K^+

3.2 Các tế bào trung gian có thể tái hấp thu kali trong quá trình đào thải kali

Trong trường hợp đào thải kali nhiều, sẽ có hiện tượng ngưng bài tiết kali và tái hấp thu lượng hằng định kali tại ống xa và ống góp. Sự tái hấp thu này do các tế bào trung gian; mặc dù cơ chế tái hấp thu không được hiểu rõ, nhưng một cơ chế có thể chi phối là cơ chế vận chuyển qua men $\text{H}^+ - \text{K}^+$ ATPase nằm ở màng lòng ống. Kênh vận chuyển này tái hấp thu kali bằng cách trao đổi với ion H^+ , rồi sau đó, kali từ tế bào khuếch tán vào máu qua màng đáy bên. Kênh vận chuyển này cần thiết để tái hấp thu kali trong quá trình giảm nồng độ kali ngoại bào, nhưng ở điều kiện bình thường, nó chỉ đóng vai trò nhỏ trong điều hòa bài tiết kali.

3.3 Tóm tắt các yếu tố điều hòa bài tiết kali: nồng độ kali huyết tương, aldosterone, tỉ lệ dòng dịch ống thận và nồng độ ion H^+

Những yếu tố quan trọng nhất trong kích thích bài tiết kali của tế bào chính bao gồm:

- + Tăng nồng độ kali ngoại bào
- + Tăng aldosterone
- + Tăng dòng dịch ống thận

Yếu tố làm giảm bài tiết kali là tăng nồng độ ion H^+ .

a. Tăng nồng độ kali dịch ngoại bào kích thích bài tiết kali

Nồng độ kali dịch ngoại bào tăng kích thích trực tiếp tiết kali ở đoạn cuối ống xa và ống góp vùng vỏ, dẫn đến tăng bài tiết kali. Hiệu quả này đặc biệt đáng chú ý khi nồng độ kali ngoại bào tăng trên 4,1 mEq/L, thấp hơn một chút so với nồng độ bình thường. Do đó, tăng nồng độ kali huyết tương là một trong những cơ chế quan trọng nhất cho việc tăng bài tiết kali và điều hòa nồng độ K^+ ngoại bào.

Tăng nồng độ kali ngoại bào làm tăng bài tiết kali qua 3 cơ chế:

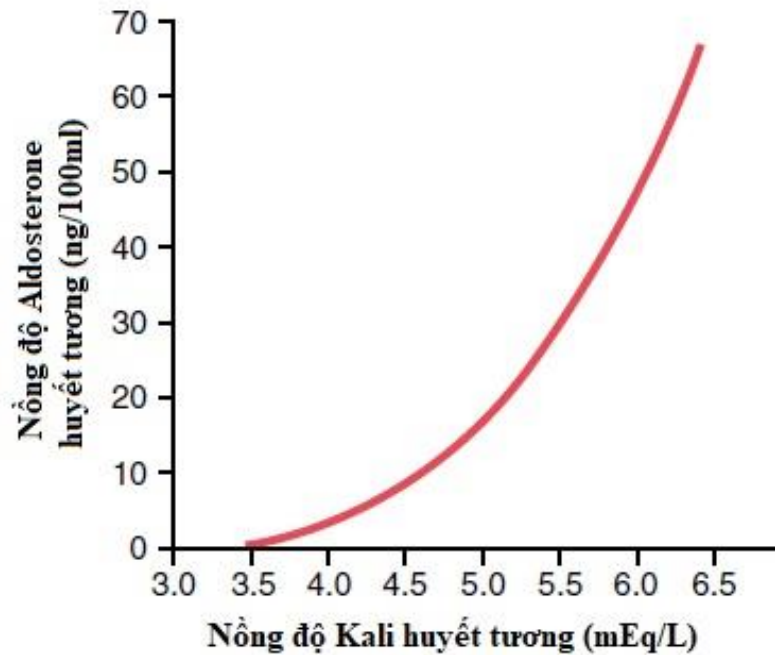
- + Tăng nồng độ kali dịch ngoại bào **kích thích bơm Na^+-K^+ ATPase**, do đó, làm tăng kali nhập từ màng đáy bên (đã trình bày ở trên). Từ đó, làm tăng nồng độ kali nội bào, dẫn đến kali khuếch tán qua màng lòng ống vào trong ống thận.
- + Tăng nồng độ kali ngoại bào làm **tăng gradient kali từ mô kẽ vào trong tế bào biểu mô**; điều này làm giảm thoát kali từ trong tế bào ra ngoài qua màng đáy bên.
- + Tăng nồng độ kali ngoại bào kích thích vỏ thượng thận **tiết aldosterone**, mà aldosterone kích thích bài tiết kali.

b. Aldosterone kích thích bài tiết kali

Aldosterone kích thích tế bào chính ở đoạn cuối ống xa và ống góp tái hấp thu chủ động Na^+ . Sự tái hấp thu này được thực hiện qua trung gian bơm Na^+-K^+ ATPase, mà bơm này vận chuyển Na^+ ra khỏi tế bào qua màng đáy bên vào trong máu. Đồng thời, bơm này cũng vận chuyển K^+ vào trong tế bào. Do đó, aldosterone có hiệu quả mạnh trong điều hòa tỉ lệ bài tiết K^+ của tế bào chính. Hiệu quả thứ hai của aldosterone là tăng tính thấm của màng lòng ống đối với K^+ , làm tăng hiệu quả kích thích bài tiết kali của aldosterone.

Tăng nồng độ kali dịch ngoại bào kích thích bài tiết aldosterone.

Trong hệ thống điều hòa ngược âm tính (negative feedback control systems), yếu tố được điều hòa luôn có hiệu ứng điều hòa ngược trên yếu tố điều hòa. Trong trường hợp hệ thống điều hòa aldosterone – kali, tỉ lệ tuyến thượng thận bài tiết aldosterone được điều hòa mạnh bởi nồng độ kali dịch ngoại bào. Hình 3 cho thấy tăng nồng độ kali huyết tương lên 3 mEq/L có thể làm tăng nồng độ aldosterone từ gần 0 lên đến 60 ng/100ml, nồng độ gấp 10 lần bình thường.



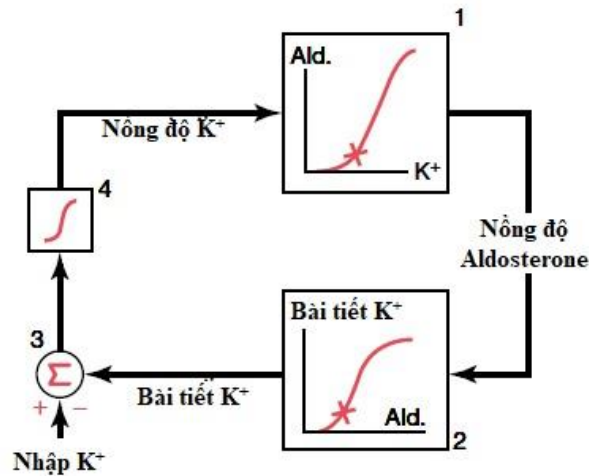
Hình 3: Ảnh hưởng của nồng độ Kali dịch ngoại bào lên nồng độ Aldosterone huyết tương

Hình 4 thể hiện hiệu quả nồng độ kali kích thích bài tiết aldosterone là một phần hệ thống điều hòa ngược cho điều hòa bài tiết kali. Trong hệ thống điều hòa ngược này, tăng nồng độ kali kích thích bài tiết aldosterone, do đó, làm tăng nồng độ aldosterone (Vị trí 1). Tăng nồng độ aldosterone làm tăng rõ rệt bài tiết kali ở thận (Vị trí 2). Tăng bài tiết kali sẽ làm giảm nồng độ kali dịch ngoại bào về mức bình thường (Vị trí 3 và 4). Do đó, cơ chế điều hòa ngược này hoạt động tương trợ trực tiếp cho hiệu ứng tăng nồng độ kali ngoại sẽ làm tăng bài tiết kali khi tăng lượng kali nhập.

Việc ức chế hệ thống điều hòa ngược aldosterone sẽ ảnh hưởng sâu rộng đến điều hòa nồng độ kali huyết tương.

Trong trường hợp thiếu tiết aldosterone, như trong trường hợp bệnh nhân bệnh Addison, bài tiết kali ở thận bị suy yếu, do đó, làm tăng nồng độ kali ngoại bào đến mức nguy hiểm. Ngược lại, tiết quá nhiều aldosterone (trong trường hợp cường aldosterone nguyên phát), bài tiết kali tăng nhiều, dẫn đến mất kali qua thận và gây hạ kali máu.

Ngoài hiệu quả bài tiết kali qua thận, aldosterone cũng tăng nhập kali vào trong tế bào, chi phối đến hệ thống điều hòa ngược aldosterone – kali.



Hình 4: Cơ chế điều hòa ngược để kiểm soát nồng độ K^+ ngoại bào của Aldosterone (Ald.)

c. Tăng dòng dịch ống xa kích thích bài tiết kali

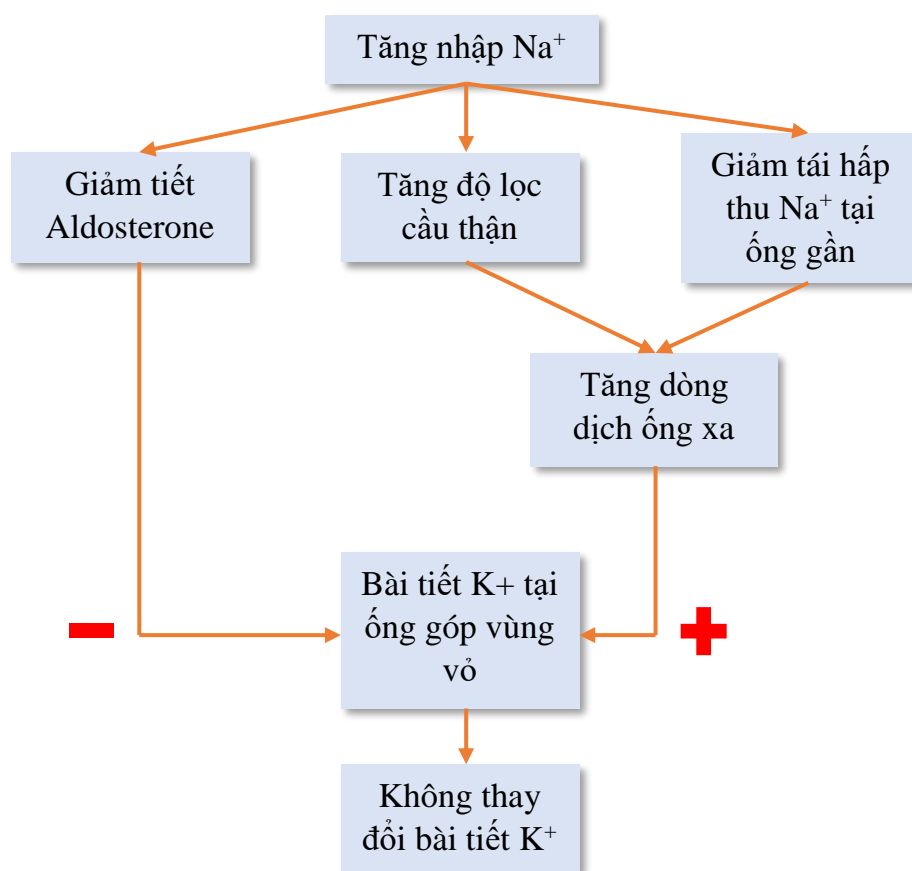
Tăng dòng dịch ống xa (xảy ra khi tăng thể tích, nhập nhiều Na^+ hay điều trị lợi tiểu) kích thích bài tiết kali. Ngược lại, giảm dòng dịch ống xa, như giảm Na^+ , sẽ làm giảm bài tiết kali.

Lượng kali nhập ảnh hưởng mạnh đến hiệu quả của dòng dịch trong ống trên sự bài tiết kali ở ống xa và ống góp. Khi tăng nhập kali, dòng dịch tăng có hiệu quả kích thích bài tiết kali cao hơn so với khi nhập kali ít.

Cơ chế: Khi kali được bài tiết vào trong lòng ống, nồng độ kali trong lòng ống tăng, do đó, giảm khuếch tán kali qua màng lòng ống. Khi tăng dòng dịch trong lòng ống, kali bài tiết sẽ được “dội” liên tục xuống dưới, do đó, sự tăng nồng độ kali sẽ ở mức thấp nhất. Như vậy, dòng dịch tăng sẽ kích thích bài tiết một lượng nhất định kali.

Hiệu quả tăng dòng dịch đặc biệt quan trọng trong việc giúp duy trì bài tiết kali bình thường khi có sự thay đổi lượng Na^+ nhập. Ví dụ, khi nhập nhiều natri, bài tiết aldosterone sẽ giảm, điều này làm giảm bài xuất kali và do đó, giảm bài tiết kali qua nước tiểu. Tuy nhiên, nếu dòng dịch tăng kèm theo tăng nhập Natri sẽ làm tăng bài tiết kali theo cơ chế mô tả phía trên. Khi đó, hai hiệu quả của tăng nhập natri, gồm giảm bài tiết aldosterone và tăng dòng dịch, tự cân bằng với nhau, do đó, rất ít làm thay đổi bài tiết kali. Tương tự, giảm nhập

natri cũng chỉ ảnh hưởng rất ít trên bài tiết kali do có sự cân bằng giữa tăng tiết aldosterone và giảm dòng dịch lòng ống.



Hình 5: Ảnh hưởng của việc nhập Na^+ trên sự bài tiết K^+

d. Toan chuyển hóa cấp làm giảm bài tiết kali

Tăng cấp tính nồng độ ion H^+ trong dịch ngoại bào (toan chuyển hóa) làm giảm bài tiết kali, trong khi đó, giảm nồng độ ion H^+ (kiềm chuyển hóa) làm tăng bài tiết kali. Cơ chế chính của việc tăng nồng độ ion H^+ ức chế bài tiết kali là do giảm hoạt hóa bơm Na^+-K^+ ATPase. Điều này làm giảm nồng độ kali nội bào và hậu quả là giảm khuếch tán kali thụ động qua màng lòng ống vào trong lòng ống.

Khi toan chuyển hóa kéo dài (có thể vài ngày), có sự tăng bài tiết kali trong nước tiểu. Cơ chế của hiệu quả này một phần do ảnh hưởng của toan chuyển hóa mạn tính gây ức chế ống gần tái hấp thu NaCl và nước, làm tăng phân phối dịch đến ống xa, do đó, kích thích bài tiết kali. Hiệu quả này vượt trên hiệu quả ức chế bơm Na^+-K^+ ATPase của ion H^+ . Do

đó, toan chuyển hóa mạn tính làm mất kali, trong khi toan chuyển hóa cấp tính làm giảm bài tiết kali.