

Sindrome iponatriemica

C. Urso, G. Caimi

Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica. Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Palermo, Italia

Riassunto

Il sodio, il più rappresentativo osmolita del liquido extracellulare, è al centro dei diversi meccanismi omeostatici che regolano l'equilibrio idro-elettrolitico. L'iponatriemia è un frequente squilibrio elettrolitico determinato da un effettivo deficit di sodio o da emodiluzione per eccesso di liquidi nel comparto extracellulare. La sintomatologia clinica si correla con l'acuzie e la rapidità con cui essa si instaura. I sintomi sono prevalentemente neurologici e neuromuscolari (cefalea, confusione, stupor, crisi convulsive, coma) attribuibili all'edema delle cellule cerebrali. L'iponatriemia da deficit di sodio è causata da perdite renali (nefropatie, diuretici, deficit degli ormoni mineralcorticoidi) e/o extrarenali (vomito, diarrea, ustioni). L'iponatriemia da eccesso di acqua sembra essere la più comune ed è attribuibile a patologie edemigene (cirrosi epatica scompensata, sindrome nefrosica, scompenso cardiaco), all'infusione impropria di soluzioni glucosate al 5%, alla somministrazione di farmaci in grado di stimolare la secrezione di ADH (AVP). Recentemente è stato evidenziato il ruolo dell'infiammazione e in particolare dell'IL-6 nel rilascio non osmotico di ADH; l'iponatriemia è considerata, tra l'altro, *marker* di infiammazione. L'iponatriemia acuta (<48 h) e severa (<125 mEq/L) è una emergenza medica che necessita di una pronta correzione. I pazienti con iponatriemia cronica hanno un rischio maggiore di sviluppare sindrome da demielinizzazione osmotica se la correzione avviene rapidamente. In associazione alla terapia convenzionale, una nuova classe di farmaci, antagonisti dei recettori della vasopressina (AVP-R antagonisti), sarebbe in grado di aumentare l'escrezione di acqua libera da elettroliti incrementando la concentrazione sierica di sodio. *Clin Ter 2012; 163(1):e29-39*

Parole chiave: AVP, AVP-R antagonisti, demielinizzazione, iponatriemia, IL-6

Introduzione

L'iponatriemia è uno squilibrio elettrolitico caratterizzato da concentrazioni di sodio plasmatico <135 mEq/L nell'adulto e <130 mEq/L nel bambino. È il più comune squilibrio riscontrato nei pazienti ospedalizzati con una incidenza pari al 15-22% per valori di sodio plasmatico inferiori

Abstract

Hyponatremic syndrome

Sodium, the most important extracellular fluid electrolyte, is the focus of several homeostatic mechanisms that regulate fluid and electrolyte balance. Hyponatremia is a common electrolyte abnormality caused by an actual sodium deficiency or extracellular compartment fluid excess. Clinical symptoms are related with acuity and speed with which this abnormality is established. The symptoms are mainly neurological and neuromuscular disorders (headache, confusion, stupor, seizures, coma) due to brain cells edema. Hyponatremia due to sodium deficiency is caused by sodium loss from kidney (nephritis, diuretics, mineralocorticoid deficiency) and / or extrarenal (vomiting, diarrhea, burns). Hyponatremia due to water excess seems to be the most common and it is attributable to cirrhosis, nephrotic syndrome, heart failure, infusion 5% glucose solutions and drugs that stimulate ADH secretion. It was recently highlighted the role of inflammation and IL-6 in the non-osmotic ADH release. Hyponatremia is considered also marker of phlogosis. Acute (<48 h) and severe (<125 mEq/L) hyponatremia is a medical emergency that requires prompt correction. Patients with chronic hyponatremia have a high risk of osmotic demyelination syndrome if rapid correction of the plasmatic sodium occurs. In combination with conventional therapy, a new class of drugs, vasopressin receptors antagonists (AVP-R antagonists) would be able to increase the excretion of electrolyte-free water and the serum sodium concentration. *Clin Ter 2012; 163(1):e29-39*

Key words: AVP (arginine vasopressin), AVP-receptor antagonist, demyelination, hyponatremia, interleukin-6

a 135 mEq/L e allo 1-4% per valori <130 mEq/L (1, 2). L'iponatriemia si associa ad un incremento della mortalità e della morbilità (3); elementi prognostici sfavorevoli sono l'insorgenza acuta e l'età avanzata. Il sodio contribuisce in modo determinante al mantenimento dell'equilibrio idro-elettrolitico. L'apporto fisiologico di sodio corrisponde a circa 130-260 mEq/die (2-4 mEq pro Kg di peso corporeo)

e viene assicurato da un introito giornaliero di sale da cucina variante dai 3 g ai 6 g al dì (un grammo di sale corrisponde a circa 43 mEq).

In un uomo normale dal peso corporeo di 70 Kg, l'acqua ne rappresenta il 60% (42 litri), distribuita per il 40% nel comparto intracellulare (LIC, 28 litri) e per il 20% nel comparto extracellulare (LEC, 14 litri). Di questo 20% solo il 5% è rappresentato dal plasma (3,5 litri) e il rimanente 15% dall'interstizio (10,5 litri). Il LEC è caratterizzato da una prevalenza di sodio (140 mEq/l), cloro (105 mEq/l), bicarbonati (24 mEq/l) e glucosio, mentre nel LIC è nettamente predominante il potassio (140 mEq/l), insieme ai fosfati (75 mEq/l), al magnesio (58 mEq/l) e alle proteine (40 mEq/l). Da questa particolare distribuzione elettrolitica nasce l'aforisma che "le cellule contengono acqua dolce e sono immerse in un mare di acqua salata". In questo sistema l'acqua passa dal compartimento intracellulare a quello extracellulare in base alle variazioni della pressione osmotica (4). L'osmosi è il movimento di un solvente (acqua) attraverso una membrana semipermeabile, da una soluzione meno concentrata ad una più concentrata. La pressione necessaria ad impedire il fenomeno dell'osmosi viene definita *pressione osmotica*. L'attività osmotica di una soluzione è quindi legata alla capacità di un soluto disciolto in essa di stimolare il movimento di solvente attraverso una membrana semipermeabile; è correlata al numero di particelle in essa presenti, indipendentemente dalla loro massa o dalla loro carica. Si definisce **osmolarità** la concentrazione di particelle osmoticamente attive in un litro di soluzione (Osm/L). Il 6-7% del volume plasmatico è occupato da sostanze proteiche e lipidiche che non entrano in soluzione. Per ogni litro di soluzione, l'acqua ne rappresenterà soltanto 940 ml e pertanto la concentrazione di particelle osmoticamente attive in un litro di plasma sarà quella contenuta nei 940 ml di acqua ma riferita ad un volume di 1000 ml (285 mOsm/L). L'**osmolalità** indica, invece, la concentrazione di particelle osmoticamente attive in un chilo di acqua (Osm/Kg); verranno calcolate, quindi, le particelle presenti in 1000 ml d'acqua (1 Kg) e non in 940 ml. La quantità di particelle osmoticamente attive sarà pertanto appena superiore rispetto all'osmolarità (300 mOsm/Kg). L'osmolalità totale si riferisce alla concentrazione dei soluti nel LEC mentre l'osmolalità effettiva o tonicità indica la capacità dei soluti (conseguente alla diversa capacità di diffusione attraverso le membrane) di creare una forza osmotica. Il sodio per azione della pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ non entra nel comparto cellulare e rimanendo nel LEC esercita una particolare influenza sui movimenti di acqua tra LIC e LEC. Il sodio è responsabile quindi della tonicità dei fluidi extracellulari mentre il potassio mantiene la tonicità dell'ambiente intracellulare. Si definiscono *isotoniche* le soluzioni che hanno la stessa tonicità del plasma. La soluzione di NaCl 0,9% comunemente utilizzata è iperosmolare in quanto contiene 154 mmol di Na^+ e 154 di Cl^- per una osmolarità totale di 308 mOsm/Kg. Poiché il NaCl si discioglie al 90% si avrà una osmolalità effettiva di 285 mOsm/Kg. In conclusione la soluzione NaCl 0,9% è iperosmolare ma isotonica. Le soluzioni ipotoniche e ipertoniche hanno una osmolarità effettiva rispettivamente inferiore e superiore a quella plasmatica.

L'osmolalità viene calcolata con la seguente formula:

$$2 \times [\text{Na}^+] + \text{glicemia}/18 + \text{BUN}/2,8$$

Essa viene, inoltre, misurata mediante la valutazione del *delta crioscopico* della soluzione indotta dal soluto (5). L'osmolalità del LEC, determinata per il 95% dal Na^+ , regola il volume di acqua nel LIC e di conseguenza il volume e la funzionalità cellulare. Da ciò si deduce l'importanza del mantenimento di una concentrazione di sodio nel *range* della norma.

A tale riguardo esistono diversi sistemi di controllo e di regolazione. Normalmente l'eliminazione del sodio introdotto con la dieta avviene prevalentemente per via renale (100-250 mEq/die); l'eliminazione extrarenale (feci, sudore, etc.) non supera i 20-25 mEq/die. Il rene, grazie al sistema di concentrazione cortico-midollare e alla branca ascendente dell'ansa di Henle, modula il riassorbimento di sodio e acqua in relazione alle reciproche concentrazioni plasmatiche. Il sodio glomerulare filtrato viene riassorbito nei tubuli escretori, per l'80-82% nel loro tratto prossimale e per il restante 18-20% nel tratto distale. La branca ascendente dell'ansa di Henle è strettamente impermeabile all'acqua e questo meccanismo serve a separarla dagli elettroliti producendo "acqua libera", la quale proseguirà verso il tubulo distale e il dotto collettore. A questo livello la maggiore o minore quantità di ADH o vasopressina (AVP) determinerà rispettivamente una clearance dell'acqua libera negativa o positiva (6).

La regolazione del bilancio idrico avviene attraverso gli osmocettori ipotalamici che comunicano con il centro della sete e con i neuroni del nucleo sovraottico, regolando la secrezione di ADH in seguito a variazioni della tonicità plasmatica e/o della volemia efficace. La regolazione di quest'ultima avviene anche attraverso i barorecettori aortici e carotidei, la stimolazione del SRAA, il SNS, il peptide natriuretico atriale (ANP). Mediante questi effettori vengono regolate l'escrezione urinaria di sodio e acqua e le resistenze vascolari (7). L'ADH sintetizzato nei nuclei sovraottici e paraventricolari è successivamente trasportato nell'ipofisi posteriore. Appena secreto ha una emivita di circa 10 minuti e viene eliminato per via epatica e renale. La secrezione non-osmotica è responsabile del 97% dei casi di iponatriemia (8).

Normalmente la riduzione dello 1-2% dell'osmolalità plasmatica inibisce la secrezione di ADH. La secrezione non-osmotica di ADH è determinata, invece, da un incremento dello 8-10% della pressione arteriosa. Tuttavia, se la regolazione osmotica della secrezione di ADH è più sensibile, quella non-osmotica è di entità maggiore. Altri importanti stimoli alla secrezione di ADH includono alcuni farmaci, le infezioni polmonari, le neoplasie, etc. (Fig. 1).

È stato evidenziato che l'*aging* aumenta il rischio di iponatriemia in quanto comporta: diminuzione del GFR, ridotta capacità di diluizione urinaria e ridotta capacità di escrezione dell'acqua libera (1). Esistono tre recettori della vasopressina: V1a, V1b (o V3) che hanno come effettore l'inositolo-fosfato e V2 associato all'adenilato-ciclasasi. V2 è espresso sulla membrana basolaterale dei dotti collettori e la sua attivazione, mediata dallo AMP ciclico, determina la fosforilazione dei canali acquaporina-2 e la loro conseguente

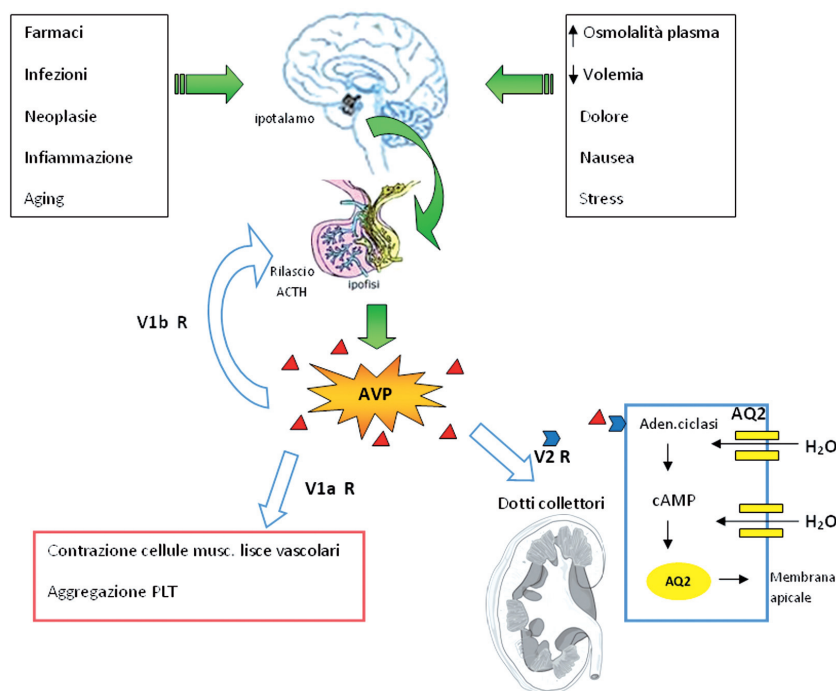


Fig. 1. Fisiologia dell'AVP (ADH).

traslocazione sulla membrana apicale con maggiore riassorbimento di acqua nell'interstizio, mediante il gradiente creato dal meccanismo di concentrazione controcorrente (9). Il recettore V1a è espresso a livello delle cellule muscolari lisce vascolari e determina vasocostrizione e aggregazione piastrinica; a livello renale determinando costrizione mesangiale, provoca riduzione del flusso glomerulare e aumento del riassorbimento sodico tubulare. V1b è localizzato a livello dell'ipofisi anteriore e media il rilascio di ACTH (10).

Iponatriemie

In base alla valutazione della storia clinica, dell'obiettività e dei dati di laboratorio, l'iponatriemia può essere classificata in isotonica (pseudoponatriemia), ipertonica o ipotonica.

L'iponatriemia isotonica o Pseudoponatriemia.

L'associazione di iponatriemia e normale osmolalità plasmatica sono indici di pseudoponatriemia, determinata dall'aumento della concentrazione plasmatica di sostanze ad alto peso molecolare quali proteine e lipidi (11). Il sodio plasmatico viene misurato su di un volume fisso di plasma. Normalmente un litro di plasma contiene 930 ml di acqua (93%) in cui sono presenti gli elettroliti e 70 ml sono occupati da sostanze quali i lipidi e le proteine (7%). Quando i livelli di tali sostanze aumentano come nelle dislipidemie e nel mieloma, esse occupano spazio all'interno del plasma e la quota di acqua si riduce. Lo spettrometro a fiamma dosando il sodio, darà un valore sottostimato se rapportato ad 1 litro di plasma, senza tener conto che l'acqua plasmatica contenente sodio è notevolmente ridotta. Questo artefatto di laboratorio può essere eliminato se la misurazione viene effettuata con gli elettrodi specifici per il sodio che misurano l'attività ionica dell'elettrolita nell'acqua plasmatica. Ipo-

natriemia con normale osmolalità plasmatica è riscontrata anche nella sindrome da resezione prostatica trans-uretrale; in questi casi la soluzione di glicina, utilizzata a scopo di lavaggio continuo, può essere assorbita in grande quantità, producendo una diluizione del sodio e determinando pseudoponatriemia (7, 12).

L'iponatriemia ipertonica (osmolalità >295 mOsm/Kg) è dovuta a infusione di liquidi ipertonici (glucosata, mannitolo, mezzi di contrasto) o al diabete mellito scompensato. Il glucosio è un osmolita efficace e richiama acqua dal LIC al LEC riducendo la concentrazione di sodio per diluizione. L'osmolalità aumenta di circa 2 mOsm e la natriemia si riduce di 1,6 mmol/L per ogni incremento di 100 mg/dl della glicemia (13).

L'iponatriemia vera o ipotonica (osmolalità <275 mOsm/Kg) è caratterizzata da un aumento dell'acqua libera rispetto al sodio nei fluidi extracellulari. Si distinguono tre tipi di iponatriemia in base al volume extracellulare: *ipovolemica*, *isovolemica*, *ipervolemica* (Fig. 2).

Iponatriemia ipovolemica: detta anche disidratazione ipotonica. È secondaria a perdite di fluidi reintegrate con infusione di soluzioni ipotoniche. Ne risulta una perdita netta di Na⁺ rispetto all'acqua libera che causa una riduzione del VEC e del Na⁺ extracellulare. A ciò consegue il rilascio di ADH su base non-osmotica e la ritenzione di acqua da parte del rene con il mantenimento o l'ulteriore peggioramento dell'iponatriemia (5). L'iponatriemia ipovolemica può essere la conseguenza di perdite di liquidi sia extrarenali che renali. Le perdite extrarenali comprendono quelle gastro-intestinali (diarrea e vomito persistente), il sequestro di liquidi in caso di pancreatite acuta, peritonite, occlusione intestinale e le ustioni gravi. La risposta renale alla perdita di volume consiste nella conservazione del Na⁺; si osserva, infatti, una riduzione della frazione escreta di Na⁺ (concentrazione urinaria di sodio <10 mEq/L). Nel

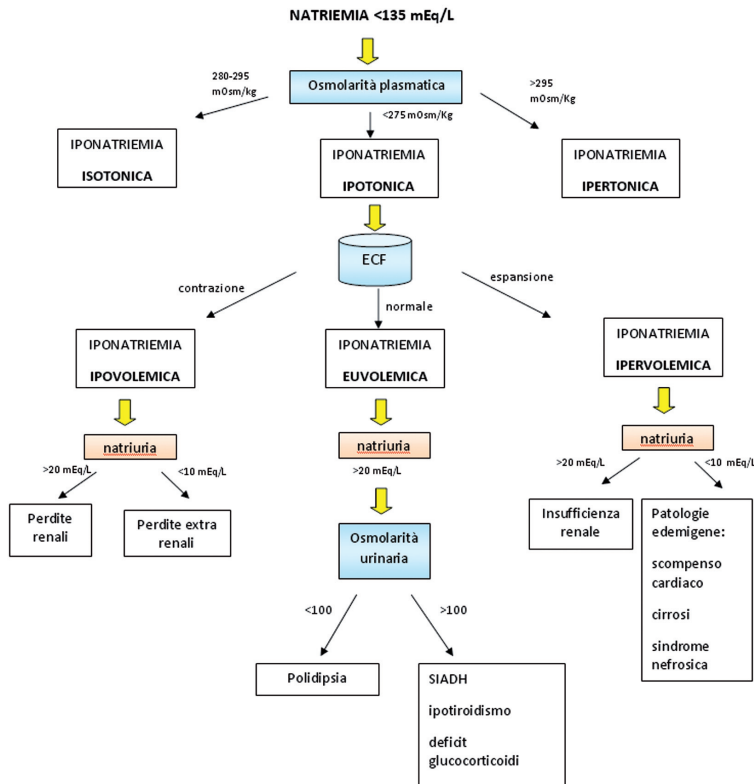


Fig. 2. Classificazione dell'iponatriemia.

caso in cui la perdita di sodio sia renale, come nella nefrite interstiziale, rene policistico, diuretici, la natriuria sarà >20 mEq/L. Clinicamente si riscontrano i sintomi da contrazione del VEC quali calo ponderale, mucose asciutte, ipotensione ortostatica, polso piccolo, tachicardia e oliguria. L'iponatriemia indotta da diuretici è quasi sempre riferibile ai tiazidici. Secondo recenti studi, nel 73% dei casi sarebbero, infatti, coinvolti i tiazidici, nel 20% i tiazidici in associazione ad amiloride e solo nell'8% la furosemide (14). I diuretici dell'ansa riducono la tonicità dell'interstizio midollare e la capacità di concentrazione massimale urinaria. Essi aboliscono la formazione di acqua libera a livello dell'ansa di Henle inibendo il riassorbimento di Na^+ a carico del tratto spesso della branca ascendente. Ne consegue la riduzione dell'ipertonicità interstiziale con conseguente limitazione del riassorbimento di acqua a livello del tubulo distale e produzione di urine ipotoniche (15, 16). I tiazidici invece provocano contemporaneamente deplezione di Na^+ e K^+ e ritenzione idrica mediata dall'ADH. Una volta instaurata la deplezione di volume, il rilascio non osmotico di ADH può provocare ritenzione idrica e aggravare l'iponatriemia; inoltre la concomitante ipokaliemia determina uno spostamento del Na^+ nel comparto intracellulare peggiorando l'iponatriemia. Da uno studio condotto su modelli animali con diabete insipido indotto da litio sembrerebbe che i tiazidici possano causare una upregulation delle acquaporine (17) e risulterebbero inoltre responsabili della secrezione diretta, non-osmotica, di ADH (18). I pazienti anziani sono particolarmente suscettibili all'iponatriemia indotta da tiazidici, specialmente se preesiste un difetto dell'escrezione renale di acqua.

Iponatriemia isovolemica: è caratterizzata da un bilancio positivo di acqua libera. Le principali cause sono la secrezione inappropriata di ADH (SIADH) e l'intossicazione acuta di acqua (polidipsia). Il sodio urinario consente la diagnosi differenziale; una natriuria >20 mEq/L indica inappropriata secrezione di ADH caratterizzata da una elevata osmolarità urinaria a fronte di un plasma ipotonico. Se la natriuria è <10 mEq/L è probabile che si tratti di una polidipsia. Quest'ultima può determinare iponatriemia solo quando la quantità di acqua ingerita supera la capacità renale di eliminarla. Ciò si verifica nelle psicosi o nei pazienti con gradi modesti di polidipsia associata a insufficienza renale (19, 20). Il 25% dei soggetti con schizofrenia presenta polidipsia; essi assumono anche 10-15 litri di acqua al giorno. Questo eccesso di acqua è escreto con urine diluite (osmolarità di circa 50 mOsm/kg) come conseguenza della soppressione funzionale di ADH. Un deficit centrale nella regolazione del meccanismo della sete esercita un ruolo nella genesi della polidipsia. Questi soggetti hanno un elevato rischio di sviluppare iponatriemia quando trattati con farmaci antipsicotici che incrementano la sete e la secrezione di ADH. Le riacutizzazioni della sintomatologia psicotica sono inoltre associate ad aumentati livelli di ADH (21-24). La SIADH è caratterizzata da iponatriemia ipotonica in presenza di urine

inappropriatamente concentrate (osmolarità urinaria >100 mosm/Kg). I soggetti sono normovolemici e hanno un normale bilancio di Na^+ . Essi presentano una lieve espansione del volume a causa della ritenzione idrica e hanno una escrezione urinaria di Na^+ corrispondente all'apporto alimentare (natriuria >40 mmol/L). Per definizione questi soggetti hanno una funzione renale, surrenale e tiroidea normale (1). Concomitano spesso riduzione del BUN (<10 mg/dl) e ipouricemia (<4 mg/dl) da diluizione e soprattutto da aumentata clearance in risposta all'espansione del volume extracellulare (25). La secrezione di ADH è regolata dalla variazione di Posm che stimola l'osmocettore ipotalamico, dai recettori di volume dell'atrio destro e dei glomi aortico e carotidi. Fisiologicamente l'osmocettore ipotalamico ha una soglia di attivazione nel range di variazioni della Posm che si aggira dallo 1% al 3%; i recettori di volume, invece, iniziano a rispondere per variazioni del 5% del volume centrale efficace (26).

Si intende *disregolata* la secrezione di ADH allorché indotta da una cronica riduzione della volemia efficace. Si ritiene *inappropriata* la secrezione di ADH quando si tratta di una forma autonoma, automantenente (7). In presenza di bassa natriemia, natriuria elevata e assenza di disidratazione e di edemi bisogna sospettare una SIADH. Le cause più comuni di SIADH comprendono malattie neuropsichiatriche, malattie polmonari, neoplasie maligne (90% dei casi di SIADH) (3), in particolare il microcitoma polmonare (27), interventi chirurgici (il dolore intenso post-operatorio e la nausea sono stimoli fisiologici per la secrezione di ADH), farmaci. Tra i farmaci quelli più coinvolti sono gli antidepressivi (amitriptilina, citalopram, fluoxetina), gli antinfiammatori non steroi-

dei, clorpropamide, tolbutamide, clofibrato, ciclofosfamide, morfina, carbamazepina, amiodarone, anfetamine (28-33); tali farmaci, soprattutto in età geriatrica, sono in grado di stimolare la secrezione di ADH e di potenziarne l'effetto a livello del tubulo distale (34-38). Esiste, inoltre, una sindrome da inappropriata antidiuresi di origine renale in cui i livelli plasmatici di vasopressina sono normali; essa è determinata da una mutazione missense (R137 C) del recettore V2 (39). L'iponatriemia isovolemica può anche essere causata da deficit ormonali. L'insufficienza surrenalica e l'ipotiroidismo (40) possono presentarsi con iponatriemia e non devono essere confusi con la SIADH. Nell'insufficienza surrenalica, è il deficit di cortisolo che provoca la secrezione di ADH sia indirettamente, in seguito a deplezione di volume, sia direttamente per co-secrezione del CRF il quale stimola la sintesi di ACTH (41). I meccanismi attraverso i quali l'ipotiroidismo induce iponatriemia sono da ricercare nella riduzione della portata cardiaca e del GFR e nell'aumento della secrezione di ADH in risposta a stimoli emodinamici (42).

L'iponatriemia può sussistere in assenza di SIADH o di insufficienza renale se il rene è incapace di eliminare il carico idrico alimentare. L'escrezione massimale di urina è funzione della osmolarità urinaria minima ottenibile e dell'eliminazione obbligatoria di soluti. Il metabolismo di un'alimentazione normale genera circa 600 mOsm/die, mentre nell'uomo l'osmolalità urinaria minima è di 50 mOsm/Kg. Ne consegue che la massima escrezione giornaliera urinaria sarà di circa 12 litri (600: 50 =12). Una escrezione di soluti maggiore di 750 mOsm/die è per definizione una diuresi osmotica. Una dieta a basso contenuto proteico può comportare una riduzione dei soluti da eliminare fino a 250 mOsm/die che si traduce in una eliminazione urinaria massimale di 5 litri/die (per livelli di osmolarità minima urinaria di 50 mOsm/Kg). I bevitori di birra consumano in genere una dieta povera di proteine e di elettroliti ed introducono grandi quantità di liquidi che possono superare la capacità escretoria renale e indurre iponatriemia (43).

Iponatriemia ipervolemica: è caratterizzata da un eccesso di sodio e di acqua il cui bilancio positivo di quest'ultima supera quello del sodio. È detta anche *iponatriemia da diluizione* o *iperidratazione ipotonica*. Le cause più frequenti sono le condizioni edemigene quali la sindrome nefrosica, l'insufficienza cardiaca, la cirrosi scompensata (natriuria <10 mEq/L) e l'insufficienza renale (natriuria >20 mEq/L). In tali condizioni la diminuzione del volume circolante effettivo provoca il rilascio di ADH e di angiotensina II con effetto antidiuretico; inoltre la riduzione del GFR e la stimolazione del meccanismo della sete da parte dell'angiotensina II favoriscono lo sviluppo dell'iponatriemia. La diminuita concentrazione plasmatica di sodio è un fattore prognostico sfavorevole e sembra ridurre la sopravvivenza nei pazienti cirrotici e in quelli con insufficienza cardiaca (44-48). Lo scompenso cardiaco congestizio cronico è associato a oliguria, progressiva riduzione della natriuresi e iponatriemia relata all'incremento della secrezione di ADH e spesso aggravata dall'uso inappropriato dei diuretici. Il sodio esercita un ruolo decisivo nell'omeostasi cardiocircolatoria e rappresenta un potente predittore di mortalità (49) nelle malattie cardiovascolari (50-52).

Iponatriemia e infiammazione

Secondo numerose ricerche l'iponatriemia sarebbe una complicanza di varie malattie infiammatorie comprendenti le infezioni quali: polmoniti, tubercolosi, meningite, encefalite, HIV e malaria (53, 54), il periodo post-operatorio, l'attività fisica e l'*aging*.

Recentemente è stato individuato il ruolo dell'iponatriemia come *marker* di flogosi (55) in pazienti in cui la presenza di tale squilibrio, ad eziologia ignota, ha condotto all'individuazione di infezioni e malattie infiammatorie croniche (56). Nella maggior parte dei casi, l'iponatriemia è determinata dalla secrezione non-osmotica di ADH mediata da stimoli dell'infiammazione quali l'ipovolemia, il dolore, la nausea e l'uso di farmaci. Più recentemente è stato evidenziato il ruolo svolto dall'IL-6 nella secrezione non-osmotica di vasopressina secondo un meccanismo immuno-neuroendocrino (57) mediato dalla stessa citochina (58, 59).

Il più comune modello usato per studiare la risposta immune è l'iniezione intravenosa o intraperitoneale di lipopolisaccaride (LPS) che induce incremento dei livelli plasmatici di citochine infiammatorie quali TNF- α , IL-1 e IL-6. Tali citochine sono in grado di stimolare indipendentemente o con effetto sinergico l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (60). Inoltre, l'aumento della secrezione del CRF e dell'ACTH aumenta la secrezione di vasopressina e ossitocina. Il LPS sembra indurre secrezione di vasopressina indipendentemente dal meccanismo osmotico e emodinamico (61). In modelli murini la secrezione di vasopressina è stata evidenziata in seguito all'iniezione endovenosa di IL-1 β e di IL-6 in sede cerebro-ventricolare; nell'uomo dopo somministrazione intravenosa di IL-6 (62, 63). Non è chiaro se sia direttamente l'IL-6 ad attraversare la barriera ematoencefalica o sia il LPS ad attraversarla inducendo in loco l'incremento di IL-6 che successivamente stimola gli organi circumventricolari (64, 65) (Fig.-3).

L'iponatriemia associata ad elevati livelli sierici di IL-6 è stata riscontrata in diverse patologie quali l'artrite, le flogosi urinarie, le infezioni respiratorie e la sepsi (66). È ormai riconosciuto che elevati livelli di IL-6 correlano con l'elevata concentrazione sierica di ADH (58) e sembrano indurre SIADH (67). Esiste, inoltre, una relazione tra i livelli di PCR e lo sviluppo di iponatriemia suggerendo che la risposta di fase acuta potrebbe essere responsabile della genesi dell'iponatriemia in diverse malattie infettive (68). L'iponatriemia è stata riscontrata nel 50% dei pazienti ospedalizzati e nel 20% dei pazienti ambulatoriali affetti da infezione da HIV. L'eziologia includerebbe SIADH indotta da farmaci, encefalopatia o infezioni secondarie da citomegalovirus, epatite C, toxoplasmosi, danno tubulare renale associato alla terapia (69). La IL-6 è solo uno degli effettori della risposta infiammatoria sistemica; altri meccanismi, quali l'ipovolemia e l'ipotensione, contribuiscono al rilascio di ADH e allo sviluppo di una condizione iponatriemica durante l'infiammazione (55).

Iponatriemia associata ad esercizio fisico

L'insorgenza di iponatriemia è stata riscontrata anche in soggetti che si sottopongono a lunga ed estenuante attività

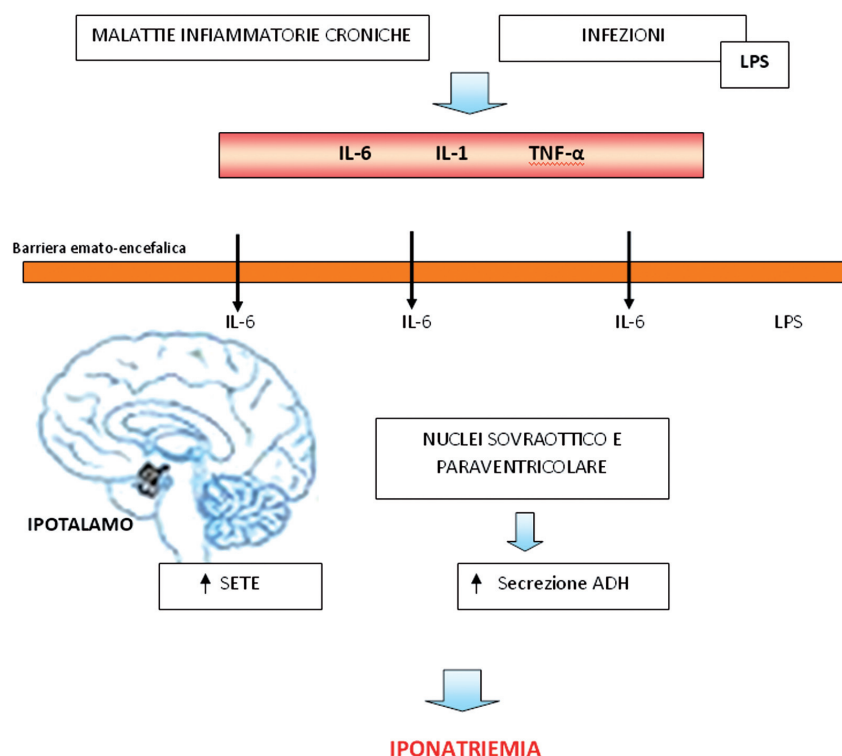


Fig. 3. Iponatriemia e infiammazione.

fisica quali i maratoneti (70). Fattori favorenti sono: ridotta massa corporea, sesso femminile, scarso allenamento, intensa sudorazione ed eccessivo introito di fluidi ipotonici (maggiore di 400-800 ml/h) (71-73). È stata stimata nei maratoneti una produzione di sudore superiore ai 1800 ml/h il cui contenuto sodico è nel range di 25-75 mEq/L; se l'introito di fluidi eccede le perdite si sviluppa iponatriemia. Più del 10% degli atleti hanno livelli di natriemia inferiori a 135 mEq/L ma in genere essi sono asintomatici fino a valori di 125 mEq/L (74). Secondo un'altra ipotesi, durante l'attività fisica, l'aumento di citochine infiammatorie, specie l'IL-6, stimolerebbe direttamente il rilascio di ADH (75). Durante un'intensa attività fisica l'assunzione di bevande contenenti carboidrati ed elettroliti aiuta a mantenere livelli di glicemia ottimali, riduce il meccanismo della sete e diminuisce il rischio di iponatriemia. Durante l'esercizio prolungato è raccomandato un introito di fluidi di 500 ml/h comprendente 0,5-0,7 g/L di sodio. Una restrizione dell'introito idrico tale che non superi le perdite attribuibili alla sudorazione, riduce il rischio di iponatriemia diluizionale. Gli atleti dovrebbero inoltre periodicamente valutare il peso corporeo prima e dopo l'attività fisica in modo da determinare l'entità ideale della reidratazione (76).

Caratteristiche cliniche della iponatriemia

Le manifestazioni cliniche dell'iponatriemia sono determinate dallo spostamento osmotico dell'acqua che provoca aumento del volume del comparto intracellulare fino all'edema cerebrale. I sintomi sono principalmente

neurologici e la loro gravità dipende dalla riduzione assoluta della concentrazione plasmatica di Na^+ e dalla rapidità con cui essa si instaura. La sintomatologia può essere sfumata e consiste in variazioni dello stato mentale, alterazioni della personalità, letargia e stato confusionale. Spesso sono anche presenti segni di deplezione o sovraccarico di volume. Generalmente i pazienti con natriemia maggiore di 125 mmol/L sono asintomatici, mentre al di sotto di 120 mmol/L possono manifestarsi cefalea, sonnolenza, confusione e obnubilamento del sensorio, stato stuporoso, eccitabilità neuromuscolare, convulsioni, coma ed exitus. Se l'iponatriemia si sviluppa lentamente, si stabiliscono meccanismi di compenso che proteggono il volume cellulare. Le cellule cerebrali, infatti, eliminando soluti normalmente presenti e osmoliti organici (glutammato, taurina e fosfocreatina), riducono la tonicità intracellulare minimizzando l'ingresso di acqua (5). Sono state osservate diverse alterazioni anatomiche quali l'edema cerebrale, l'erniazione delle tonsille cerebrali e lesioni demielinizzanti sia pontine che extrapontine in particolare nei pazienti malnutriti e in quelli con malattie croniche debilitanti, negli alcolisti e nel periodo post-operatorio. Tali condizioni sono fattori prognostici negativi associati a maggiore mortalità soprattutto nell'iponatriemia acuta (77).

Terapia

I principali cardini ezioterapeutici dell'iponatriemia consistono nell'accertare la diagnosi (eccesso di H_2O o deficit di Na^+), stimare l'eccesso di solvente o il deficit di soluto, valutare l'intensità del trattamento in base alla gravità

dell'iponatriemia, alla rapidità dell'insorgenza (acuta <48 h o cronica) e alla sintomatologia clinica (42). Non è univoco il trattamento dell'iponatriemia sintomatica (78-83).

Una volta esclusa l'iponatriemia spuria e quella iperosmolare, l'obiettivo della terapia consiste nell'elevare la concentrazione plasmatica di Na⁺ riducendo l'apporto idrico e stimolando l'eliminazione di acqua e nel risolvere la condizione primitiva responsabile dell'alterazione della concentrazione sodica. L'entità della correzione dell'iponatriemia dipende dalla velocità con cui si è instaurata e dalla sintomatologia. In presenza di una rapida riduzione dell'osmolalità extracellulare si verifica un veloce passaggio di acqua verso l'ambiente intracellulare. Se l'iponatriemia si sviluppa lentamente, la cellula ha il tempo di adattarsi. Proprio per l'esistenza di questi meccanismi di adattamento anche la correzione deve avvenire gradualmente. Una rapida correzione (84) può determinare una marcata disidratazione cellulare con comparsa di sindrome da *demyelinizzazione osmotica delle strutture pontine* (osmotic demyelination syndrome, ODS) caratterizzata da paralisi flaccida, disartria e disfagia (85). Le lesioni, irreversibili, sono apprezzabili tramite TC o RM solo dopo 6-10 giorni dall'insorgenza dei sintomi. L'eziopatogenesi della ODS non è del tutto chiara; alcuni autori reputano rilevanti i fenomeni ischemici-ipossici (86), altri ancora attribuiscono invece l'evento clinico ad una eccessiva lentezza nella correzione (87). Maggiormente a rischio sembrano essere i soggetti con malattie croniche debilitanti, gli alcolisti, i soggetti in età prepubere, i soggetti con pregressi eventi ischemici cerebrali, le donne in pre-menopausa e nello stato post-operatorio (88, 89). Le complicanze dell'iponatriemia insorta in occasione di interventi chirurgici sembrano avere particolare incidenza nelle donne in pre-menopausa. Gli ormoni sessuali femminili sembrerebbero essere coinvolti nel rilascio ipofisario di ADH. L'estradiolo e il progesterone infatti sarebbero in grado di determinare una riduzione dell'attività della pompa Na⁺-K⁺ ATPasi, decisiva nel mantenimento del normale volume cerebrale durante l'iponatriemia (90, 91). Gli oligodendrociti sembrano, infatti, essere particolarmente sensibili alle variazioni osmotiche e vanno incontro ad apoptosi (92). Nella genesi dell'edema cerebrale, dovuto all'iponatriemia, sembrerebbe giocare un ruolo essenziale l'espressione dell'aquaporina-4 presente sulla membrana delle cellule gliali. Nei *topi knockout* rispetto ai *wild-type* è stato riscontrato un ridotto contenuto idrico cerebrale e una maggiore sopravvivenza in seguito a iponatriemia acuta. Ciò suggerisce l'utilità di eventuali farmaci inibitori di tali canali (93). La microglia esercita un ruolo nella patogenesi della mielinolisi; a livello di tali cellule è stata evidenziata una maggiore espressione di citochine infiammatorie (TNF α, INF γ) e dello iNOS. In modelli murini, la somministrazione di lovastatina inibisce l'infiltrazione delle cellule gliali riducendo l'entità della demielinizzazione osmotica (94). Al fine di evitare tale complicanza, nei pazienti asintomatici viene consigliata una correzione di 0,5 mEq/L/h e che non superi i 10-15 mEq/L/24 h (95). L'iponatriemia acuta e sintomatica, che si manifesta con alterazioni del sensorio e convulsioni, richiede una correzione più rapida e va trattata con soluzione salina ipertonica 3%; la concentrazione plasmatica di sodio può essere aumentata a 1-2 mEq/L/h nelle prime 3-4 ore fino al miglioramento della sintomatologia. La quantità di sodio

necessaria per aumentarne la concentrazione plasmatica a un livello predeterminato può essere calcolata moltiplicando il deficit della concentrazione plasmatica di sodio per l'acqua corporea (50% del peso corporeo nella donna e il 60% nell'uomo).

Secondo la formula proposta da Adrogà (96):

- Variazione della sodiemia = sodio infuso-sodio attuale/acqua corporea totale +1
- è possibile calcolare la variazione della sodiemia in seguito alla infusione di un litro di soluzione fisiologica 0.9% (contenente 154 mEq/L di sodio) o ipertonica 3% (contenente 513 mEq/L di sodio).

Il *target* della terapia non deve tendere alla correzione totale dello squilibrio elettrolitico, ma al raggiungimento di un livello di oligo-sintomaticità che generalmente si ottiene allorché la natriemia è pari a 125 mEq/L (95). Se la genesi dell'iponatriemia è dovuta ad eccesso di acqua, tale eccesso può essere trattato mediante restrizione idrica, infusione continua di furosemide e restituzione continua dei soluti escreti per l'effetto del diuretico. L'eccesso di H₂O può essere stimato con la formula:

$$\text{Eccesso di H}_2\text{O} = (140 - \text{PNa}^+) \times \text{peso attuale} \times 0,6/140$$

Dialisi e ultrafiltrazione sono utili nel paziente anefrico o in quelli con insufficienza renale terminale. Nei pazienti con buona funzione renale i farmaci ideali sarebbero i bloccanti dei recettori V2 e delle acquaporine, in grado di ridurre la ritenzione di acqua. Tali farmaci comprendono: la **niravolina** che determina *down-regulation* della acquaporina-2 a livello dei dotti collettori; la **dimetil-clor-tetraciclina** che inibisce l'attività dell'adenilato-ciclastasi, non viene utilizzata in quanto è nefrotossica, così come il **litio** comunemente prescritto ai soggetti con sindrome bipolare. Negli ultimi anni hanno assunto un ruolo di rilievo gli antagonisti dei recettori AVP o "**acquaretici**" capaci di determinare, a differenza dei tradizionali diuretici, clearance dell'acqua libera da elettroliti. Essi avrebbero maggiore utilità come terapia complementare all'infusione di soluzione salina ipertonica; l'espansione del volume extracellulare determinato da quest'ultima bilancerebbe, infatti, la deplezione dovuta agli acquaretici. In ogni caso tale terapia non elimina la necessità di restrizione idrica. Alcuni acquaretici agiscono sia sul recettore V1a che su quello V2 (**conivaptan**); altri agiscono soltanto sul recettore V2 (**tolvaptan**, **lixivaptan**, **satavaptan**). Tali farmaci risultano indicati nel management di SIADH, scompenso cardiaco, cirrosi e sindrome nefrosica. Studi recenti hanno messo in evidenza, infatti, il ruolo delle acquaporine-2 nella ritenzione idrica che caratterizza lo scompenso cardiaco e la cirrosi. In modelli animali con insufficienza cardiaca è stata riscontrata una maggiore espressione renale di tali canali e una loro maggiore escrezione urinaria. Il trattamento con antagonisti del recettore V2 migliora l'escrezione di acqua e riduce l'escrezione di acquaporine (97-99). Risultati analoghi sono stati riscontrati in modelli murini di cirrosi epatica (100). L'efficacia degli acquaretici è stata provata in diversi trial. L'azione di lixivaptan è stata valutata soprattutto nei cirrotici scompensati e l'efficacia di satavaptan è stata evidenziata nei soggetti con SIADH (101-106). Diversi studi hanno valutato l'efficacia di tolvaptan in pazienti con iponatriemia associata a scompenso cardiaco, cirrosi epatica

e SIADH. Gli studi SALT1 e SALT2 hanno dimostrato un significativo aumento della sodiemia in seguito alla somministrazione di Tolvaptan per 30 giorni. È risultato, inoltre, che l'uso di tolvaptan nella terapia a lungo termine dell'iponatriemia normo-ipervolemica ha una relativa sicurezza per gli eventi avversi; gli effetti collaterali più comuni sono pollachiuria, sete, stanchezza (107, 108). Altri studi non hanno evidenziato alcuna variazione in termini di mortalità nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca congestizia in seguito a trattamento con tolvaptan e non è emersa alcuna azione del farmaco sul rimodellamento ventricolare dopo un anno di trattamento (109, 110).

È stato, inoltre, valutato l'impiego di tolvaptan nel ritardare la progressione dell'insufficienza renale nella malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). Nei soggetti affetti da tale patologia sono stati riscontrati elevati livelli di ADH i quali legandosi al recettore V2 indurrebbero una aumentata sintesi di cAMP, responsabile dell'attivazione di meccanismi di trasduzione intracitoplasmatici in grado promuovere la proliferazione cellulare e lo sviluppo delle cisti che si organizzano soprattutto a livello del dotto collettore là dove sono localizzati i recettori dell'ADH. L'uso di tolvaptan nei soggetti con ADPKD determinerebbe l'antagonizzazione di questo meccanismo (111).

L'uso per via endovenosa di conivaptan (*Vaprisol-conivaptan hydrochloride* - YM087) (Fig.4) è stato approvato dalla FDA nel trattamento ospedaliero dell'iponatriemia normo e ipervolemica, per un periodo di 4 giorni, alla dose di 20-40 mg/die in infusione continua (112). Non ci sono dati sufficienti che ne raccomandino l'uso nel trattamento dell'iponatriemia acuta sintomatica. Conivaptan è un antagonista dei recettori V2 e V1a e l'inibizione di quest'ultimo, presente a livello vascolare, potrebbe essere responsabile dell'incremento del flusso splancnico con aumento della pressione portale e del rischio di sanguinamento delle varici esofagee; quest'ultimo lo rende controindicato nei cirrotici. Nei soggetti affetti da scompenso cardiaco, invece, tale effetto potrebbe essere vantaggioso perché ridurrebbe il post-carico e il rimodellamento ventricolare (113, 114). Ad oggi conivaptan non è ancora routinariamente indicato nel

trattamento dello scompenso cardiaco. Tale farmaco è un potente inibitore del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 e per tale ragione la co-somministrazione con altre molecole quali ketoconazolo, itraconazolo, clarotromicina, ritanovir e indinavir risulta controindicata. Può inoltre aumentare la concentrazione plasmatica di midazolam, simvastatina, digossina e amlodipina. Tra gli effetti collaterali sono stati evidenziati flebite nel sito di infusione, ipotensione posturale, febbre ed iperkaliemia (115). A causa delle potenziali interazioni farmacologiche, l'uso di conivaptan è indicato solo per via endovenosa in ambito ospedaliero e per un breve periodo (116).

Conclusioni

L'iponatriemia è la manifestazione clinica di diverse patologie. La malattia che la determina può essere spesso diagnosticata con un'anamnesi accurata e un esame obiettivo che includa una specifica valutazione del volume extracellulare e di quello circolante effettivo. Alcune indagini di laboratorio forniscono informazioni utili per la diagnosi differenziale: l'osmolalità plasmatica, l'osmolalità urinaria, la natriuria, il dosaggio degli ormoni tiroidei e del cortisolo. L'iponatriemia è stata riscontrata in diverse malattie infettive ed in patologie infiammatorie croniche. Lo sviluppo di iponatriemia correla con i livelli sierici di PCR tanto da essere considerata *marker* di flogosi. Le citochine infiammatorie, in particolare l'IL-6, sembrano avere un ruolo nella secrezione non-osmotica di vasopressina e nella patogenesi di SIADH. La gestione dell'iponatriemia risulta complessa e non esiste un univoco consensus relativamente alla terapia. L'entità della correzione di tale squilibrio dipende dalla rapidità di insorgenza e dalla gravità della sintomatologia. Una aggressiva o inappropriata correzione dell'iponatriemia può essere più dannosa della stessa, potendo determinare la sindrome da demielinizzazione osmotica. Una nuova classe di farmaci, antagonisti dei recettori della vasopressina, potrebbero rappresentare nel proseguo un'opzione terapeutica per i soggetti affetti da SIADH, cirrosi e scompenso cardiaco. Ulteriori

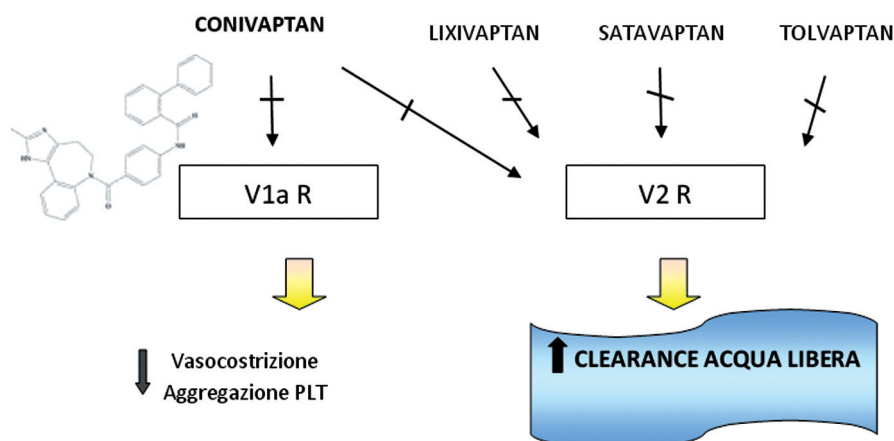


Fig. 4. AVP-R antagonisti (acquaretici).

studi sembrano necessari per valutarne l'utilità nella correzione dell'iponatriemia acuta sintomatica. La prevenzione dell'iponatriemia resta comunque la strategia migliore, soprattutto nei soggetti anziani affetti da pluripatologie e in cui i meccanismi di clearance dell'acqua libera sono meiorpragici; in tali soggetti l'uso di antipsicotici, diuretici e soluzioni glucosate (a scopo nutrizionale o idratante) causa il più delle volte iponatriemia con reale peggioramento della prognosi. Ulteriori miglioramenti nel management di tale squilibrio elettrolitico sono ancora necessari, considerata l'elevata incidenza di tale disionia nei soggetti ospedalizzati e l'elevata morbilità e mortalità ad essa correlata. L'iponatriemia è un indipendente predittore di mortalità nei soggetti ricoverati presso le unità di terapia intensiva.

Bibliografia

- Janinic N, Verbalis JC. Evaluation and management of hyposmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:459-81
- Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, et al. Hyponatremia. A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102:164-8
- Robert W Schier, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Cur Opin Crit Care* 2008; 14:627-34
- Editoriale. I due aspetti del sodio: natremia e sodio totale. *Rivista del Medico pratico* 28/29, cardiologia 1983; 10:45-50
- Mercieri A, Mercieri M. Acqua elettroliti, PH. C.E.S.I. II edizione
- Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatremia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63:1494-508
- Sgambato F, Prozzo S. Le iponatremie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. *G It Med Inter* 2003; 2(suppl 1):9-37
- Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, et al. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102:164-8
- Ewout J Hoorn, Zietse. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol*. 2008; 108:46-59
- Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int Suppl* 1987; 21:S20-6
- Peng K. Management of hyponatremia. *Am Fam Phys* 2004; 69:2387-94
- Agarwal R, Emmett M. The post-transurethral resection of prostate syndrome: therapeutic proposals. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:108-11
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106:399-403
- Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. review and analysis of 129 reported patient. *Chest* 1993; 103:601-6
- Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, et al. Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1971; 75:853-63
- Friedman E, Shadel M, Halkin H, et al. Thiazide induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallange and analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989; 110:24-30
- Kim GH, Lee JW, Oh YK, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2836-43
- Hamburger S, Koprivica B, Ellerbeck E, et al. Thiazide-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Time course of resolution. *JAMA* 1981; 246:1235-6
- Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanism of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med* 1998; 318:397-403
- Kramer DS, Drake ME. Acute psychosis, polydipsia and inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1983; 75:712-4
- Barlow ED, De Wardener HE. Compulsive water drinking. *Q J Med* 1959; 28:235-58
- Thompson CJ, Edwards CR, Baylis PH. Osmotic and non-osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion in patients with compulsive water drinking. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35:221-8
- Riggs AT, Dysken MW, Kim SW, et al. A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *Psychosomatics* 1991; 32:133-48
- Kawai N, Atsuomi B, Toshihito S, et al. Roles of arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide in polydipsia-hyponatremia of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2001; 101:37-45
- Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1979; 301:528-30
- Hammer M, Olgaard K, Schapira A. Hypovolemic stimuli and vasopressin secretion in man. *Acta Endocrinol* 1989; 35:69-75
- Johnson BE, Damodaran A, Rushin J, et al. Ectopic production and processing of atrial natriuretic peptide in a small cell lung carcinoma cell line and tumor from a patient with hyponatremia. *Cancer* 1997; 79:35-44
- Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging* 1997; 11:27-44
- Chapman MD, Hanrahan R, McEwen J, et al. Hyponatremia and hypokalaemia due to indapamide. *Med J Aust* 2002; 176:219-21
- Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, et al. Incidence and risk factors for hyponatremia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47:211-7
- Liberopoulos EN, Alexandridis GH, Christidis DS, et al. SIA-DH and hyponatremia with theophylline. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1180-2
- Patel GP, Kasir JB. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone-induced hyponatremia associated with amiodarone. *Pharmacotherapy* 2002; 22:649-51
- Hartung TK, Schofield E, Short AI, et al. Hyponatremic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *QJM* 2002; 95:431-7
- Barclay TS, Lee AJ. Citalopram associated SIADH. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1558-63
- Henkin Y, Kaplan Z, Alkan M. Psychiatric presentation of iponatriemia associated with the use of amitriptyline-a report of two cases. *Isr J Med Sci* 1989; 25:587-9
- Peterson I, Nilson G, Hansson BG. Water intoxication associated with non-steroidal-inflammatory drugs therapy. *Acta Med Scand* 1987; 8:221-3
- Ten Holt WL, Van Iperen CE, Schrijver G. Severe hyponatremia during therapy with fluoxetine. *Arch Intern Med* 1996; 156:681-2

38. Zietse R, Lubbe N, Hoorn E. Current and future treatment options in SIADH. *NTD Plus* 2009; 2:12-19
39. Decaux G, Vandergheynst F, Bouko Y, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: high phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:606-12
40. Hanna F, Scanlon M. Hyponatremia, hypothyroidism and role of arginine vasopressin. *Lancet* 1997; 350:755-6
41. Oelkers W. hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989; 321:492-6
42. Douglas MD. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleveland Clinic J Med* 2006; 73: S4-8
43. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. 'Beer potomania' in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:1028-31
44. Oren RM. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95:2-7
45. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290:2581-7
46. Chen MC, Chang HW, Cheng CI. Risk stratification of in-hospital mortality in patients hospitalized for chronic congestive heart failure secondary to nonischemic cardiomyopathy. *Cardiology* 2003; 100:136-42
47. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:32-9
48. Londono MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early post transplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterol* 2006; 130:1135-43
49. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73:257-67
50. Cohen HW, Hailpern SM, Fanf J, et al. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med* 2006; 119:275, e7-275, e14
51. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166:781-6
52. Bartoli E, Cabassi A, Guidetti F, et al. Alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base nelle malattie complesse di interesse interno. *Intern Emerg Med* 2006; 110S-50
53. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064-72
54. Van Wolfswinkel ME, Hesselink DA, Zietse R, et al. Hyponatraemia in imported malaria is common and associated with disease severity. *Malar J* 2010; 25:9-140
55. Reinout M Swart, Hoorn E, Betjes M, et al. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of Interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol* 2011; 118:45-51
56. Hoorn EJ, Hotho D, Hassing RJ, et al. Unexplained hyponatremia: seek and you will find. *Nephron Physiol* 2011; 118(3):p66-71. doi: 10.1159/000322240. Epub 2011 Jan 7
57. Melmed S: Series introduction. The immuno-neuroendocrine interface. *J Clin Invest* 2001; 108:1563-6
58. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128:127-37
59. Siegel AJ. Exercise-associated hyponatremia. Role of cytokines. *Am J Med* 2006; 119:S74-8
60. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, et al. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987; 238:522-4
61. Kasting NW, Mazurek MF, Martin JB. Endotoxin increases vasopressin release independently of known physiological stimuli. *Am J Physiol* 1985; 248:E420-4
62. Landgraf R, Neumann I, Holsboer F, et al. Interleukin-1 β stimulates both central and peripheral release of vasopressin and oxytocin in the rat. *Eur J Neurosci* 1995; 7:592-8
63. Palin K, Moreau ML, Sauvans J, et al. Interleukin-6 activates arginine vasopressin neurons in the supraoptic nucleus during immune challenge in rats. *Am J Physiol* 2009; 296:E1289-99
64. Ghorbel MT, Sharman G, Leroux M, et al. Microarray analysis reveals interleukin-6 as a novel secretory product of the hypothalamo neurohypophyseal system. *J Biol Chem* 2003; 278:19280-5
65. Kurotani R, Yasuda M, Oyama K, et al. Expression of interleukin-6, interleukin-6 receptor (gp80), and the receptor's signal-transducing subunit (gp130) in human normal pituitary glands and pituitary adenomas. *Mod Pathol* 2001; 14:791-7
66. Murakami T, Matoba H, Kuga Y. Hyponatremia in a patient with chronic inflammatory disease. *Intern Med* 1998; 37:792-5
67. Ota K, Kumon Y, Hashimoto K. Unexpected impaired consciousness in RA. A rare complication of SIADH induced by increased IL-6. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:134
68. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, et al. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:367-72
69. Vitting KE, Gardenswartz MH, Zabetakis PM. Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1990; 263: 973-8
70. Robert E, O'Connor MD. Exercise-induced hyponatremia: causes, risks, prevention, and management. *Cleveland Clin J Med* 2006; 73:S13-8
71. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352:1550-6
72. Noakes T. Fluid replacement during marathon running. *Clin J Sport Med* 2003; 13:309-18
73. Hew-Butler T, Almond C, Ayus JC. Consensus statement of the 1st International Exercise-associated Hyponatremia consensus development conference Cape Town, South Africa 2005. *J Sport Med* 2005; 15:208-13
74. Noakes T. Hyponatremia in distance runners: fluid and sodium balance during exercise. *Curr Sports Med Rep* 2002; 1:197-207
75. Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S, et al. Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *Am J Med* 2007; 120:461.e11-461.e17
76. American College of Sport Medicine, American Dietetic Association; Dietitians of Canada. Joint Position Statement: nutrition and athletic performance. *Med Sci Sport Exerc* 2000; 32:2130-45
77. Ayus JC, Arieff AI. Brain damage and postoperative hyponatremia: the role of gender. *Neurology* 1996; 46:323-8
78. Oh MS, Kim HJ, Carrol HJ. Recommendations for treatment of symptomatic hyponatremia. *Nephron* 1995; 70:143-70
79. Cluitmans FHM, Meinders AE. Management of severe hyponatremia: rapid or slow correction? *Am J Med* 1990; 88:161-6
80. Lauriat SM, Berl T. The hyponatremic patient practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1599-607

81. Gross P, Reimann D, Neidel J. The treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int Suppl* 1998; 64:S6-S11
82. Soupart A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 1996; 46:149-69
83. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatraemic encephalopathy. *Am J Med* 1997; 102:67-77
84. karp BI, Lauren R. Pontine and extrapontine myelinolysis. A neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine* 1993; 72:359-73
85. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, et al. Neurological sequelae after treatment of severe hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1522-30
86. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997; 102:67-77
87. Pradhan S, Jha R, Singh MN, et al. Central pontine myelinolysis following slow correction of Hyponatremia. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97:340-43 S
88. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992; 117:891-7
89. Chung HM, Kluge R, Schier RW, et al. Postoperative-hyponatremia: a prospective study. *Arch Intern Med* 1986; 146:333-6
90. Skowsky VR, Swan L, Smith P. Effects of sex hormones on arginine vasopressin in intact and castrated male and female rats. *Endocrinology* 1979; 74:10508
91. Fraser CL, Sarnacki P. Na-K ATPase pump function in rat brain synaptosomes is different in males and females. *Am J Physiol* 1999; 256:284-9
92. De Luca GC, Nagy Z, Esiri M, et al. Evidence for a role for apoptosis in central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol* 2002; 103:590-8
93. Manley GT, Fujimura M, Ma T. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 2000; 6:159-63
94. Takefuji S, Murase T, Sugimura Y. Role of microglia in the pathogenesis of osmotic-induced demyelination. *Exp Neurol* 2007; 204:88-94
95. Sterns RH: The management of symptomatic hyponatremia. *Semin Nephrol* 1990; 10:503-14
96. Adrogue HJ, Madias MD. Hyponatremia. *N Eng J Med* 2000; 342:1581-9
97. Nielsen J, Terris D, Andersen. Congestive heart failure in rats is associated with increased expression and targeting of aquaporin-2 water channel in collecting duct. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 5450-5
98. Xu L, Martin Y, Ohara M. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 1997; 99:1500-5
99. Martin Y, Abraham L, Xu L. Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin -2 excretion in patients with chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2165-70
100. Fernandez P, Jimenez W, Bosch-Marce M. Dysregulation of renal aquaporin and Na-Cl cotransporter in CCl₄-induced cirrhosis. *Kidney Int.* 2000; 58:216-28
101. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonist. *Kidney Int* 2006; 69:2124-30
102. Verbalis JG, Bisaha JG, Smith N. Novel vasopressin V1A and V2 antagonist (conivaptan) increases serum sodium concentration and effective water clearance in patients with hyponatremia. *J Card Fail* 2004; 10:S27
103. Wong F, Blei AT, Blendis LM, et al. A vasopressin receptor antagonist improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepathol* 2003; 37:182-91
104. Grebes AL, Gulberg V, Gines P. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterol* 2003;124:933-9
105. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003; 107:2690-6
106. Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE. Vasopressin V2 receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol* 2006; 97:1064-7
107. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2099-112
108. Berl T, Quinlan-Pelletier F, Verbalis JG, et al. SALT WATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4):705-12
109. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Effect of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12):1319-31
110. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al. A Multicenter, randomized, placebo-controlled study on the effects of oral tolvaptan on left ventricular dilatation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(22):2151-9
111. Torres VE, Wang X, Qian Q, et al. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004; 10:363-4
112. Deerfield IL. Vaprisol (Conivaptan hydrochloride injection) prescribing information. *Astellas Pharma US* 2006
113. Goldsmith SR, Gheorghide M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Cardiol* 2005; 46:1785-91
114. Udelson J, Smith WB, Hendrix GH. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104:2417-23
115. Arai Y, Fujimori A, Sasamata M, et al. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: research and development of conivaptan hydrochloride 8YM087, a drug for the treatment of hyponatremia. *J Pharmacol Sci* 2009; 109:53-9
116. Hline S, Pham Puong, Aung M. Conivaptan: a step forward in the treatment of hyponatremia? *Ther Clin Manag* 2008; 4:315-26