

¹Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Szpital w Puszczykowie im. prof. Stefana Tytusa Dąbrowskiego, Oddział Kardiologii

³Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁴Katedra Pedagogiki Społecznej, Uniwersytet Zielonogórski

Potas a nadciśnienie tętnicze — patofizjologia, implikacje terapeutyczne

Potassium and hypertension — pathophysiology, therapeutic implications

Summary

The increased incidence of hypertension and cardiovascular diseases in industrialized societies is associated with sodium-rich and potassium-poor diet.

Potassium is the main intracellular cation of the system and is involved in formation of the rest and the action potential of nerve cells. Additionally, this element participates in maintaining the water and acid-base balance. The ability of the kidneys to retain potassium is low what is the cause of hypokalaemia in persons who consume small quantities of this element. Hypokalaemia occurs more often than hyperkalaemia. The incidence of hypokalaemia is varied and it ranges 14–20%, depending on the studied population. Patients suffering from diseases such as hypertension, heart failure, arrhythmia, diabetes and kidney failure, as well as people at risk of stroke, require special attention and monitoring in order to prevent hypokalaemia. Disturbances in potassium metabolism lead to life-threatening complications. Hypokalaemia may cause cardiac arrhythmia. In the consequence, it may cause to ventricular fibrillation. In contrast, hyperkalaemia may results in conduction disturbances, bradycardia and even asystolia. The results of numerous studies proved a protective effect of normal levels of potassium on the cardiovascular diseases, thereby reducing the risk of death. One of the main ways of prevention and good control of potassium disorders is a lifestyle change and, above all, a proper diet.

In patients with cardiovascular diseases, a control of serum concentration of potassium seems to be justified. The recommended daily intake of potassium should be primarily achieved through a proper diet. In patients receiving diuretics, that lead to hypokalaemia, it is advisable to use potassium supplementation.

key words: potassium, hypokalaemia, hyperkalaemia, hypertension

Arterial Hypertension 2013, vol. 17, no 5, pages: 393–404

Wstęp

Związek częstszego występowania nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego w społeczeństwach uprzemysłowionych ze współczesną dietą bogato-sodową i ubogo-potasową jest dobrze znany, choć w świadomości ogólnej zwykle pamięta się i przykłada większą wagę do roli pierwszego z wymienionych pierwiastków. Znaczenie potasu w patofizjologii nadciśnienia i konsekwencji, jakie niosą ze sobą hipo- i hiperkaliemia będą przedmiotem tego artykułu.

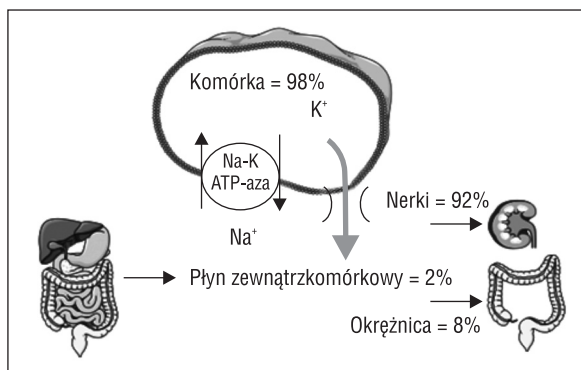
Fizjologiczne znaczenie potasu w organizmie

Potas jest głównym kationem wewnątrzkomórkowym ustroju tworzącym potencjał spoczynkowy i czynnościowy komórek nerwowych oraz odpowiada

Adres do korespondencji: dr n. med. Beata Krasieńska
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Długa 1/2, 60–848 Poznań
tel.: (61) 854–91–59, faks: (61) 854–90–86
e-mail: bkrasinska@poczta.onet.pl



Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428–5851



Rycina 1. Dystrybucja potasu w organizmie
Figure 1. The distribution of potassium in the organism

za utrzymanie równowagi wodnej i kwasowo-zasadowej [1]. Transport kationów sodu (Na^+) na zewnątrz komórki i potasu (K^+) do jej wnętrza jest możliwy dzięki pompie sodowo-potasowej, która transportuje oba pierwiastki wbrew gradientowi stężeń, wykorzystując do tego procesu energię z ATP [2, 3]. Dystrybucję sodu i potasu w organizmie przedstawiono na rycinie 1.

Ogólnoustrojowa pula potasu wynosi 3500 mmol, czyli około 150 g, przy czym 98% znajduje się w płynie wewnątrzkomórkowym, a tylko 2% w płynie zewnątrzkomórkowym. Stężenie potasu w tkankach jest zróżnicowane, największe jest w tkance mięśniowej, wątrobie i erytrocytach. Wchłanianie potasu następuje w górnej części jelita cienkiego. Przebiegna podaż potasu wynosi około 50–100 mmol/d. Pierwiastek ten jest w 92% wydalany przez nerki, a tylko w 8% przez przewód pokarmowy. W warunkach fizjologicznych w ciągu doby w kłębuszkach nerkowych przesączaniu ulega 600–700 mmol potasu. Zaledwie 10% (60–70 mmol) z tej puli dociera do kanalika zbiorczego, reszta podlega wchłanianiu zwrotnemu. Wydalanie potasu przez przewód pokarmowy wzrasta u pacjentów z niewydolnością nerek. Jedną z istotnych przyczyn zaburzeń gospodarki potasowej jest zachwianie równowagi między podażą a wydalaniem potasu. Nadmierna podaż lub upośledzenie wydalania potasu prowadzą do hiperkaliemii, natomiast niedostateczna podaż lub nadmierna utrata potasu do hipokaliemii. Zaburzenia te mogą być również spowodowane przemieszczeniem jonów potasowych między przestrzeniami: komórkową, pozakomórkową i wewnątrznaczyniową [2]. Czynniki, które wpływają na transport między przestrzenią poza- i śródkomórkową zestawiono w tabeli I.

Funkcja potasu w organizmie jest ściśle związana z gospodarką sodową. Wraz ze wzrostem spożycia produktów wysokoprzetworzonych zmienia się proporcja udziału sodu i potasu w diecie na korzyść tego

Tabela I. Czynniki wpływające na przezbłonowy transport między przestrzenią pozakomórkową i śródkomórkową
Table I. Factors influencing the trans-membrane transport between the extracellular and the intercellular space

Przezbłonowy transport między przestrzenią pozakomórkową i śródkomórkową	
Hipokaliemia	Hiperkaliemia
Napływ K^+ do komórki	Wypływ K^+ z komórki
Insulina	Niedobór insuliny (cukrzyca) i aldosteronu
Aldosteron	Blokowanie układu β -adrenergicznego
Pobudzenie układu β -adrenergicznego	Kwasica
Zasadowica	Hipermolalność osocza

pierwszego. Zdolność zatrzymywania potasu przez nerki jest niewielka, co jest przyczyną hipokaliemii u osób spożywających małe ilości tego pierwiastka [1].

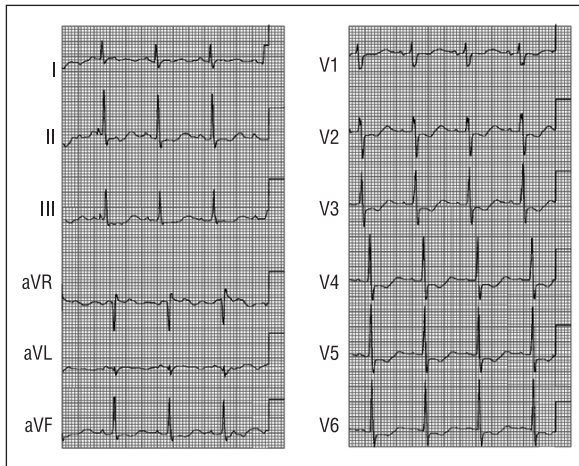
Hipokaliemia

Prawidłowe stężenie potasu w surowicy krwi wynosi 3,5–5,5 mmol/l. Mimo że potas w surowicy stanowi mniej niż 2% całkowitej zawartości tego pierwiastka, obniżenie jego poziomu odzwierciedla zużycie całkowitych zasobów ogólnoustrojowych. Utrata tylko 1% potasu z puli zewnątrzkomórkowej powoduje istotne naruszenie równowagi potasowej.

Niedobór potasu oblicza się na podstawie wysokości kaliemii, mimo że nie stwierdzono idealnej zależności między stężeniem potasu w osoczu a zawartością tego pierwiastka w organizmie. Przy zmniejszeniu kaliemii z 4,5 do 3,5 mmol/l niedobór potasu w organizmie wynosi około 100–150 mmol, natomiast przy spadku do 2,5 mmol/l może sięgać nawet do 800 mmol.

Objawy hipokaliemii zależą od czasu trwania oraz stopnia nasilenia niedoboru potasu w surowicy krwi. Do podstawowych należą: osłabienie siły mięśni szkieletowych, gładkich (zaparcia, niedrożność porażenna jelit) oraz mięśnia sercowego.

Zmiany zachodzące w komórkach związane ze spadkiem stężenia potasu można prześledzić na miocytach serca. Hipokaliemia powoduje hiperpolaryzację komórek. Prowadzi to do wydłużenia czasu trwania repolaryzacji, przyspieszenia i skrócenia czasu depolaryzacji. Konsekwencje kliniczne możemy obserwować w postaci pobudzeń dodatkowych, częstoskurczu napadowego, migotania komór, a czasem wielokształtnego częstoskurczu komorowego. Odzwierciedleniem tych zmian w zapisie EKG jest wydłużenie odstępu QT oraz obniżenie odcinka ST,



Rycina 2. Zmiany w EKG spowodowane niskim poziomem potasu
Figure 2. The changes in ECG caused by the low level of potassium

splaszczenie załamka T i pojawienie się fali U. Na rycinie 2 przedstawiono zapis EKG u chorego z hipokaliemią.

Wpływ hipokaliemii na funkcję nerek jest obserwowany w postaci wielomoczu z defektem zagęszczania, w układzie nerwowym jako upośledzenie jego czynności (parestezje, nadpobudliwość nerwowa, apatia, zaburzenia koncentracji, senność) oraz dodatkowo może występować zasadowica metaboliczna [1].

Do najczęstszych przyczyn hipokaliemii należy stosowanie diuretyków pętlowych i tiazydowych oraz leków przeczyszczających [1, 4, 5]. Pozostałe zestawiono w tabeli II.

Leki powodujące zwiększoną utratę potasu zestawiono w tabeli III.

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia jest stanem przeciwny do hipokaliemii, jest równie niebezpieczna dla zdrowia i życia. Jej przebieg może być bezobjawowy lub objawiać się osłabieniem, a nawet porażeniem mięśni szkieletowych, zaburzeniami przewodnictwa nerwowego oraz bradykardią, doprowadzając do asystolii.

W EKG mogą pojawić się zmiany w postaci wydłużenia PQ, zaniku załamka P, poszerzenia zespołu QRS, a załamek T przybiera kształt namiotowaty (ryc. 3).

Hiperkaliemia może być spowodowana różnymi czynnikami. Należy pamiętać o tak zwanym pozornym nadmiarze potasu związanym z hemolizą, pozaustrojowym rozpadem leukocytów albo trombocytów. Zasadniczo do najważniejszych przyczyn hiperkaliemii należą:

Tabela II. Przyczyny hipokaliemii
Table II. The causes of hypokalaemia

Niedostateczna podaż potasu z pokarmami

- niedożywienie
- dieta uboga w potas
- niedostateczne uzupełnianie u osób z utratą potasu

Zwiększony napływ potasu do komórek

- proliferacja komórek (białaczki, wit. B₁₂ w anemii A-B)

Nadmierna utrata potasu przez przewód pokarmowy

- wymioty
- biegunki
- przetoki
- leki przeczyszczające

Nadmierna utrata potasu przez skórę

- pot
- rany
- oparzenia

Nadmierna utrata potasu przez nerki

- hiperaldosteronizm pierwotny
- hiperaldosteronizm wtórny (niewydolność serca, marskość wątroby, choroby nerek, nadciśnienie naczyniowo-nerkowe)
- hiperkortyzolizm (choroba i zespół Cushinga)
- hipomagnezemia

Tabela III. Leki powodujące hipokaliemię
Table III. Drugs causing hypokalaemia

Diuretyki pętlowe, tiazydowe i tiazydopodobne

Gliko- i mineralokortykosteroidy (aldosteron)

Beta 2-mimetyki

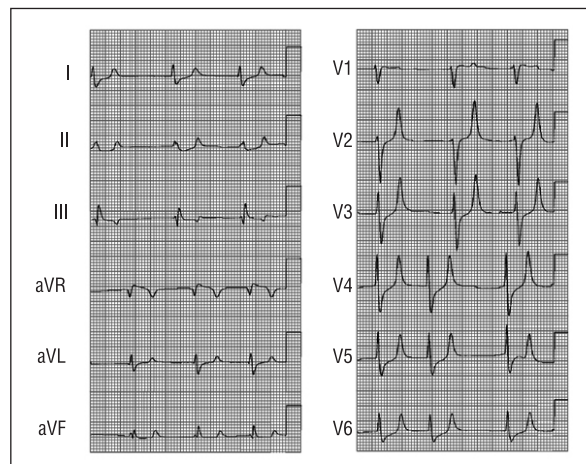
Amfoterycyna B

Cisplatyna, aminoglikozydy, sirolimus

Ziola chińskie, toluen, żywice wiążące potas

Leki przeczyszczające

Intensywna insulinoterapia



Rycina 3. Zmiany w EKG spowodowane wysokim poziomem potasu
Figure 3. The changes in ECG caused by the high level of potassium

Tabela IV. Leki powodujące hiperkaliemię
Table IV. Drugs inducing hyperkalaemia

Antagoniści aldosteronu
Inhibitory ACE i sartany
Beta-adrenolityki
NLPZ
Inhibitory steroidogenezy (ketokonazol, heparyna)
Takrolimus, cyklosporyna A
Glikozydy nasercowe

- nadmierna podaż potasu:
 - z pokarmami,
 - w przebiegu krwotoków do przewodu pokarmowego,
 - nadmierna suplementacja potasu;
- zmniejszenie wydalania potasu przez nerki:
 - ostra i przewlekła niewydolność nerek,
 - czynnościowe zaburzenia wydalania potasu (niedoczynność kory nadnerczy, hipoadsteronizm);
- zwiększonym wpływem potasu z komórek:
 - rozpad komórek,
 - kwasica.

Wśród przyczyn hiperkaliemii istotną rolę odgrywać mogą stosowane u chorych leki [5]. W tabeli IV zestawiono te, które zwiększają stężenie potasu w surowicy.

W przypadku chorób sercowo-naczyniowych klasycznym przykładem skojarzonego leczenia, które może prowadzić do utraty kontroli kaliemii w organizmie jest coraz częstsze stosowanie u pacjenta z nadciśnieniem leków blokujących układ renina–angiotensyna, diuretyków oszczędzających potas czy beta-adrenolityków w połączeniu z lekami z innych grup, na przykład niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Suplementacja potasu a nadciśnienie tętnicze

Na podstawie licznych badań wiadomo, że prawidłowe stężenie potasu wywiera ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Pierwsze doniesienia, w których wykazano, że zwiększona podaż potasu skutecznie redukuje ciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*) pochodzą już z lat 20. XX wieku [6–8]. W latach 80. i 90. ubiegłego wieku stwierdzono, że suplementacja potasu powoduje obniżenie BP u osób z nadciśnieniem tętniczym (NT), jak i osób z ciśnieniem prawidłowym [9, 11].

W latach 1991–2003 opublikowano metaanalizy obejmujące kilkadziesiąt badań, w których analizowano rolę podaży potasu u pacjentów z NT. Dały one jednoznaczny dowód, że doustna suplementacja potasu w dawce 60–120 mmol/dobę powoduje spadek skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) o 6,6 mm Hg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) o 3,4 mm Hg. Zaobserwowano również, że większe obniżenie BP uzyskuje się u pacjentów z NT niż u osób z ciśnieniem prawidłowym [11].

Wy tłumaczenie tego zjawiska można oprzeć na fizjologii, gdzie wzrost podaży potasu powoduje działanie natriuretyczne, zmniejsza aktywność układu współczulnego i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) [11]. W modelu zwierzęcym wykazano, że wzrost podaży potasu hamuje proliferację mięśni gładkich naczyń, agregację płytek, zmniejsza ryzyko zakrzepicy oraz ogranicza rozwój miażdżycy [12]. Ponadto suplementacja potasu zmniejsza wywołaną sodem insulinooporność.

Uważa się również, że niewłaściwy stosunek sodu do potasu wpływa na wzrost napięcia w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, czego wynikiem jest wzrost oporu naczyniowego i indukowanie nadciśnienia. W związku z tym przywrócenie odpowiednich proporcji przez podaż kationu potasowego może tłumaczyć działanie kardio- i naczynioprotekcyjne pierwiastka [13, 14].

Obserwacje epidemiologiczne wskazują na prostą zależność między nawykami żywieniowymi a NT, które jest niemalże nieobecne w społecznościach spożywających naturalne produkty ubogie w sól. W krajach uprzemysłowionych, gdzie podaż sodu *per capita* jest co najmniej 10 razy większa, NT występuje aż u 40% społeczeństwa. Duże badania populacyjne łączą to zjawisko z wysoką podażą sodu oraz niewielką potasu [13]. Uważa się, że stężenie sodu powinno się utrzymywać w dolnych granicach normy, natomiast potasu przeciwnie — w górnych, obniżając przy tym stężenie aldosteronu osoczowego tak bardzo, jak to możliwe [13].

Ciekawym badaniem było opublikowane w 2012 roku GEN SALT STUDY gdzie stwierdzono, że suplementacja potasu mogłaby pomóc obniżyć BP wśród osób obciążonych rodzinnie NT, lecz tylko ze strony matki [15]. Wśród ochotników stosowano 7-dniową dietę bogatosodową, a następnie 7-dniową bogatosodową wzbogaconą o potas. U osób obciążonych rodzinnie ze strony matki stwierdzono większy spadek BP zarówno w zakresie SBP, jak i DBP, w porównaniu z grupą osób, których matki nie chorowały z powodu NT [15]. Również amerykańskie

badanie NHANES udowodniło, że pacjentom z NT towarzyszy zazwyczaj zwiększone stężenie sodu oraz zmniejszone potasu [16].

Istnieją dowody naukowe, że zmiany w diecie mogą obniżyć BP, zapobiec rozwojowi NT oraz zredukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Zalecenia dietetyczne dotyczące obniżania BP to głównie: redukcja sodu, zwiększona podaż potasu, zmniejszenie spożycia alkoholu oraz stosowanie diety śródziemnomorskiej lub diety DASH [17]. W badaniu DASH autorzy starali się ocenić, jaki rodzaj diety wpływa korzystnie na wartości BP. Założenia diety DASH polegały na dostarczaniu większych ilości wapnia, magnezu, potasu oraz błonnika pokarmowego, a mniejszej tłuszczy, nasyconych kwasów tłuszczowych oraz sodu w porównaniu z typową „dieta zachodnią” [18]. Zastosowana w tym badaniu dieta powodowała redukcję BP porównywalną z monoterapią farmakologiczną. W grupie stosującej dietę o dużej zawartości potasu uzyskano obniżenie SBP o 5,5 mm Hg i DBP o około 3,0 mm Hg w porównaniu z grupą kontrolną. Należy jednak pamiętać, że wersja diety DASH zawierająca duże ilości potasu — 4,7 g (120 mmol) — była również dietą wysokokaloryczną zawierającą około 2100 kcal.

Metaanaliza Wheltona i wsp. oparta na 33 badaniach klinicznych z udziałem 2609 pacjentów wykazała, że doustna suplementacja potasu w dawce 60–120 mmol/dobę obniża wartość SBP i DBP, odpowiednio o 4,4 i 2,5 mm Hg u pacjentów z NT oraz o 1,8 i 1,0 mm Hg u osób bez NT [2, 19]. Publikacja z tego roku obejmująca metaanalizę 22 badań z interwencją (1606 osób) i 11 badań populacyjnych (127 tys. osób) wykazała w grupie osób dorosłych ze zwiększonym spożyciem potasu, w porównaniu z grupą kontrolną, obniżenie SBP i DBP u dorosłych chorych z NT, czego nie obserwowano u osób bez NT [4].

Również wyniki badania *Rotterdam Study*, przeprowadzonego z udziałem pacjentów w wieku powyżej 55 lat wykazały korzystny wpływ zwiększonego spożycia potasu na wartości BP w tej grupie wiekowej. Wzrost spożycia potasu o 1 g/dobę wiązał się ze spadkiem wartości SBP o 0,9 mm Hg ($p = 0,11$) oraz DBP o 0,8 mm Hg ($p = 0,01$) [20].

Podsumowując aspekt suplementacji potasu, należy podkreślić, że niskie stężenie tego jonu może odgrywać istotną niekorzystną rolę w patogenezie NT, dlatego też zaleca się zwiększone spożycie potasu w prewencji i leczeniu NT [12, 21]. Mechanizmy prowadzące do obniżenia BP, w których odgrywa rolę potas zebrano w tabeli V.

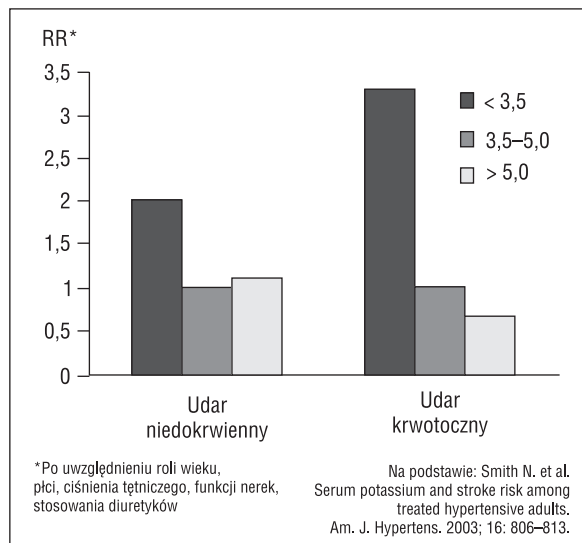
Tabela V. Hipotensyjne działanie potasu
Table V. Hypotensive effects of potassium

Zwiększenie natriurezy
Wzrost wrażliwości baroreceptorów tętniczych
Bezpośrednie rozszerzenie naczyń
Poprawa tolerancji glukozy
Hamowanie aktywności adrenergicznej
Hamowanie układu RAA
Większy efekt u osób na diecie wysokosodowej
Większy efekt u pacjentów z NT

Suplementacja potasu a ryzyko udaru mózgu

Obecnie mamy wiele dowodów na to, że wysokie stężenie potasu może zmniejszać ryzyko udarów mózgu. Obserwowany ochronny efekt potasu w dużej mierze wynika z jego hipotensyjnego działania, jest on jednak niezależnym od wartości BP czynnikiem redukującym ryzyko udarów [22–24]. Protekcyjne działanie potasu niezależne od BP tłumaczy się jego ochronnym wpływem na śródbłonek, zmniejszeniem produkcji wolnych rodników i proliferacji mięśni gładkich oraz zahamowaniem adhezji makrofagów do ściany naczyniowej [25]. Zwiększenie dziennego spożycia potasu o 10 mmol powoduje 40-procentową redukcję względną ryzyka zgonu z powodu udaru [23]. Wpływ potasu był niezależny od innych czynników, takich jak: spożycie wapnia, magnezu, alkoholu i kalorii, zawartości tłuszczy, białka oraz włókniaka w diecie [22, 26]. Ascherio i wsp. zaobserwowali odwrotną zależność między spożyciem potasu a wystąpieniem udaru mózgu u mężczyzn z NT. Autorzy wykazali, że zarówno spożycie suplementów potasu, jak i wzbogacenie diety w produkty zawierające duże ilości tego pierwiastka redukują ryzyko udaru, jednak brakuje badań, które dałyby odpowiedź na pytanie, jakie stężenie potasu w surowicy krwi optymalnie redukuje ryzyko udaru [22, 27, 28]. Zależność między stężeniem potasu w surowicy a ryzykiem udaru u chorych z NT przedstawiono na rycinie 4.

W jednej z metaanaliz oceniono wpływ ilości potasu w diecie na ryzyko incydentów mózgowych pacjentów przydzielonych do 3 grup: udaru niedokrwinnego, krwotocznego oraz krwotoku podpajęczynówkowego. Wyniki wskazują na obecność istotnego związku między zawartością potasu w diecie a ryzykiem udaru. Relacja ta ma charakter zbliżony do odwrotnie proporcjonalnej, a wzrost dziennej zawartości potasu w diecie o 1000 mg wiąże się



Rycina 4. Ryzyko udaru mózgu a stężenie potasu u chorych leczonych hipotensyjnie (badanie GHC)

Figure 4. The risk of stroke and the concentration of potassium in patients treated with hypotensive drugs (GHC test)

z 11-procentowym obniżeniem ryzyka udaru ogółem oraz udaru niedokrwiennego. Nie zaobserwowano związku między ilością potasu w spożywanych posiłkach a ryzykiem udaru krwotocznego i krwotoku podopajęczynówkowego. W najnowszej metaanalizie przeprowadzonej przez Nancy Aburto w 2013 oceniano wpływ diety o dużej zawartości potasu na wysokość BP oraz na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych. Była to metaanaliza 22 badań z interwencją (1606 osób) i 11 badań populacyjnych (127 tys. osób), z której najważniejszym wynikiem była redukcja ryzyka udaru mózgu aż o 24% w grupie osób ze zwiększonym spożyciem potasu [4]. Koreluje to z wcześniejszymi wynikami badania chorych leczonych z powodu NT, gdzie niska wartość stężenia potasu, mierzona rok przed udarem, korelowała z podwyższonym ryzykiem incydentu niedokrwiennego oraz udaru krwotocznego niezależnie od użycia diuretyku w porównaniu z grupą z prawidłowym stężeniem potasu [29].

Hipokaliemia spowodowana tiazydami a ryzyko sercowo-naczyniowe

Terapia hipotensyjna często oparta jest na lekach mających istotny wpływ na gospodarkę potasową. Do leków wywołujących hipokaliemię należą diuretyki pętlowe, tiazydowe i tiazydopodobne. Zwrócono uwagę, że mimo redukcji BP u 7% pacjentów pobierających chlortalidon w badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly* (SHEP) nastąpił wzrost

częstości udarów [30]. W badaniu tym wykazano, że u pacjentów leczonych tiazydami, u których stężenie potasu spadło poniżej 3,5 mmol/l nastąpił wzrost częstości udarów mózgu, zaś w badaniach *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) i *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) zwrócono uwagę na wzrost ryzyka zgonu zwłaszcza nagłej śmierci sercowej. Wzrost ryzyka w drugim z cytowanych badań był wprost proporcjonalny do wzrostu dawki hydrochlorotiazyd [31].

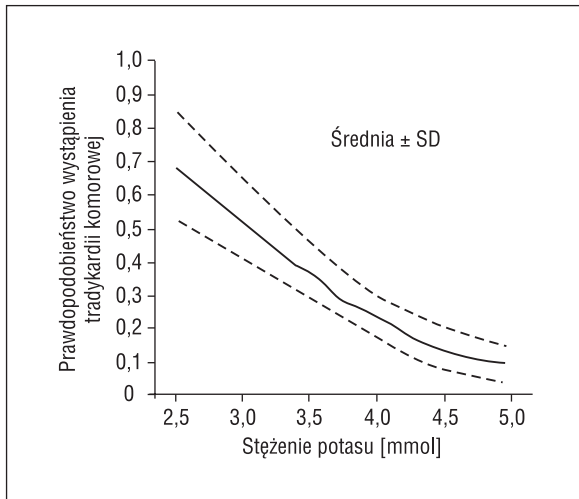
Podsumowując rolę potasu w zapobieganiu udarom, należy pamiętać, aby u pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne obniżające stężenie potasu regularnie kontrolować stężenie elektrolitów oraz zalecać suplementację potasu.

Hipokaliemia spowodowana tiazydami a ryzyko rozwoju cukrzycy

Wyniki licznych badań klinicznych wskazują, że działania niepożądane diuretyków tiazydowych, takie jak hipokaliemia i hiperurykemia mogą mieć niekorzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową (pogorszenie tolerancji glukozy i wzrost glikemii na czczo). Badania Zillich wskazują, że przy stosowaniu tiazydów należy kontrolować stężenie potasu i kwasu moczowego w surowicy krwi, bo może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego lub cukrzycy [32].

W badaniu *The Cooperative Health Research in the Region of Augsburg, survey number 4* (KORA F4 STUDY) wykazano, że niskie stężenie potasu w surowicy spowodowane przyjmowaniem diuretyków, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę. Analizując łącznie całą badaną grupę, nie stwierdzono związków między stężeniami potasu w surowicy a stanem przedcukrzycowym. Jednak u osób z NT i niskim stężeniem potasu stwierdzono istotną korelację ze stanem przedcukrzycowym, natomiast u osób z prawidłowym BP nie stwierdzono tych zależności. Można przypuszczać, że wpływ stężenia potasu w surowicy jest istotny tylko u osób z NT, u których występuje insulinoporność, leżąca u podłoża zarówno cukrzycy, jak i NT [33].

W kolejnym badaniu, w którym porównano stosowanie przez 4 tygodnie amiloridu i diuretyku tiazydowego stwierdzono, że amilorid nie miał istotnego wpływu na poziom glikemii. W przeciwieństwie do tego leku, tiazidy zaburzały gospodarkę węglowodanową, a hiperglikemia po podaniu tiazydów wyraźnie korelowała ze zmniejszeniem stężenia potasu w surowicy [34].



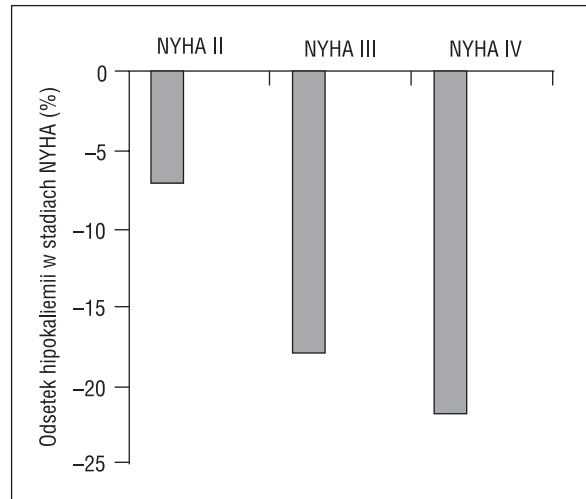
Rycina 5. Prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii komorowej w zależności od stężenia potasu (na podstawie: [5])

Figure 5. The probability of the occurrence of ventricular arrhythmia depending on the concentration of potassium (based on: [5])

Hipokaliemia a ryzyko komorowych zaburzeń rytmu

Hipokaliemia może być przyczyną nadkomorowych (wielogniskowy częstoskurcz przedsionkowy, migotanie przedsionków) oraz komorowych zaburzeń rytmu (przedwczesne pobudzenia dodatkowe, jednokształtne i wielokształtne częstoskurcze komorowe, migotanie komór), co w konsekwencji może doprowadzić do nagłej śmierci sercowej. Prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii komorowej w zależności od stężenia potasu przedstawiono na rycinie 5. W retrospektywnym badaniu z udziałem pacjentów, którzy przebyli zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego, wykazano, że hipokaliemia była jednym z czynników ryzyka arytmii przedsionkowej po zabiegu [35]. Hulting opisał odwrotną zależność między stężeniem potasu a wystąpieniem migotania komór [36]. W badanej populacji u pacjentów ze stężeniem potasu powyżej 4,6 mmol/l nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia arytmii komorowej. W innym doniesieniu zauważono także odwrotną liniową zależność między stężeniem potasu a ryzykiem komorowych zaburzeń rytmu serca u chorych z ostrym zawałem serca [37] (ryc. 5).

W trakcie zawału serca dochodzi do przewagi sympatycznej części układu autonomicznego, wysokiego stężenia katecholamin i zmniejszenia stężenia potasu, co może prowadzić do groźnych arytmii komorowych. Wysokie, prawidłowe stężenie potasu zabezpiecza przed nagłym zatrzymaniem krążenia w mechanizmie migotania komór.



Rycina 6. Odsetek pacjentów z hipokaliemią w zależności od stopnia niewydolności serca

Figure 6. The percentage of patients with hypokalaemia depending on the extent of congestive heart failure

Wydaje się, że stosowanie beta-adrenolityków i inhibitorów ACE w okresie okołozawałowym ma korzystne działanie zmniejszające ryzyko hipokaliemii [37–39]. Ocenia się, że obniżenie stężenia potasu w surowicy o 1 mmol/l w trakcie stosowania diuretyków powoduje wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu o 28% [30]. Wyniki powyższych badań sugerują, że w ostrym zawałe serca powinno się utrzymywać stężenie potasu w granicach 4,5–5,5 mmol/l [31, 40].

Obniżenie stężenia potasu zwiększa ryzyko zatrucia digoksyną, z powodu zmniejszenia jej wydalania nerkowego i zwiększenia wiązania się leku z kardiomiocytom. Może to powodować wystąpienie komorowych oraz nadkomorowych zaburzeń rytmu, a także nagłej śmierci sercowej. W grupie pacjentów leczonych naporstnicą należy kontrolować stężenie potasu oraz utrzymywać jego stężenie powyżej 4 mmol/l.

Hipokaliemia a niewydolność serca

Niewydolność serca zwiększa aktywność układu współczulnego oraz układu RAA, co w konsekwencji prowadzi do spadku stężenia potasu.

W badaniach retrospektywnych stwierdzono, że hipokaliemia u pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA I–III jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, którego bezpośrednią przyczyną są zaburzenia rytmu serca (ryc. 6) [41–44]. Wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca leczonych diuretykami tiazydowymi i pętlowy-

mi wzrasta śmiertelność całkowita oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych [45].

W badaniu *Randomized ALdactone Evaluation Study* (RALES), u pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA III i IV, leczonych dotychczas inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz diuretykami pętlowymi wykazano korzystny wpływ dodania małych dawek spironolaktonu (25 mg/d.). W omawianym badaniu śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych zmniejszyła się o 27%, co wiązano nie tylko z poprawą wydolności mięśnia sercowego, lecz także ze zmniejszeniem liczby nagłych zgonów.

Kolejne analizy ujawniły, że w tej grupie chorych istnieje także duże ryzyko hiperkaliemii. Jednocześnie stosowanie inhibitorów ACE lub sartanu z antagonistą aldosteronu spowodowało 4-krotny wzrost częstości hospitalizacji z powodu hiperkaliemii oraz 7-krotne zwiększenie śmiertelności. Powyższe dane sugerują, że stężenie potasu w surowicy krwi u pacjentów z niewydolnością serca powinno być restrykcyjnie kontrolowane i utrzymywane w granicach 4,5–5,5 mmol/l [31, 40]. Bardzo ważna jest też kontrola czynności nerek i stężenia potasu po rozpoczęciu stosowania inhibitorów ACE. Badanie powinno być wykonane wyjściowo oraz po każdym zwiększeniu dawki, jak również 1, 3, 6 miesiącach po osiągnięciu dawki podtrzymującej. Jeżeli w kontrolnym badaniu obserwuje się wzrost stężenia potasu powyżej 5,5 mmol/l, należy zmniejszyć dawkę inhibitora ACE o połowę, natomiast podwyższenie stężenia potasu powyżej 6,0 mmol/l nakazuje odstawienie inhibitora ACE lub sartanu. Bezwzględnym przeciwwskazaniem do włączenia inhibitora ACE jest stężenie potasu powyżej 5,5 mmol/l, a kreatyniny powyżej 265 mcml/l.

Pozahipotensyjne działania potasu

Zwiększenie dziennego spożycia potasu zawartego w owocach i warzywach pomaga zmniejszyć wydalanie wapnia z moczem, a tym samym może mieć pozytywny wpływ na tkankę kostną. Wyniki randomizowanych krótkoterminowych badań klinicznych potwierdzają zmniejszenie markerów resorpcji kości u osób, które przyjmowały wodorowęglan i cytrynian potasu lub spożywały duże ilości potasu w diecie. W dłuższej perspektywie zwiększona podaż potasu może mieć bardzo korzystny wpływ na masę kostną i zmniejszenie ryzyka zachorowania na osteoporozę. Istnieje również coraz więcej dowodów na korzystny wpływ potasu na czynność mięśni, potencjalne zapobieganie upadkom i ogólny stan zdrowia. Wykazano także, że zwiększanie dawek potasu zmniejsza ryzyko powstawania kamieni nerkowych. Co ciekawe, badania na szczurach z NT dowiodły, że wysokie spożycie potasu zapobiega uszkodzeniu kłębuszków i kanalików nerkowych niezależnie od BP. Obecnie u ludzi nie ma bezpośredniego dowodu na to, że wzrost podaży potasu zapobiega powstawaniu zmian w tętniczkach i cewkach nerkowych, które występują zwłaszcza w chorobach nerek i NT [46].

Źródła potasu w organizmie

Dobowe zapotrzebowanie na potas (40–100 mmol) powinno przede wszystkim być uzupełnione odpowiednią dietą bogatą w ten pierwiastek. Do pokarmów bogatych w potas zalicza się: suszone owoce, zwłaszcza figi, orzechy, awokado, kasze, płatki zbożowe, otręby oraz warzywa (szpinak, pomidory, brokuły, fasolę sałata lodowa, buraki, marchew, kalafior, ziemniaki) i owoce (banany, kiwi, pomarańcze, mango).

Tabela VI. Zawartość potasu w wybranych produktach

Table VI. The content of potassium in some products

> 1000 mg/100g	500–1000 mg/100 g	250–500 mg/100 g
Suszone figi	Suszone rodzynki	Smaczliwka, awokado
Melasa	Ciemna czekolada	Słodkie ziemniaki
Suszone morele	Migdały	Mięso z indyka
Fasola i groch	Daktyle	Brukselka
	Łosoś	Banany
	Orzechy	Pomidory, ogórki, dynie
	Biała fasola	Papaja
	Zielone warzywa	
	Ziemniaki w mundurkach	
	Dorsz	

Tabela VII. Zalecenia towarzystw naukowych dotyczące suplementacji potasu
Table VII. The recommendations of scientific societies that refer to potassium supplementation

Zalecenia EDH/ESC 2007
Pacjentom, którzy mają stosować dietę o ograniczonej zawartości soli, należy zalecać spożywanie więcej posiłków przygotowanych bezpośrednio z naturalnych składników zawierających więcej potasu „Pacjentom z nadciśnieniem tętniczym należy zalecać większe spożycie owoców i warzyw (4–5 porcji lub 300 g warzyw dziennie)”
Zalecenia PTNT 2011
„Zwiększenie spożycia warzyw i innych pokarmów pochodzenia roślinnego, bogatych w potas, np. pomidory (4–5 porcji lub 300g/d)”
Zalecenia AHA 2006
„It is reasonable to set the recommended potassium intake level as 4.7 g/d (120 mmol/d) . This level of intake corresponds to the average total potassium intake in clinical trials, the highest dose in the one available dose-response trial, and the potassium content of the DASH diet in take”
Zalecenia ESH/ESC 2013
Spożycie owoców i warzyw powinno wynosić 300–400 g dziennie, dieta DASH

Głównym źródłem potasu w diecie Polaków są ziemniaki, które stanowią 25% dziennego spożycia potasu. Należy pamiętać, że produkty zawierające duże ilości potasu są wysokokaloryczne [1]. Zawartość potasu w wybranych produktach zestawiono w tabeli VI.

Wytyczne dotyczące spożycia i suplementacji potasu

Wytyczne dotyczące spożycia potasu mają na celu obniżenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, BP, zmniejszenie zapadalności na chorobę niedokrwinną serca i udar mózgu u dorosłych oraz profilaktykę choroby nadciśnieniowej u dzieci [2]. Zalecenia dotyczące spożycia potasu nierozłącznie stosowane są z zaleceniami na temat spożycia sodu i innych składników odżywczych.

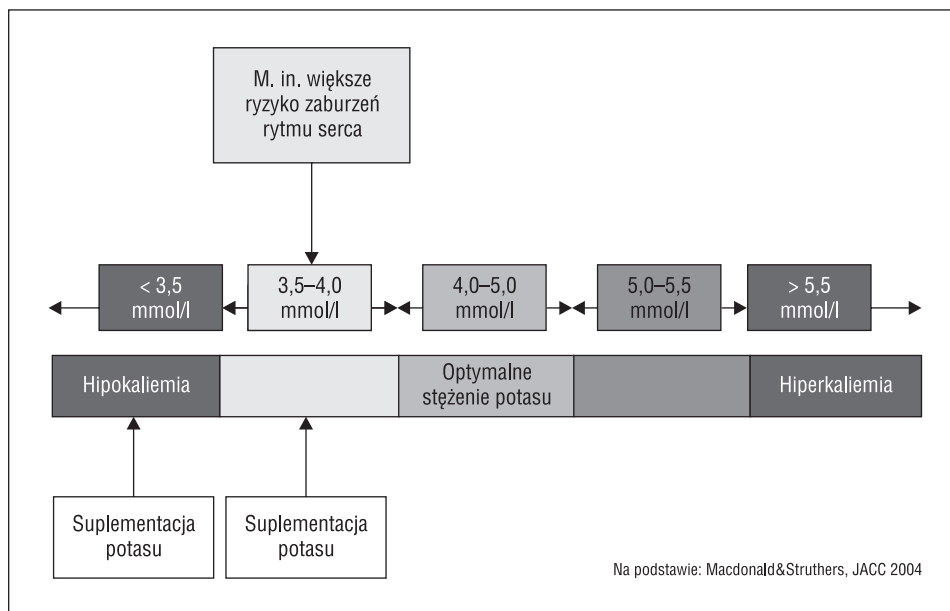
Na podstawie najnowszych doniesień, World Health Organization wydała, po raz pierwszy w historii, zalecenie spożywania w pokarmach u dorosłych przynajmniej 90 mmol potasu dziennie. Zalecenia te dotyczą osób z prawidłową czynnością nerek. Zwiększenie spożycia potasu pochodzącego z żywności jest bezpieczne w populacji osób nieobciążonych niewydolnością nerek, ponieważ zdrowy organizm jest w stanie skutecznie dostosować wydalanie potasu do swoich potrzeb. Nie ma doniesień o toksyczności potasu pochodzącego z konsumpcji żywności.

Wytyczne *European Society of Cardiology* dotyczące suplementacji potasu u pacjentów z NT zalecają spożycie około 300–400 g owoców i warzyw oraz rekomendują dietę DASH. Wytyczne amerykańskie z 2006 roku są bardziej precyzyjne i zalecają spożycie 4,7 g/dobę (120 mmol/d) potasu, opierając się także na danych z badania DASH [47, 48]. Zestawienie wyżej wymienionych wytycznych przedstawiono w tabeli VII.

Pacjenci leczeni lekami obniżającymi stężenie potasu powinni podlegać regularnej kontroli gospodarki elektrolitowej oraz powinni suplementować potas. Zalecaną formą uzupełniania potasu są doustne preparaty chlorku potasu. Pacjenci powinni przyjmować codziennie 20 mEq potasu, a jeśli występuje hipokaliemia zalecana dawka powinna być zwiększona do 40–100 mEq. Pacjenci leczeni diuretykami oszczędzającymi potas i/lub inhibitorami ACE nie wymagają takiej suplementacji. W NT stężenie potasu w surowicy krwi nie może być niższe niż 4,0 mmol/l, a najlepiej gdy mieści się w granicach 4,0–5,0 mmol/l [27]. Schemat decyzyjny przedstawiono na rycinie 7.

U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi zasadne jest kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi co 6 miesięcy, jednak u chorych z tendencją do hipokaliemii to badanie powinno być wykonywane co 2 miesiące. Pomiar stężenia potasu powinien być wykonywany także po każdej zmianie leków wpływających na gospodarkę potasową.

Każdy przypadek hipokaliemii należy traktować jako stan zagrożenia życia chorego. Aktualnie nie ma pewnych predyktorów biochemicznych, elektrokardiograficznych oraz klinicznych, które pozwalałyby przewidzieć wystąpienie zaburzeń rytmu serca (zwłaszcza po wysiłku, dużej dawce leku moczopędnego lub sympatykomimetycznego). W związku z tym u pacjenta z hipokaliemią należy dążyć do wyrównania niedoborów potasu, a następnie diagnozować przyczynę hipokaliemii. U pacjentów z hipokaliemią i zasadniczą podaje się chlorek potasowy. W przypadku hipokaliemii z towarzyszącą kwasicią metaboliczną podaje się węglan potasu lub sól potasową kwasów organicznych. Jedynie w przypadku pacjentów z niewydolnością serca lub NT opornym preferowane jest stosowanie antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego blokujących wydzielanie potasu przez cewki nerkowe (spironolakton, eplerenon).



Rycina 7. Proponowany algorytm suplementacji potasu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jego powikłaniami sercowo-naczyniowymi (zmodyfikowano według [40])

Figure 7. A proposed algorithm of potassium supplementation for patients with hypertension and its cardiovascular complications

Tabela VIII. Zawartość chlorku potasu i jonów potasu w przykładowych preparatach

Table VIII. The content of chloride potassium and ion of potassium in some specimens

	Chlorek potasu KCl [mg]	Chlorek potasu KCl [mmol]	Jony potasu K ⁺ [mg]	Jony potasu K ⁺ [mmol]
Kaldyum	600	8	315	8
Kalipoz prolongatum	750	10	391	10
Potazek	610	8	320	8
Katelin	610	8	320	8

1 mmol KCl = 1 mEq KCl; 1 mmol K⁺ = 1 mEq K⁺

Rutynowa suplementacja potasu jest przeciwwskazana u osób z hiperkaliemią, niewydolnością kory nadnerczy, przewlekłą chorobą nerek w stadium 5 (GFR < 15 ml/min lub dializoterapia), hipowolemią z hiponatremią, podczas stosowania antagonistów receptora mineralokortykosteroidowych oraz u osób z hiperaldosteronizmem hiporeninowym.

Aktualnie można korzystać z wielu postaci preparatów potasu:

- tabletki o kontrolowanym uwalnianiu w otoczce żelatynowej;
- mikrokapsułki o kontrolowanym uwalnianiu w otoczce żelatynowej;
- syropy;
- tabletki musujące;
- tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Suplementacja potasu może się wiązać z pewnymi powikłaniami. Preparaty doustne mogą powodować zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudno-

ści, wymioty, biegunki, owrzodzenia żołądkowo-jelitowe). Dożylne podawanie potasu może spowodować zapalenie żył. Przyjmowanie preparatów w postaci tabletek zwiększa ryzyko owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Preparaty potasu podawane w postaci mikrokapsulek wykazują pod tym względem działanie ochronne.

Przykłady preparatów potasu wprowadzonych do obrotu w Polsce przedstawiono w tabeli VIII.

Uwzględniając wartość dobowego spożycia potasu, w populacji polskiej w odniesieniu do najnowszych zaleceń, wielkość suplementacji w diecie można oszacować na około 1g potasu na dobę u osób bez hipokaliemii. Dostępne na rynku preparaty zarejestrowane jako leki, jak również preparaty zarejestrowane jako suplementy diety zawierają 100–750 mg chlorku potasu, co odpowiada odpowiednio 52–391 mg jonów potasu w jednej tabletkce/kapsułce. Wybierając preparat, należy kierować się zawartością potasu, by ograniczyć liczbę zalecanych tabletek/kapsulek oraz pre-

ferencją co do formulacji preparatu. Nie ma natomiast znaczenia, czy preparat jest zarejestrowany jako lek, czy suplement diety — dostępny bez recepty, ponieważ skuteczność obu jest podobna. Preparaty potasu będące suplementami diety stanowią ułatwienie dostępności dla pacjentów i w przypadku prawidłowej funkcji nerek nie stwarzają ryzyka przedawkowania potasu. Natomiast w przypadku preparatów potasu zarejestrowanych jako leki istnieje większa pewność kontroli nad terapią przez lekarza, szczególnie w wypadkach hipokaliemii wymagającej stosowania dużych dawek potasu (odpowiednio ≥ 3000 mg KCl). Takie preparaty powinny być zalecane między innymi u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów w starszym wieku z dysfunkcją nerek.

Streszczenie

Zwiększona częstość występowania nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego w społeczeństwach uprzemysłowionych jest związana ze współczesną bogato-sodową i ubogo-potasową dietą. Potas jest głównym kationem wewnątrzkomórkowym ustroju, który jest zaangażowany w tworzenie potencjału spoczynkowego i czynnościowego komórek nerwowych oraz utrzymanie równowagi wodnej i kwasowo-zasadowej. Zdolność nerek do zatrzymywania potasu jest niewielka, co jest przyczyną hipokaliemii u osób spożywających małe ilości tego pierwiastka. Stany niedoboru potasu występują częściej niż jego nadmiar. Częstość występowania hipokaliemii jest zróżnicowana i waha się od 14% do 20% w zależności od badanej populacji. Pacjenci z takimi schorzeniami, jak: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, cukrzyca, niewydolność nerek oraz zagrożeni udarem mózgu wymagają szczególnej uwagi i obserwacji w celu zapobiegania hipokaliemii. Zaburzenia równowagi w gospodarce potasowej prowadzą do groźnych dla życia powikłań. Hipokaliemia może być przyczyną zaburzeń rytmu serca, w konsekwencji doprowadzając do migotania komór. Natomiast hiperkaliemia prowadzi do zaburzeń przewodzenia, bradykardii, a nawet asystolii. Wyniki licznych badań wykazują ochronny wpływ prawidłowego stężenia potasu na choroby układu sercowo-naczyniowego, tym samym zmniejszający ryzyko zgonu. Jednym z głównych sposobów prewencji i dobrej kontroli zaburzeń gospodarki potasowej jest zmiana stylu życia, a przede wszystkim stosowanie odpowiedniej diety.

U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi zasadne jest kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Zalecane dobowe spożycie potasu powinno być w pierwszym rzędzie osiągnięte za pomocą odpowiedniej diety. U pacjentów otrzymujących leki moczowe,

których stosowanie prowadzi do hipokaliemii, wskazane jest stosowanie suplementacji potasu.

słowa kluczowe: potas, hipokaliemia, hiperkaliemia, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 5, strony: 393–404

Piśmiennictwo

1. Korzeniowska K., Cieślewicz A., Jablecka A. Zaburzenia gospodarki potasowej (część I). *Farmacja Współczesna* 2011; 4: 66–72.
2. Uruski P., Tykarski A. Znaczenie i zasady kontroli gospodarki potasowej w chorobach sercowo-naczyniowych. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3: 49–60.
3. Adamczak M., Piecha G., Kuczera P., Więcek A. Znaczenie patogenetyczne endogennych steroidów kardiogenicznych w nadciśnieniu tętniczym. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 71–76.
4. Kokot F. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008; 118: 7–8.
5. Castro H., Raji L. Potassium in hypertension and cardiovascular disease. *Semin. Nephrol.* 2013; 33: 277–289.
6. Clark W.L.T., Addison H.G. Calcium and potassium chlorides in the treatment of arterial hypertension. *Can. Med. Assoc. J.* 1925; 15: 913–915.
7. Addison W.L. The use of sodium chloride, potassium chloride, sodium bromide, and potassium bromide in cases of arterial hypertension which are amenable to potassium chloride. *Can. Med. Assoc. J.* 1928; 18: 281–285.
8. Blaney L.F., Geiger A.J., Ernst R.G. Potassium thiocyanate in the treatment of hypertension. *Yale J. Biol. Med.* 1941; 13: 493–508.
9. Khaw K.T., Thom S. Randomised double-blind cross-over trial of potassium on blood-pressure in normal subjects. *Lancet* 1982; 2: 1127–1129.
10. MacGregor G.A., Smith S.J., Markandu N.D., Banks R.A., Sagnella G.A. Moderate potassium supplementation in essential hypertension. *Lancet* 1982; 2: 567–570.
11. Geleijnse J.M., Kok F.J., Grobbee D.E. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 471–480.
12. Ando K., Matsui H., Fujita M., Fujita T. Protective effect of dietary potassium against cardiovascular damage in salt-sensitive hypertension: possible role of its antioxidant action. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010; 8: 59–63.
13. Büssemer E., Hillebrand U., Hausberg M., Pavenstädt H., Oberleithner H. Pathogenesis of hypertension: interactions among sodium, potassium, and aldosterone. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 1111–1120.
14. Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C., Thornburg K., Barker D.J. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009; 40: 1176–1180.
15. Kelly T.N., Gu D., Rao D.C. i wsp. Maternal history of hypertension and blood pressure response to potassium intake. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 176: 55–64.
16. Zhang Z., Cogswell M.E., Gillespie C. i wsp. Association between usual sodium and potassium intake and blood pressure and hypertension among U.S. Adults: NHANES 2005–2010. *PLoS One.* 2013; 8: DOI: 10.1371/journal.pone.0075289.

17. Bazzano L.A., Green T., Harrison T.N., Reynolds K. Dietary approaches to prevent hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013 [Epub ahead of print].
18. Eilat-Adar S., Tali S., Chaim Y., Yaakov H. Nutritional Recommendations for Cardiovascular Disease Prevention. *Nutrients* 2013; 5: 3646–3683.
19. Whelton P.K., He J., Cutler J.A., Brancati F.L., Appel L.J. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624–1632.
20. Hofman A., van Duijn C., Franco O., Ikram M., Janssen H. The Rotterdam Study: 2012 Objectives and design update. *Eur. J. Epidemiol.* 2011; 26: 657–686.
21. Aburto N.J., Hanson S., Gutierrez H., Hooper L., Elliott P. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 3: 1378.
22. Ascherio A., Rimm E.B., Hernán M.A., Giovannucci E.L., Kawachi I. Intake of potassium, magnesium, calcium and fiber and risk of stroke among US Men. *Circulation* 1998; 98: 1198–1204.
23. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 235–240.
24. Gillman M.W., Cupples L.A., Gagnon D., Posner B.M., Ellison R.C. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 273: 1113–1117.
25. Young D.B., Lin H., McCabe R.D. Potassium cardiovascular protective mechanisms. *Am. J. Physiol.* 1995; 268 (4 Pt 2): R825–837.
26. Schulman M., Narins R.G. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 4E–9E.
27. Cohn J.N., Kowey P.R., Whelton P.K., Prisant L.M. New guidelines for potassium replacement in clinical in Clinical Practice. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2429–2436.
28. Lin P.H., Yancy W.S. Jr., Pollak K.I. i wsp. The influence of a physician and patient intervention program on dietary intake. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2013; 113: 1465–1475.
29. Smith N.L., Lemaitre R.N., Heckbert S.R., Kaplan R.C., Tirschwell D.L. Serum potassium and stroke risk among treated hypertensive adults. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 806–813.
30. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M., Somes G.W., Cushman W.C., Applegate W.B. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension.* 2000; 35: 1025–1030.
31. Cohen J.D., Neaton J.D., Prineas R.J., Daniels K.A. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 548–554.
32. Zillich A.J., Garg J., Basu S., Bakris G.L., Carter B.L. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219–224.
33. Meisinger C., Stöckl D., Rückert I.M. i wsp. Serum potassium is associated with prediabetes and newly diagnosed diabetes in hypertensive adults from the general population: the KORA F4-study. *Diabetologia* 2013; 56: 484–491.
34. Stears A.J., Woods S.H., Watts M.M. i wsp. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012; 59: 934–942.
35. Chew J.T., Ong K.K. Atrial arrhythmias post coronary bypass grafting. *Singapore Med. J.* 1993; 34: 430–434.
36. Hulting J. In-hospital ventricular fibrillation and its relation to serum potassium. *Acta Med. Scand.* 1981; 647: 109–116.
37. Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 7: 204–209.
38. Mikhailidis D.P., Dandona P., Baron D.N. Effect of timolol on changes in serum potassium concentration during acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1986; 55: 113.
39. Investigators The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
40. Macdonald J.E., Struthers A.D. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 155–161.
41. Cleland J.G., Dargie H.J., Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br. Heart J.* 1987; 58: 572–582.
42. Packer M., Gottlieb S.S., Blum M.A. Immediate and long-term pathophysiologic mechanisms underlying the genesis of sudden cardiac death in patients with congestive heart failure. *Am. J. Med.* 1987; 82: 4–10.
43. Johnson C.J., Peterson D.R., Smith E.K. Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32: 967–970.
44. Nolan J., Batin P.D., Andrews R., Lindsay S.J., Brooksby P. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98: 1510–1516.
45. Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E., Shen Y.L., Domanski M.J. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311–1315.
46. Lanham-New S.A., Lambert H. Potassium. *Adv. Nutr.* 2012; 3: 820–821.
47. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
48. Appel L.J., Brands M.W., Daniels S.R., Karanja N., Elmer P.J. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47: 296–308.