

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

(Geriatrica clinica)

L'iponatriemia nell'anziano: una problematica sempre attuale

Hyponatremia in the older person: an ever-contemporary problem

P. SCHIRÒ, L.J. DOMINGUEZ, M. BARBAGALLO

U.O.C. Geriatria, Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

Alterations in the plasma concentration of sodium represent one of the most frequently ionic disorders in hospitalized patients. The incidence and prevalence of hyponatremia increase with age. Multiple factors related to aging play a role in this process: for example, anatomical and functional changes, body composition modifications, alterations of physiological mechanisms that regulate metabolism and homeostasis of sodium and water. The increased incidence of these disorders in the older population is a clear example of how aging can affect the ability of compensation, adaptation and homeostasis of the organism.

Key words: Hyponatremia, Sodium, Elderly, Osmolarity, SIADH

INTRODUZIONE

Le alterazioni della concentrazione plasmatica del sodio sono tra gli squilibri elettrolitici di più frequente riscontro nella pratica clinica^{1,2} e l'incidenza e la prevalenza aumentano con l'età³. L'invecchiamento costituisce, infatti, un fattore di rischio indipendente e significativo per le alterazioni del bilancio del sodio e dell'acqua. Numerose condizioni concorrono nell'aumentare la suscettibilità dell'anziano a tali squilibri, dipendendo da modificazioni fisiologiche età-correlate dei meccanismi che regolano il bilancio idro-salino dell'organismo, dalla progressiva riduzione delle capacità di compenso e dalle comorbilità, tipiche del paziente geriatrico, che incrinano ulteriormente i già compromessi meccanismi di adattamento dell'organismo. A queste condizioni si associano altri fattori legati ai precedenti, come il deterioramento cognitivo, l'attenuazione del senso della sete, la perdita di autonomia e di autosufficienza nell'apporto idrico e alimentare. Non ultimo, un fattore importante, spesso sottovalutato, è l'elevato numero di farmaci che così

frequentemente vengono utilizzati nel paziente geriatrico, molti dei quali, direttamente o indirettamente, agiscono sui sistemi regolatori del metabolismo e del bilancio idro-salino. Tutto ciò rende i disturbi del metabolismo del sodio una problematica sempre aperta ed attuale. Per tale motivo la presente breve revisione riassume le cause, le implicazioni cliniche e le terapie aggiornate dell'iponatriemia con cui il geriatra deve confrontarsi ogni giorno.

EFFETTI FISIOPATOLOGICI DELL'INVECCHIAMENTO SULLA REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEL SODIO E DELL'ACQUA

Il processo biologico dell'invecchiamento determina nel rene varie modificazioni strutturali e funzionali che comportano un'alterazione dei meccanismi fisiologici di regolazione del metabolismo e dell'omeostasi del sodio⁴⁻⁶. Tali alterazioni riguardano soprattutto la capacità renale di ritenzione ed escrezione del sodio, nonché la

capacità di concentrare e diluire le urine⁷. Inoltre l'invecchiamento si associa a cambiamenti nei livelli di ormoni che regolano l'eliminazione del sodio, come l'angiotensina e l'aldosterone, e ad alterazioni della risposta stessa del rene a tali ormoni⁸⁻¹⁰.

L'età sembra influenzare anche la variazione circadiana dell'escrezione di sodio negli anziani, con un'eliminazione proporzionatamente maggiore del carico di sodio durante la notte¹¹. Ciò potrebbe contribuire almeno in parte alla maggior frequenza di nicturia che si osserva negli anziani.

Alcuni studi suggeriscono che l'invecchiamento potrebbe cambiare la risposta renale al Peptide Natriuretico Atriale (ANP)¹².

I livelli basali di ANP nell'anziano aumentano da tre a cinque volte rispetto ai giovani sani¹³ e diversi studiosi hanno attribuito questo aumento, correlato all'età, ad un possibile adattamento omeostatico ad una ridotta sensibilità renale a tale stimolo¹⁴.

Un altro importante effetto della senescenza sulla funzionalità renale è la progressiva riduzione della capacità del rene di concentrare e diluire le urine rispetto ai giovani¹⁵.

Analogamente, con l'invecchiamento diminuisce anche la capacità di ottenere la diluizione urinaria minima^{16,17}.

PRINCIPALI CAUSE E FORME CLINICHE

Poiché l'osmolalità plasmatica dipende principalmente dalla concentrazione del sodio l'iponatriemia si associa quasi sempre a ipo-osmolalità (vedi formula dell'osmolalità calcolata di seguito)¹⁸.

$$\text{Osm} = 2 \times [\text{Na}] + [\text{urea}]/2,8 + [\text{glucosio}]/18$$

Tuttavia non sempre è così. Esistono anche rare condizioni di iponatriemia associate ad isosmolalità (iperlipidemia, iperprotidemia) o addirittura ad iperosmolalità (iperglicemia)¹⁹. Quest'ultima condizione può verificarsi ad esempio in corso di scompenso metabolico, poiché il glucosio in eccesso nel plasma diviene un osmolita efficace che richiama l'acqua libera fuori dalle cellule con conseguente iponatriemia da diluizione. La concentrazione plasmatica di Na⁺ si riduce di 1,4 mmol/L per ogni aumento di 100mg/dL della concentrazione plasmatica di glucosio²⁰.

L'**iponatriemia ipotonica** è la forma di gran lunga più frequente. La concentrazione sierica di Na⁺ è determinata dal contenuto corporeo di sodio, potassio e acqua.

$$[\text{Na}^+] \text{ sierico} = (\text{Na}^+ \text{ corporeo totale} + \text{K}^+ \text{ corporeo totale}) / \text{acqua corporea totale}$$

Pertanto un'iponatriemia può avvenire se aumenta l'acqua totale corporea, se si riduce il contenuto corporeo di soluti (Na⁺ e/o K⁺) o per una combinazione di questi due fattori. Nella maggior parte dei casi entrano in gioco più meccanismi simultaneamente. Da un punto di vista pratico è possibile distinguere tre forme in base al volume extracellulare: iponatriemia ipovolemica, ipervolemica ed euvolemica²¹ (Fig. 1). L'**iponatriemia ipovolemica** è caratterizzata da un deficit marcato di Na⁺ totale corporeo che supera il deficit di acqua²⁰.

La valutazione della concentrazione di sodio urinario, ci permette di stabilire se la perdita di liquidi è di origine renale²² (nefropatie, diuretici, ecc.) o extrarenale²³ (vomito, diarrea, sudorazione profusa).

L'**iponatriemia ipervolemica** è caratterizzata da un aumento del contenuto corporeo totale di Na⁺ accompagnato da un aumento di acqua corporea proporzionalmente maggiore. L'iposodiemia con espansione del volume del compartimento extracellulare è di solito associata alla presenza di edemi, ad esempio in corso di insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica e sindrome nefrosica²⁰.

Spesso il grado di iponatriemia è correlato alla gravità della malattia sottostante e rappresenta un importante fattore prognostico²⁴. L'insufficienza renale acuta e cronica con oliguria può essere associata ad iposodiemia se l'apporto idrico ne eccede la capacità di eliminazione²⁰.

L'**iponatriemia euvolemica** è caratterizzata da un aumento dell'acqua corporea totale, in genere causata da un aumento della secrezione di ADH e da una conseguente ridotta escrezione di acqua. Le causa principale di questa forma è la *sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico* o SIADH (Tab. I). Altre cause sono la carenza di glucocorticoidi, l'ipotiroidismo, stress, psicosi, polidipsia primaria²⁵ e vari farmaci²⁶.

La SIADH è dovuta alla secrezione eccessiva di ADH dalla neuroipofisi oppure da una sede di produzione ectopica²⁷. L'escrezione renale di acqua libera è compromessa, mentre la regola-

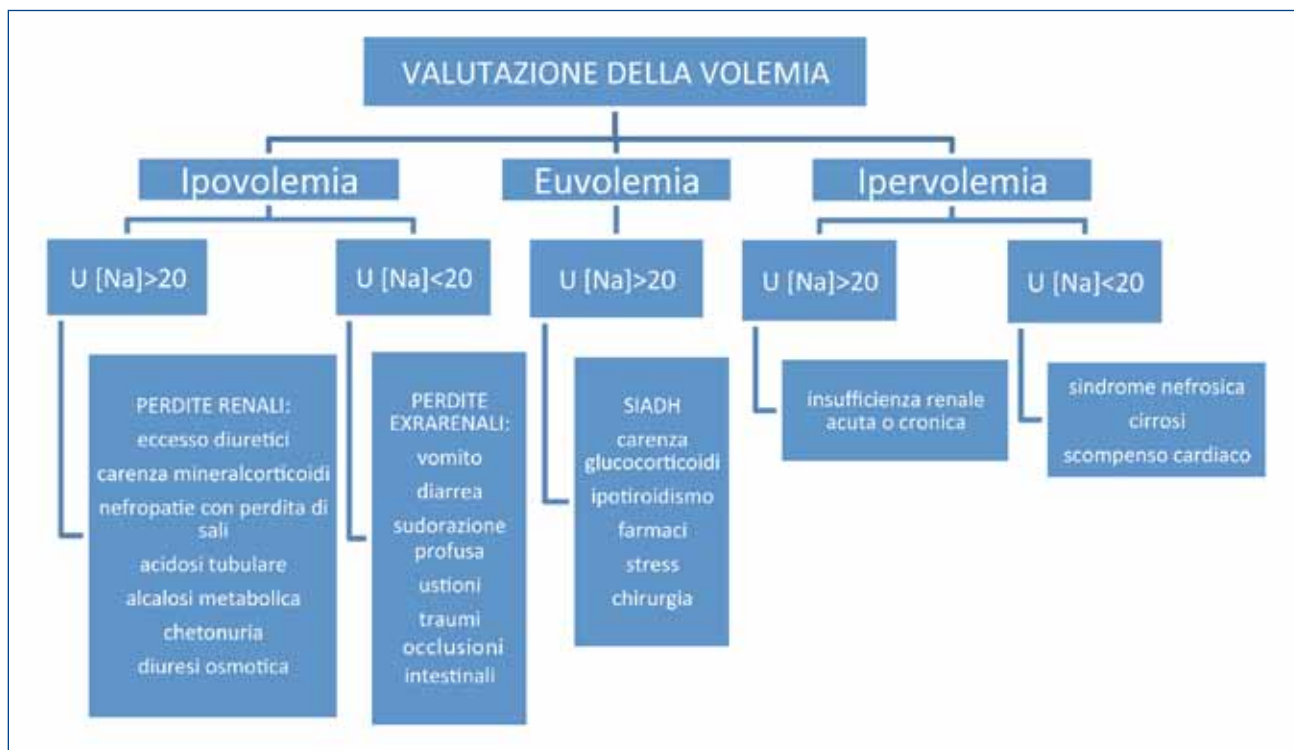


Fig. 1. Algoritmo diagnostico dell'iponatriemia.

zione del bilancio di Na^+ rimane conservata. Le cause più comuni di SIADH includono malattie psichiatriche, polmonari, neoplasie, interventi chirurgici e farmaci ^{20 28}.

IMPLICAZIONI CLINICHE E NUOVE EVIDENZE

Una larga parte del sodio presente nel nostro organismo è legato a speciali molecole polianioniche note come proteoglicani, che costituiscono la matrice organica dell'osso, della cartilagine e

degli altri tessuti connettivi. La concentrazione di sodio nella cartilagine, ad esempio, è quasi il doppio di quella del plasma ed è responsabile del turgore e della resistenza propria di tale tessuto ²⁹.

Si pensa inoltre che il sodio intrappolato in tali tessuti costituisca una riserva dell'organismo, dal quale lo ione può essere mobilizzato (in entrambi i sensi) a seconda delle necessità ^{30 31}.

I proteoglicani dei tessuti connettivi fungono così da "sodium reservoir" e il numero delle cariche negative disponibili per legare gli ioni sodio, varia in base alla concentrazione nei tessuti interstiziali ^{32 33} (Fig. 2).

L'iponatriemia cronica, in uno studio sui ratti, si è rivelata un fattore di rischio per osteopenia più potente del deficit di vitamina D. L'attività degli osteoclasti sembra essere aumentata dall'iponatriemia cronica, per un effetto diretto del sodio e forse anche della vasopressina ³⁴. Anche nell'uomo recenti evidenze hanno confermato la correlazione tra iponatriemia cronica, osteoporosi e rischio di fratture ^{35 36}. Inoltre, l'iponatriemia cronica lieve, sebbene solitamente asintomatica, rappresenta un fattore di rischio significativo per cadute, deficit dell'attenzione, alterazioni dell'andatura, instabilità e mortalità ^{37 38}.

Tab. I. Criteri diagnostici della SIADH.

Criteri diagnostici per la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
Iponatriemia ipotonica <ul style="list-style-type: none"> Osmolalità urinaria > 100 mOsm /kg (100 mmol/kg) Assenza di ipovolemia Normale funzionalità tiroidea e corticosurrenale Assenza di insufficienza cardiaca epatica e renale
Criteri aggiuntivi <ul style="list-style-type: none"> Aumento della concentrazione plasmatica di ADH Alterata risposta renale nell'eliminazione del carico idrico Miglioramento con la restrizione idrica

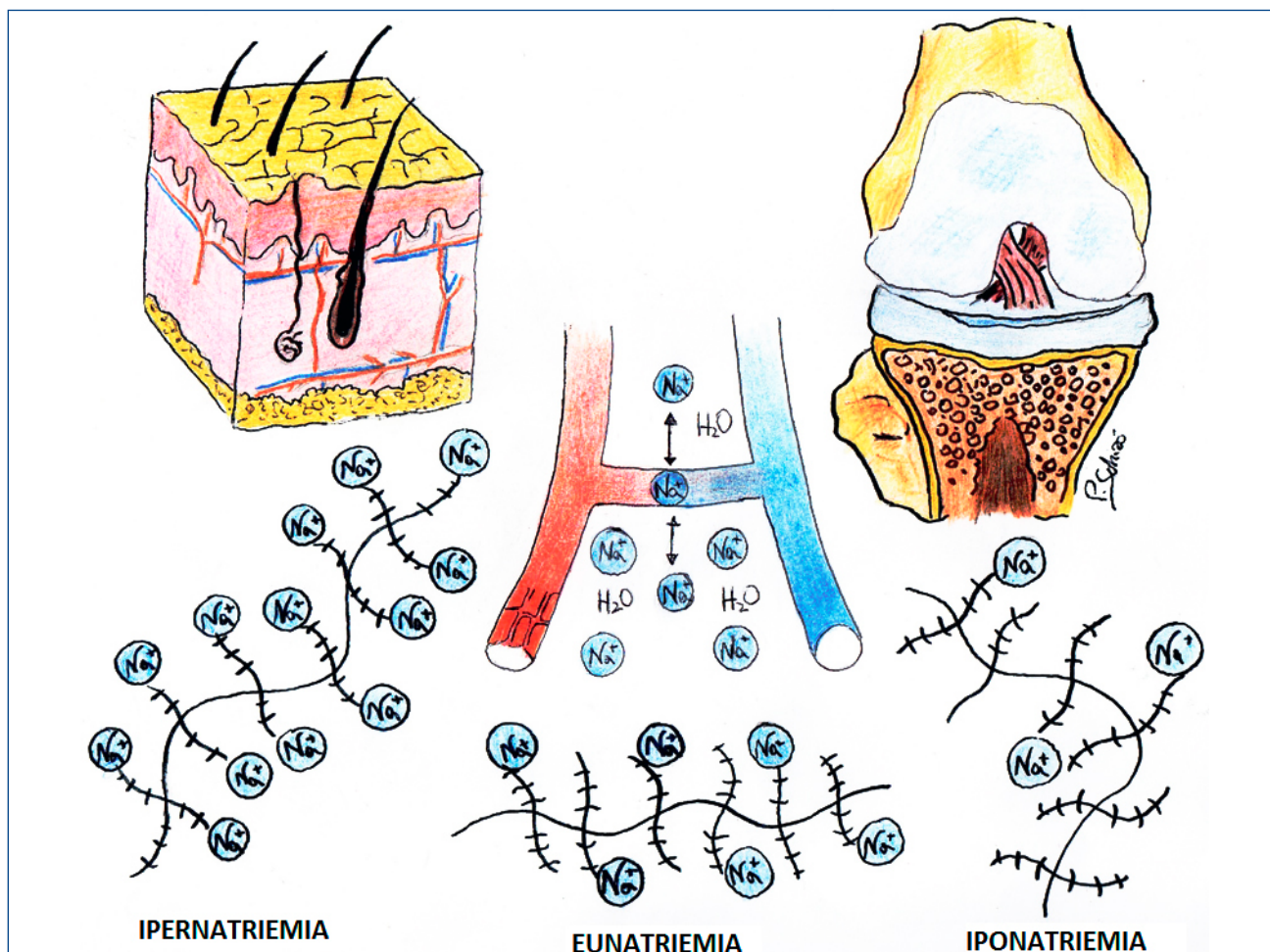


Fig. 2. Legame del sodio ai proteoglicani nella matrice ossea, la cartilagine e altri tessuti connettivi. È stato proposto che il sodio intrappolato in tali tessuti costituisca una riserva dell'organismo, dal quale lo ione può essere mobilizzato (in entrambi i sensi) a seconda delle necessità. Il numero delle cariche negative disponibili per legare gli ioni sodio, varia in base alla concentrazione nei tessuti interstiziali.

Per quanto riguarda invece le manifestazioni acute dell'iponatriemia, esse dipendono principalmente dallo spostamento osmotico dell'acqua a livello delle cellule cerebrali, che provoca un aumento del volume del compartimento intracellulare e rigonfiamento delle cellule (edema cerebrale)²⁰.

I sintomi sono principalmente neurologici e la loro gravità correla con la concentrazione plasmatica di sodio e la rapidità di insorgenza.

Le forme lievi solitamente sono asintomatiche oppure possono causare nausea, malessere generale, disturbi dell'attenzione. Nelle forme più severe compaiono cefalea, confusione mentale, sonnolenza e alterazioni dello stato di coscienza, via via più gravi, che possono portare fino al coma.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO DELL'IPONATRIEMIA

La parte più delicata nella gestione delle iponatriemie è la loro correzione. Questa dovrà avvenire tenendo conto della presenza di sintomi e segni clinici, ma soprattutto dei tempi di insorgenza (forma acuta vs forma cronica)^{39 40}.

L'iponatriemia acuta può essere trattata con maggiore incisività rispetto alla forma cronica, poiché il rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica centrale è ridotto, dal momento che i fenomeni di compenso non hanno ancora avuto modo d'instaurarsi.

Quando l'epoca d'insorgenza dell'iponatriemia non è nota, questa andrà trattata come se fosse una forma cronica.

In questo caso la concentrazione plasmatica di sodio deve essere aumentata molto gradualmente e senza superare 8-10 mmol/L nelle 24 ore. Una correzione troppo rapida espone ad un rischio concreto di demielinizzazione osmotica centrale, complicanza dalle conseguenze disastrose ⁴¹.

Stabilita la diagnosi, bisognerà ricercare attentamente ed eventualmente eliminare cause reversibili di iponatremia (ad esempio l'uso di farmaci tra i quali diuretici e antidepressivi), valutare attentamente l'introito di acqua e sodio (tramite alimentazione, infusioni, nutrizione ecc.) e reintegrare il sodio mediante terapia infusioneale.

L'approccio più comune prevede la somministrazione di soluzione salina ipertonica al 3% in infusione continua. La concentrazione plasmatica di sodio dovrebbe essere aumentata lentamente, senza superare 10 mmol/l nelle prime 24 ore ^{20 39}.

Nelle forme croniche può essere utile la restrizione idrica e l'aumento dell'introito di sodio nella dieta, anche sotto forma di compresse di sale ^{20 29}.

È stata dimostrata l'utilità della demeclociclina ⁴², antibiotico provvisto di attività antagonista nei confronti dell'ADH, e dell'urea ⁴³ per via orale poiché induce diuresi osmotica. Tuttavia i potenziali effetti tossici soprattutto epatici e renali ne hanno limitato molto l'impiego clinico ^{44 45}.

Più recentemente è stata approvata una nuova classe farmacologica in grado di aumentare la clearance dell'acqua libera da soluti, incrementando la concentrazione plasmatica del sodio. Si tratta degli antagonisti non peptidici dei recettori della vasopressina (vaptani), di cui il tolvaptan è l'unica molecola attualmente disponibile in Italia ⁴⁶⁻⁴⁸, ma il costo elevato di tale terapia ne limita molto l'impiego.

Questa terapia innovativa trova utilità nelle forme di SIADH con iponatremia grave persistente non responsiva agli altri trattamenti ⁴⁹. Inoltre alcuni studi ne indicano una possibile applicazione nell'iposodiemia ipervolemica associata

ad insufficienza cardiaca ⁵⁰, cirrosi ⁵¹ e gravi patologie neurologiche ⁵².

CONCLUSIONI

L'iponatremia è lo squilibrio elettrolitico più frequentemente riscontrato nei pazienti ospedalizzati e merita dunque più attenzione di quanto generalmente gli viene dedicata ⁵³. Tale disionia costituisce infatti un fattore prognostico negativo ⁵⁴, capace di complicare la gestione e aumentare la durata della degenza ⁵⁵ del paziente anziano fragile con pluripatologie e ridotta capacità omeostatica e di compenso, spesso trattato con vari farmaci che direttamente o indirettamente influenzano il metabolismo del sodio e dell'acqua.

Ai fini clinici e terapeutici è poi molto importante dirimere tra forme acute e croniche, sintomatiche e non. Per forme acute intendiamo quelle insorte da meno di 24 ore, con o senza manifestazioni cliniche. Le forme croniche sono invece quelle che si protraggono più a lungo, lasciando il tempo alle cellule di mettere in atto meccanismi di adattamento.

Questa valutazione è particolarmente rilevante per definire l'atteggiamento più corretto (più o meno cauto) con cui il medico geriatra deve affrontare tale problematica, fermo restando che non esiste un approccio rigido e valido per tutti, ma che ogni paziente è diverso dall'altro. Non dimentichiamo, inoltre, che anche l'iponatremia cronica lieve può avere conseguenze cliniche rilevanti, quali deficit dell'attenzione, instabilità e disturbi dell'andatura, aumento del rischio di cadute, osteoporosi e fratture.

Pertanto, la conoscenza di tali problematiche e la gestione di questi squilibri deve essere parte fondamentale della cultura internistico-geriatrica, capace di guardare alla globalità della persona, senza perdere mai di vista la complessità e la fragilità del paziente anziano.

Le alterazioni della concentrazione plasmatica del sodio rappresentano una delle disionie di più frequente riscontro nei pazienti ricoverati e l'incidenza e la prevalenza aumentano con l'età. Molteplici fattori correlati all'invecchiamento giocano un ruolo in tal senso; ad esempio, variazioni anatomiche e funzionali, modificazioni della composizione corporea, alterazioni dei meccanismi fisiologici che regolano il metabolismo e l'omeostasi del sodio e dell'acqua. L'aumento dell'incidenza di tali disturbi nella popolazione anziana rappresenta un chiaro esempio di come l'invecchiamento è in grado di compromettere le capacità di compenso, di adattamento e l'omeostasi dell'organismo.

Parole chiave: Iponatremia, Sodio, Anziano, Osmolarità, SIADH

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Thompson CJ. *Hyponatraemia: new associations and new treatments*. Eur J Endocrinol 2010;162:S1-3.
- ² Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. *Incidence and prevalence of hyponatremia*. Am J Med 2006;119:S30-35.
- ³ Hawkins RC. *Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia*. Clin Chim Acta 2003;337:169-72.
- ⁴ Choudhury D, Levi M. *Aging and kidney disease*. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008, pp. 681-701.
- ⁵ Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, et al. *The aging kidney*. Kidney Int 2008;74:710-20.
- ⁶ Hill GS, Heudes D, Bariety J. *Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation*. Kidney Int 2003;63:1027-36.
- ⁷ Epstein M, Hollenberg NK. *Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man*. J Lab Clin Med 1976;87:411-7.
- ⁸ Tsunoda K, Abe K, Goto T, et al. *Effect of age on the renin-angiotensin-aldosterone system in normal subjects: simultaneous measurement of active and inactive renin, renin substrate, and aldosterone in plasma*. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:384-9.
- ⁹ Weidmann P, De Myttenarere-Bursztein S, Maxwell MH, et al. *Effect of aging on plasma renin, aldosterone in normal man*. Kidney Int 1975;8:325-33.
- ¹⁰ Anderson S. *Ageing and the renin-angiotensin system. Editorial Comment*. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1093-4.
- ¹¹ Luft FC, Grim CE, Fineberg N, et al. *Effects of volume expansion and contraction normotensive whites, blacks, and subjects of different ages*. Circulation 1979;59:643-50.
- ¹² Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, et al. *Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide*. Physiol Rev 1990;70:665-99.
- ¹³ Ohashi M, Fujio N, Nawata H, et al. *High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged men*. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:81-5.
- ¹⁴ Clark BA, Elahi D, Shannon RP, et al. *Influence of age and dose on the end-organ response to atrial natriuretic peptide in humans*. Am J Hypertension 1991;4:500-7.
- ¹⁵ Bengle H, Mathias R, Perkins J, et al. *Urinary concentrating defect in the aged rat*. Am J Physiol 1981;240:147-50.
- ¹⁶ Crowe MJ, Forsling ML, Rolls BJ, et al. *Altered water excretion in healthy elderly men*. Age Ageing 1987;16:285-93.
- ¹⁷ Lindeman RD, Van Buren H, Maisz L. *Osmolar renal concentration ability in healthy young men and hospitalized patients without renal disease*. N Engl J Med 1960;262:1306-9.
- ¹⁸ Adrogué HJ, Madias NE. *Hyponatremia*. N Engl J Med 2000;342:1581-9.
- ¹⁹ Weisberg LS. *Pseudohyponatremia. A reappraisal*. Am J Med 1989;89:315-8.
- ²⁰ Mount DB. *Fluid and electrolyte disturbances*. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: Mc Graw Hill 2014, pp. 343-361.
- ²¹ Barbagallo M, Dominguez LJ, Damiani P, et al. *Equilibrio acido base e squilibri idroelettrolitici nell'anziano*. In: Marigliano V, ed. *Manuale Breve di Geriatria*. Roma: Società Editrice Universo 2012, pp. 103-118.
- ²² Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. *The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis*. CMAJ 2002;166:1056-62.
- ²³ Verbalis JG, Berl T. *Disorders of water metabolism*. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008, pp. 459-504.
- ²⁴ Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, et al. *Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia*. J Natl Med Assoc 2003;95:335-43.
- ²⁵ Dundas B, Harris M, Narasimhan M. *Psychogenic polydipsia review: etiology, differential and treatment*. Curr Psychiatry Rep 2007;9:236-4.
- ²⁶ Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, et al. *Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence*. Drug Saf 2010;33:101-14.
- ²⁷ Ellison DH, Berl T. *Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis*. N Engl J Med 2007;356:2064-72.
- ²⁸ Hannon M, Thompson C. *SIADH: prevalence, causes and consequences*. Eur J Endocrinol 2010;162:S5-12.
- ²⁹ Sterns RH. *Disorders of plasma sodium-causes, consequences, and correction*. N Engl J Med 2015;372:55-65.
- ³⁰ Faber SJ. *Mucopolysaccharides and sodium metabolism*. Circulation 1960;21:941-7.
- ³¹ Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, et al. *Spooky sodium balance*. Kidney Int 2014;85:759-67.
- ³² Titze J, Shankibaei M, Shafflhuber M, et al. *Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skyn*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H203-8.
- ³³ Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, et al. *Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure*. J Clin Invest 2013;123:2803-15.
- ³⁴ Hannon MJ, Verbalis JG. *Sodium homeostasis and bone*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2014;23:370-6.
- ³⁵ Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. *Hyponatremia-induced osteoporosis*. J Bone Miner Res 2010;25:554-63.
- ³⁶ Hoorn EJ, Liamis G, Zietse R, et al. *Hyponatremia and bone: an emerging relationship*. Nat Rev Endocrinol 2011;8:33-9.
- ³⁷ Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. *Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits*. Am J Med 2006;119:71.
- ³⁸ Zaino CJ, Maheshwari AV, Goldfarb DS. *Impact of mild chronic hyponatremia on falls, fractures, osteoporosis, and death*. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2013;42:522-7.
- ³⁹ Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. *Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia*. Eur J Endocrinol 2014;170:G1-47.
- ⁴⁰ Verbalis JG, Golsmith SR, Greenberg A, et al. *Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations*. Am J Med 2007;120:S1-21.
- ⁴¹ Mohamand HK, Issa D, Ahmad Z, et al. *Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection*. Clin Am Soc Nephrol 2007;2:1110-7.
- ⁴² Zietse R, van der Lubbe N, Hoorn EJ, et al. *Current*

- and future treatment options in SIADH. *NDT plus* 2009;2:iii12-19.
- ⁴³ Soupart A, Coffernils M, Couturier B, et al. *Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH*. *CJASN* 2012;7:742-7.
- ⁴⁴ Curtis NJ, van Heyningen C, Turner JJ, et al. *Irreversible nephrotoxicity from demeclocycline in the treatment of hyponatremia*. *Age Ageing* 2002;31:151-2.
- ⁴⁵ Berl T. *An elderly patient with chronic hyponatremia*. *CJASN* 2013;8:469-75.
- ⁴⁶ Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, et al. *Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and metaanalysis*. *Am J Kidney Dis* 2010;56:325-37.
- ⁴⁷ Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. *Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia*. *N Engl J Med* 2006;355:2099-122.
- ⁴⁸ Leirich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, et al. *A role of vaptans in the management of hyponatremia*. *Am J Kidney Dis* 2013;62:364-76.
- ⁴⁹ Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, et al. *Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*. *Eur J Endocrinol* 2011;164:725-32.
- ⁵⁰ Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, et al. *Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials*. *JAMA* 2007;297:1332-43.
- ⁵¹ Nemerovski C, Hutchinson DJ. *Treatment of hypervolemic or euvoletic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review*. *Clin Ther* 2010;32:1015-32.
- ⁵² Buckley MS, Patel SA, Hattrup AE, et al. *Conivaptan for treatment of hyponatremia in neurologic and neurosurgical adults*. *Ann Pharmacother* 2013;47:1194-200.
- ⁵³ Rajendran R, Grossman AB, Kar P. *Vasopressin receptor antagonist in the treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in general hospital practice*. *Endocr J* 2012;59:903-9.
- ⁵⁴ Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. *Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia*. *Am J Med* 2009;122:857-65.
- ⁵⁵ Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, et al. *Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients*. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1601-8.