

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200107



Αρ. εισ:.....200...4.

65
ΕΙΣ
ΛΙΑ
2003

259





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Τσιάνος

**ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ**

ΛΙΑΜΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Νόμος 5343/32, άρθρο 202, §2)



ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 03/11/1998

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Μωυσής Ελισάφ

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΜΕΛΗ

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μωυσής Ελισάφ

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δημήτριος Σιδερός

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αγαθοκλής Τσατσούλης

Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σταυρούλα Τσιάρα

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ελένη Μπαϊρακτάρη

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιοχημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα

Η Γραμματέας της Σχολής

Ευαγγελία Τσαγγαλά



**Στον καθηγητή και δάσκαλό μου
Μωυσή Ελισάφ**



**Στην ιερή μνήμη του πατέρα μου
Στη μητέρα μου Αλκμήνη**

Στη γυναίκα μου Σοφία



Πρόλογος

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον κ. Μωυσή Ελισάφ, Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση αυτού του έργου, για τη διδασκαλία του στην κατανόηση και αντιμετώπιση των διαταραχών του μεταβολισμού του νατρίου, για τη διαμόρφωση του πρωτοκόλλου της μελέτης, για τις υποδείξεις του όσον αφορά την ανάλυση των αποτελεσμάτων και τέλος για τη διόρθωση του κειμένου. Χωρίς την καθοδήγησή του δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Επαμεινώνδα Τσιάνο Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και διευθυντή της Παθολογικής κλινικής, από την οποία αντλήθηκε το υλικό της μελέτης, καθώς και τον κ. Κωνσταντίνο Σιαμόπουλο Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους και την κριτική επεξεργασία των δεδομένων της διατριβής μου.

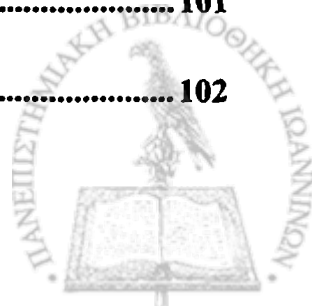
Επίσης, ευχαριστώ θερμά όλο το ιατρικό προσωπικό της Παθολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για τη βοήθεια του στην ακριβή τήρηση του πρωτοκόλλου της μελέτης.

Τέλος, ευχαριστώ τη σύζυγο μου Σοφία για την ηθική της συμπαράσταση και υπομονή κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
1.1 ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ	18
1.1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ : ΟΡΙΣΜΟΣ – ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ.....	18
1.1.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ –ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ –ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	18
1.1.3 ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ	47
1.1.4 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	48
1.1.5 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ.....	52
1.1.6 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ	56
1.1.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ	64
1.2 ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ	65
1.2.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ –ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ –ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	65
1.2.2 ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ	86
1.2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ.....	87
1.2.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ.....	89
1.2.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ	94
1.2.6 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ	96
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	97
2.1 Σκοπός της μελέτης	98
2.2 Ασθενείς και μέθοδοι.....	98
2.3 Στατιστική Ανάλυση	101
2.4 Αποτελέσματα	102



2.5 Συζήτηση	163
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	189
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	192
SUMMARY	196
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	200
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ.....	253



ΑΝΑΛΟΓΗ ΑΝΕΚΔΟΤΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΝΑΛΟΓΗ ΑΝΕΚΔΟΤΑ

Το παρόν αποτελεί μέρος της συλλογής των ανέκδοτων που έχουν συλλεχθεί από διάφορες πηγές. Οι ανέκδοτοι αυτοί έχουν επιλεγεί για να παρέχουν στον αναγνώστη μια σειρά από αστεία και γέλια. Η συλλογή αυτή είναι η πρώτη έκδοση και περιλαμβάνει μια μεγάλη ποσότητα από τα καλύτερα ανέκδοτα που έχουν γραφτεί ποτέ.

Οι ανέκδοτοι αυτοί είναι κατάλληλοι για όλους, από τα παιδιά μέχρι τους ηλικιωμένους. Είναι μια εξαιρετική ευκαιρία να γελάσουμε και να χαλαρώσουμε. Η συλλογή αυτή είναι η πρώτη έκδοση και περιλαμβάνει μια μεγάλη ποσότητα από τα καλύτερα ανέκδοτα που έχουν γραφτεί ποτέ.

Οι ανέκδοτοι αυτοί είναι κατάλληλοι για όλους, από τα παιδιά μέχρι τους ηλικιωμένους. Είναι μια εξαιρετική ευκαιρία να γελάσουμε και να χαλαρώσουμε. Η συλλογή αυτή είναι η πρώτη έκδοση και περιλαμβάνει μια μεγάλη ποσότητα από τα καλύτερα ανέκδοτα που έχουν γραφτεί ποτέ.

Οι ανέκδοτοι αυτοί είναι κατάλληλοι για όλους, από τα παιδιά μέχρι τους ηλικιωμένους. Είναι μια εξαιρετική ευκαιρία να γελάσουμε και να χαλαρώσουμε. Η συλλογή αυτή είναι η πρώτη έκδοση και περιλαμβάνει μια μεγάλη ποσότητα από τα καλύτερα ανέκδοτα που έχουν γραφτεί ποτέ.

Οι ανέκδοτοι αυτοί είναι κατάλληλοι για όλους, από τα παιδιά μέχρι τους ηλικιωμένους. Είναι μια εξαιρετική ευκαιρία να γελάσουμε και να χαλαρώσουμε. Η συλλογή αυτή είναι η πρώτη έκδοση και περιλαμβάνει μια μεγάλη ποσότητα από τα καλύτερα ανέκδοτα που έχουν γραφτεί ποτέ.



1.1 ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

1.1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ : ΟΡΙΣΜΟΣ – ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η υπονατρίαμια (μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου $< 135 \text{ mEq/L}$), παρατηρείται στο 1-3% των ατόμων που νοσηλεύονται σε παθολογικές ή χειρουργικές κλινικές. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η υπονατρίαμια εγκαθίσταται μετά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο και για αυτό το λόγο θεωρείται ως ιατρογενής.¹

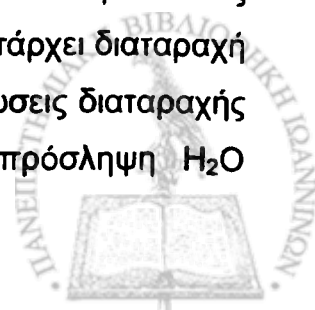
1.1.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η συγκέντρωση του νατρίου ($[\text{Na}^+]$) στον ορό εξαρτάται :

α) Από το συνολικό ποσό του ανταλλάξιμου νατρίου (Na^+_e) και του ανταλλάξιμου καλίου (K^+_e), τα οποία, μαζί με τα αντίστοιχα ανιόντα, καθορίζουν την ωσμωτική πίεση (P_{osm}) του εξωκυτταρίου και του ενδοκυτταρίου χώρου και

β) Από το ολικό νερό του σώματος (TBW).²

Από τη συσχέτιση αυτή, η οποία εκφράζεται από την εξίσωση: $[\text{Na}^+]_{\text{ορού}} = (\text{Na}^+_e + \text{K}^+_e) / \text{TBW}$, προκύπτει ότι η υπονατρίαμια οφείλεται είτε σε κατακράτηση H_2O , είτε σπανιότερα σε απώλεια διαλυτών ουσιών (K^+ , Na^+) μεγαλύτερη από την αντίστοιχη απώλεια H_2O , όπως συμβαίνει σε ορισμένες περιπτώσεις μετά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών. Η οξεία φόρτιση με H_2O σε φυσιολογικά άτομα δεν προκαλεί υπονατρίαμια, αφού η μείωση της ωσμωτικότητας που οφείλεται στην πρόσληψη νερού έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της δίψας και την αναστολή της έκκρισης της ADH, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε αποβολή της περίσσειας H_2O ($> 80\%$ μέσα σε 4 ώρες) και σε αποκατάσταση της νορμονατρίαμιας.^{3,4} Η έκκριση της ADH σταματά όταν η P_{osm} μειωθεί κάτω από 275 mosmol/kg , όταν δηλαδή η συγκέντρωση του Na^+ είναι περίπου 135 mEq/L . Επί απουσίας ADH, η ωσμωτικότητα των ούρων (U_{osm}) μπορεί να μειωθεί σε πολύ χαμηλά επίπεδα [$40-100 \text{ mosmol/kg}$, που αντιστοιχεί σε Ειδικό Βάρος (E.B.) ούρων 1001-1003], με τη μέγιστη ικανότητα αποβολής ελευθέρου ύδατος να υπερβαίνει τα 10 L/ημέρα, σε περιπτώσεις φυσιολογικής δίαιτας. Επομένως, υπονατρίαμια παρατηρείται όταν υπάρχει διαταραχή της ικανότητας των νεφρών να απεκκρίνουν H_2O , δηλαδή σε περιπτώσεις διαταραχής της ικανότητας αραίωσης των ούρων, ή σπανιότερα, όταν η πρόσληψη H_2O



υπερβαίνει τη μέγιστη ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν H_2O (ψυχογενής πολυδιψία). Επειδή η καταστολή της έκκρισης της ADH είναι καθοριστικής σημασίας για την απέκκριση ενός φορτίου H_2O , η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων ADH είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση και διατήρηση της υπονατριαιμίας. Ουσιαστικά όλοι οι υπονατριαιμικοί ασθενείς (αν εξαιρεθούν οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ψυχογενή πολυδιψία) έχουν αυξημένα επίπεδα ADH. Τα πιο συχνά αίτια υπονατριαιμίας είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH) και η μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος (που αποτελεί ένα φυσιολογικό ερέθισμα για την έκκριση της ADH).^{1,5}

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Στην κλινική πράξη οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες της $Posm$ είναι το Na^+ και τα ανιόντα που το συνοδεύουν (κατά κύριο λόγο το Cl^- και τα HCO_3^-), η γλυκόζη και η ουρία. Η $Posm$ μετράται με το ωσμώμετρο ή προσδιορίζεται από την εξίσωση :

$$Posm \text{ (mosmol/kg } H_2O) = 2 \times Na^+_{\text{ορού}} \text{ (mEq/L)} + \text{γλυκόζη (mg/dl)/18} + \text{ουρία (mg/dl)/6}$$

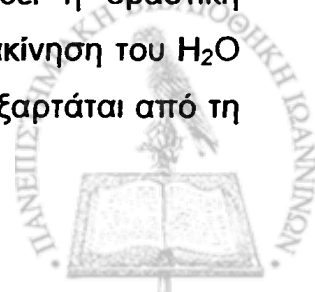
Οι φυσιολογικές τιμές της $Posm$ είναι 275-290 mosmol/kg.

Η διαφορά ανάμεσα στη μετρούμενη και την υπολογιζόμενη τιμή της ωσμωτικότητας καλείται ωσμωτικό χάσμα. Σε φυσιολογικές συνθήκες η διαφορά αυτή είναι μικρότερη από 5-10 mosmol/kg, αφού η συνεισφορά των άλλων διαλυτών ουσιών στην τιμή της ωσμωτικότητας είναι πολύ μικρή. Αν το ωσμωτικό χάσμα είναι αυξημένο, τότε :

α) Υπάρχει μείωση της συγκέντρωσης του Na^+ εξαιτίας υπερλιπιδαιμίας ή υπερπρωτεϊναιμίας ή

β) Υπάρχουν στον ορό ωσμωτικά δραστικές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους, όπως η αλκοόλη, η μεθανόλη, η αιθυλενογλυκόλη, η μαννιτόλη, οι οποίες αυξάνουν την ωσμωτικότητα που μετράται με το ωσμώμετρο.

Με το ωσμώμετρο εκτιμάται η συγκέντρωση όλων των διαλυτών ουσιών στο H_2O που περιέχεται στο εξεταζόμενο δείγμα ορού, ενώ δεν είναι σε θέση να προσδιορισθεί το κλάσμα του ορού που είναι H_2O , ούτε να διαχωρισθεί ποιες διαλυτές ουσίες περνούν τις κυτταρικές μεμβράνες και επομένως δεν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διακίνηση του H_2O . Για αυτό το λόγο πρέπει να υπολογισθεί η δραστική ωσμωτικότητα του πλάσματος (τονικότητα), η οποία καθορίζει τη μετακίνηση του H_2O διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Η τονικότητα του πλάσματος εξαρτάται από τη



συγκέντρωση των ωσμωτικά δραστικών ουσιών (π.χ. του Na^+ , της γλυκόζης, της μαννιτόλης, κτλ) και προσδιορίζεται από την εξίσωση :

$$\text{Τονικότητα} = 2 \times \text{Na}^+_{\text{ορού}} (\text{mmol/L}) + \text{γλυκόζη} (\text{mg/dl})/18 \quad (\Phi.Τ.:270-285 \text{ mosmol/kg})$$

Αντίθετα, ουσίες όπως η ουρία και η αλκοόλη εισέρχονται ελεύθερα στα κύτταρα και ως εκ τούτου, αν και συμμετέχουν στη μετρούμενη τιμή της ωσμωτικότητας του ορού, δεν επηρεάζουν την τονικότητά του και επομένως τη συγκέντρωση του Na^+ του ορού ή το ισοζύγιο του H_2O .

Εξαιτίας της καθοριστικής σημασίας του Na^+ του ορού στη ρύθμιση της ωσμωτικής πίεσης του εξωκυττάριου υγρού, η υπονατριαιμία συνοδεύεται κατά κανόνα από ελάττωση της δραστικής Posm και για το λόγο αυτό χαρακτηρίζεται και ως υποτονική ή υποωσμωτική υπονατριαιμία. Σε ελάχιστες όμως περιπτώσεις η υπονατριαιμία συνοδεύεται από φυσιολογική ή αυξημένη δραστική Posm (ψευδο-υπονατριαιμία).

ΥΠΟΤΟΝΙΚΗ Ή ΥΠΟΩΣΜΩΤΙΚΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Τα αίτια της υποτονικής υπονατριαιμίας φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΤΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Με διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης νερού

Ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος

Διουρητικά

Νεφρική ανεπάρκεια

Υπερέκκριση ADH: Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH, έλλειψη κορτικοειδών, υποθυρεοειδισμός

Εγκεφαλοπάθεια με απώλεια Na^+

Με φυσιολογική νεφρική απέκκριση νερού

Πρωτοπαθής πολυδιψία

Σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη

Ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος

Οι καταστάσεις αυτές συνοδεύονται είτε από πραγματική συστολή του εξωκυττάριου όγκου είτε από έκπτυξή του (Πίνακας 2).



Πίνακας 2**ΑΙΤΙΑ ΕΛΑΤΤΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ****Συστολή εξωκυττάριου όγκου**

Εξωνεφρικές απώλειες υγρών

-Από το πεπτικό: Έμετοι, διάρροιες, ειλεός

-Από το δέρμα: Εφιδρώσεις, εγκαύματα, κυστική ίνωση

-Από τον τρίτο χώρο: Παγκρεατίτιδα, βαριά θλαστικά τραύματα

Νεφρικές απώλειες

-Διουρητικά

-Υποαλδοστερονισμός

-Νεφροπάθειες με απώλεια άλατος (πολυκυστικοί νεφροί, κυστική νόσος της μυελώδους μοίρας, χρόνια πυελονεφρίτιδα, νεφροπάθεια από αναλγητικά, αποφρακτική ουροπάθεια, νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II)

Οιδηματώδεις καταστάσεις

Καρδιακή ανεπάρκεια

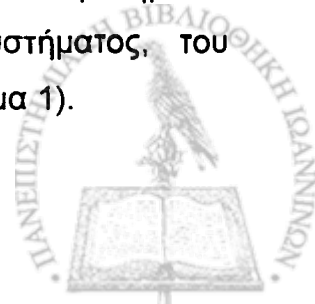
Κίρρωση ήπατος με ασκίτη

Νεφρωσικό σύνδρομο με σημαντική υποαλβουμιναιμία

Στους ασθενείς με οίδημα, παρά το γεγονός ότι ο συνολικός όγκος του εξωκυττάριου υγρού είναι αυξημένος, ο ενδαγγειακός όγκος που αρδεύει τους ιστούς είναι ελαττωμένος. Η μείωσή του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος οφείλεται στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε μείωση της καρδιακής παροχής, στο νεφρωσικό σύνδρομο στη συνυπάρχουσα υποαλβουμιναιμία, ενώ στην προχωρημένη κίρρωση του ήπατος σε σπλαγχνική και περιφερική αγγειοδιαστολή, στις δημιουργούμενες αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις (στο δέρμα και το γαστρεντερικό σωλήνα), καθώς και στην υπολευκωματιναιμία που συχνά συνυπάρχει.

Η εγκατάσταση της υπονατριαιμίας σε περιπτώσεις ελάττωσης του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος οφείλεται σε μηχανισμούς που κινητοποιούνται εξαιτίας της υποογκαιμίας. Έτσι εξηγείται η εμφάνιση υπονατριαιμίας σε περιπτώσεις συστολής του εξωκυττάριου όγκου από εξωνεφρικές ή νεφρικές απώλειες, οι οποίες επειδή είναι υπότονες ή ισότονες σε σχέση με το πλάσμα θα προκαλούσαν υπερνατριαιμία.

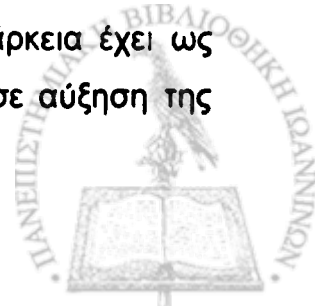
Στις περιπτώσεις ελάττωσης του ενδαγγειακού όγκου παρατηρείται αντιρροπιστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και υπερέκκριση της ADH (σχήμα 1).



Η υποογκαιμία είναι,σε σύγκριση με την αύξηση της δραστηκής Posm, λιγότερο ισχυρό ερέθισμα για την έκκριση της ADH. Ενώ μια αύξηση της Posm κατά 1% αυξάνει την απελευθέρωση της ADH, μικρές μειώσεις του όγκου, ενώ είναι ικανές να αυξήσουν την έκκριση της νοραδρεναλίνης και της ρενίνης,έχουν μικρή επίδραση στην έκκριση της ADH. Για να αυξηθεί η έκκριση της ADH από την υποογκαιμία (διαμέσου της ενεργοποίησης των τασεουποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου) πρέπει να έχει επέλθει σημαντική ελάττωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος (κατά 10% και πλέον),ώστε να προκληθεί μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης.^{6,7} Από τη στιγμή, όμως, που θα εμφανισθεί υπόταση, απελευθερώνονται μεγάλες ποσότητες ADH (ακόμη κι αν η δραστηκή Posm είναι χαμηλή) και τα επίπεδα της ορμόνης στην κυκλοφορία υπερβαίνουν σημαντικά τα αντίστοιχα που προκαλούνται από την υπερωσμωτικότητα.^{6,8}

Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει το αίσθημα της δίψας με αποτέλεσμα αυξημένη πρόσληψη νερού⁹, ενώ η αγγειοτενσίνη II σε συνδυασμό με την νοραδρεναλίνη προκαλούν ενδονεφρικές μεταβολές (μείωση της σπειράματικής διήθησης και αύξηση της επαναρρόφησης νερού και νατρίου στα εγγύς ουροφόρα σωληνάρια) που οδηγούν σε μείωση της ποσότητας του σπειραματικού διηθήματος το οποίο παρουσιάζεται στις θέσεις αραίωσης των νεφρώνων.Ως αποτέλεσμα,υπάρχει ελάττωση της αποβολής ελεύθερου ύδατος¹⁰,ακόμη και αν έχει κατασταλεί η έκκριση της ADH.¹¹ Φαίνεται όμως ότι ο μηχανισμός των ενδονεφρικών μεταβολών είναι λιγότερο σημαντικός από την αύξηση της ADH για την πρόκληση υπονατριαιμίας, επειδή η χορήγηση ανταγωνιστών της ADH σε πειραματόζωα με κίρρωση, καθώς και σε πειραματόζωα με καρδιακή ή επινεφριδιακή ανεπάρκεια, προκαλεί αποκατάσταση της ικανότητας αραίωσης των ούρων, χωρίς παράλληλη βελτίωση της αιμάτωσης των ιστών.¹²⁻¹⁴

Ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με ελάττωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος είναι η μη ωσμωτική υπερέκκριση της ADH, η οποία οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση νερού στα αθροιστικά σωληνάρια. Πράγματι, όλοι σχεδόν οι υπονατριαιμικοί ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια ή ηπατική κίρρωση έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις ADH στο πλάσμα.^{1,15-18} Η χορήγηση των αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης I σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης της ADH¹⁹ που αποδίδεται σε αύξηση της

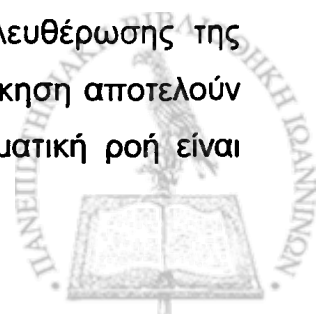


αιμάτωσης των ιστών, ενώ σε υπονατριαιμικούς ασθενείς είναι δυνατό να αυξήσει τα επίπεδα του νατρίου του ορού.²⁰

Η υπονατριαιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση του ήπατος υποδηλώνει ότι η νόσος είναι προχωρημένη²¹⁻²⁴ και είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας κακής έκβασης αυτών των ασθενών. Πράγματι, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συγκέντρωση νατρίου στο πλάσμα μικρότερη από 136 meq/L έχουν μικρότερη επιβίωση σε σύγκριση με νορμονατριαιμικά άτομα.²⁵ Αξίζει να σημειωθεί ότι, η φυσιολογική ικανότητα αποβολής ύδατος είναι πολύ μεγάλη, έτσι, ακόμη και μια μικρή μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου αντικατοπτρίζει σοβαρή διαταραχή της ικανότητας αποβολής ελεύθερου ύδατος.

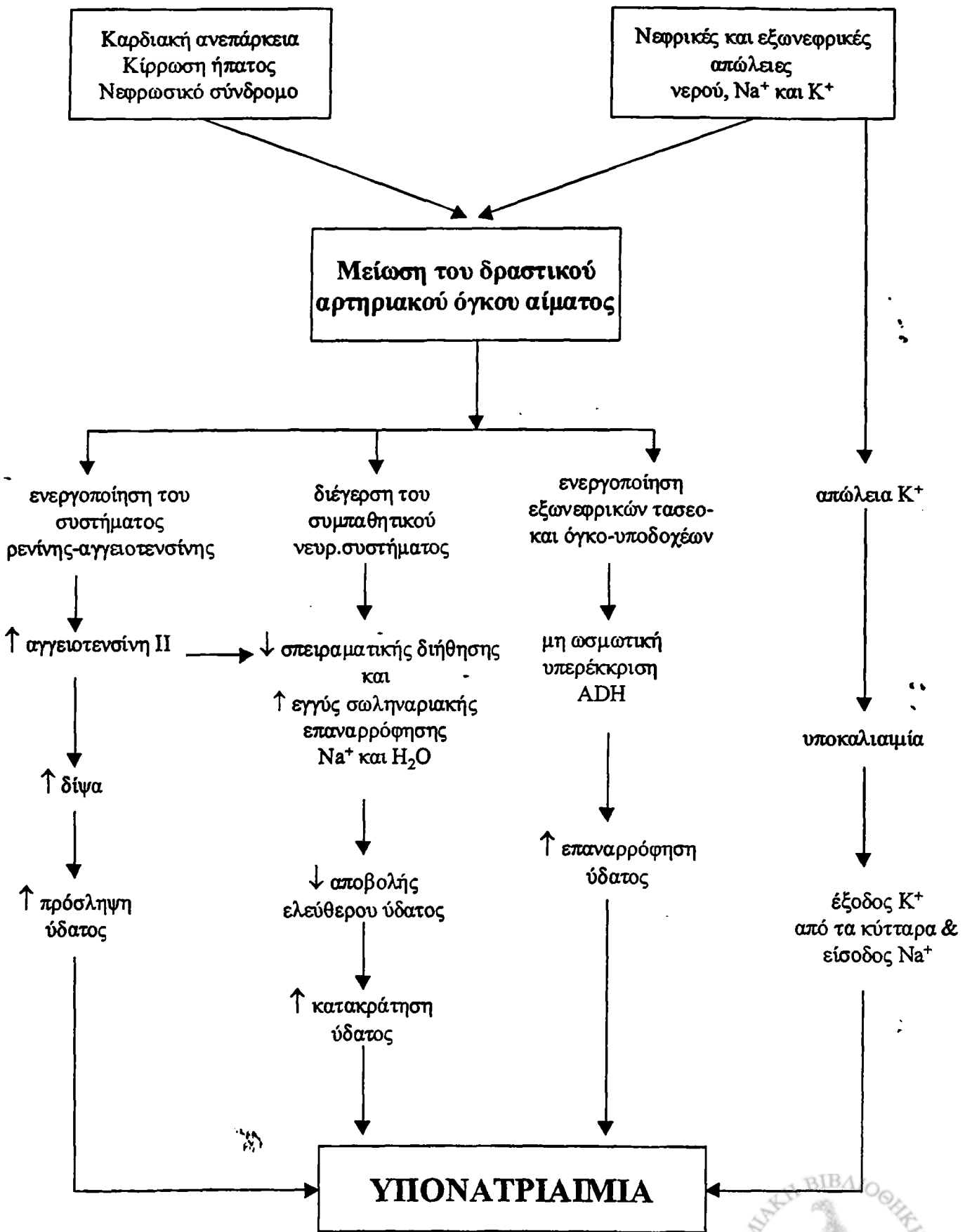
Στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας συμβάλλει η τυχόν συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία. Πρέπει να σημειωθεί ότι τόσο οι εξωνεφρικές απώλειες υγρών (πλην των εφιδρώσεων), όσο και οι νεφρικές απώλειες περιέχουν και σημαντικές ποσότητες καλίου. Η υποκαλιαιμία προάγει την έξοδο K^+ από τα κύτταρα και την είσοδο Na^+ σε αυτά (διακυτταρική ανταλλαγή κατιόντων). Σε φυσιολογικά άτομα, η πτώση της P_{osm} είναι παροδική, αφού η υποωσμωτικότητα καταστέλλει την έκκριση της ADH με αποτέλεσμα αυξημένη αποβολή νερού και επαναφορά της P_{osm} και της συγκέντρωσης του νατρίου στα φυσιολογικά επίπεδα. Όταν, όμως, η απελευθέρωση της ADH είναι αυξημένη εξαιτίας της συστολής του εξωκυττάρου όγκου, η υπονατριαιμία μπορεί να διατηρηθεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η χορήγηση KCl περιορίζει τη διακυτταρική ανταλλαγή των κατιόντων και διορθώνει την υπονατριαιμία.²⁶⁻²⁸

Τέλος, η αναπλήρωση των απωλειών νατρίου και νερού μόνο με τη λήψη νερού per os ή την ενδοφλέβια χορήγηση ισοωσμωτικού διαλύματος γλυκόζης έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπονατριαιμίας σε καταστάσεις με μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος. Για παράδειγμα, οι μαραθωνοδρόμοι εκτιμάται ότι έχουν στη διάρκεια του αγώνα περίπου 10 – 14 λίτρα απώλειες υγρών (με τον ιδρώτα) που περιέχουν 20 – 100 mEq/L νάτριο και κάλιο. Αν αυτές οι απώλειες αναπληρωθούν με σακχαρούχα διαλύματα μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπονατριαιμία, με μείωση της συγκέντρωσης νατρίου κάτω από 120 meq/L. Στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας συμβάλλει και η διαταραχή της αποβολής του ελεύθερου ύδατος εξαιτίας της αυξημένης απελευθέρωσης της ADH. Εκτός της υποογκαιμίας, η ναυτία, το stress και η ίδια η άσκηση αποτελούν ερεθίσματα για την έκκριση της ADH. Επειδή η σπλαγγχνική αιματική ροή είναι



μειωμένη κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης, η απορρόφηση των προσλαμβανόμενων υγρών μπορεί να καθυστερήσει με αποτέλεσμα την καθυστερημένη εμφάνιση της υπονατριαιμίας μετά το τέλος του αγώνα.²





ΣΧΗΜΑ 1 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην εμφάνιση υπονατρίαμιας σε περιπτώσεις μείωσης του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος



Διουρητικά

Η υπονατριαιμία είναι μία συχνή, αν και συνήθως ήπια επιπλοκή της θεραπείας με διουρητικά.^{27,28,32-35} Εντούτοις, οξεία σοβαρή υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα άτομα και συγκεκριμένα σε ασθενείς που πίνουν μεγάλες ποσότητες νερού.^{32,36} Τρεις μηχανισμοί σε συνδυασμό με την αυξημένη πρόσληψη ύδατος συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας από διουρητικά:

1) Η υποογκαιμία

2) Η υποκαλιαίμία, διαμέσου της διακυτταρικής ανταλλαγής κατιόντων. Πράγματι, σε αυτές τις περιπτώσεις ιόντα K^+ εξέρχονται από τα κύτταρα, ενώ παράλληλα ιόντα Na^+ εισέρχονται στα κύτταρα

3) Η άμεση αναστολή της αραίωσης των ούρων εξαιτίας της μείωσης της επαναρρόφησης του $NaCl$ στην αγκύλη του Henle και στον άπω νεφρώνα.³⁵

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από διουρητικά οφείλονται στα θειαζιδικά διουρητικά και πολύ σπάνια στα διουρητικά της αγκύλης.^{27,28,32-36} Αυτή η διαφορά μεταξύ των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης συσχετίζεται με τη διαφορετική θέση δράσης αυτών των φαρμάκων στο νεφρώνα.³⁷ Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν την επαναρρόφηση του $NaCl$ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και μειώνουν την ωσμωτικότητα στο διάμεσο χώρο της μυελώδους μοίρας των νεφρών.³⁷ Τα φάρμακα αυτά προκαλούν υποογκαιμία, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ADH και την αύξηση της διαπερατότητας των αθροιστικών σωληναρίων στο νερό. Ωστόσο, ο βαθμός της κατακράτησης νερού και συνεπώς η τάση για υπονατριαιμία περιορίζεται από την απουσία υπερτονικότητας στο διάμεσο χώρο της μυελώδους μοίρας των νεφρών. Επιπρόσθετα, τα διουρητικά της αγκύλης έχουν, σε αντίθεση με τα θειαζιδικά διουρητικά, βραχεία διάρκεια δράσης (περίπου 6 ώρες). Στη συνέχεια, όμως, παρατηρείται έντονη κινητοποίηση των μηχανισμών κατακράτησης νερού και ηλεκτρολυτών. Κατά συνέπεια, σε αντίθεση με τα θειαζιδικά διουρητικά, η πιθανότητα να παρατηρηθεί παρατεταμένη ένδεια ηλεκτρολυτών είναι μικρότερη.³⁸

Τα θειαζιδικά διουρητικά δρουν στον άπω νεφρώνα και δεν παρεμβαίνουν στη συμπύκνωση των ούρων, δηλαδή δεν επηρεάζουν την ωσμωτικότητα στο μυελικό διάμεσο χώρο.³⁷ Έτσι η υπονατριαιμία η οποία παρατηρείται σε ασθενείς που παίρνουν θειαζιδικά διουρητικά οφείλεται σε απώλεια διαλυτών ουσιών (δηλαδή K^+ και



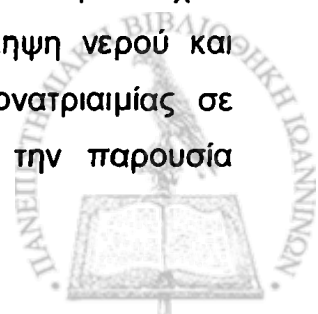
Na^+) μεγαλύτερη από την αντίστοιχη απώλεια νερού. Η απώλεια των διαλυτών ουσιών οφείλεται στη δράση των διουρητικών και η σημαντική κατακράτηση νερού στην υπερέκκριση της ADH σε συνδυασμό με την παρουσία υπερτονικότητας στο μυελικό διάμεσο χώρο.

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζονται σε ηλικιωμένα άτομα.^{27,32-35,41-45} Υπονατριαιμία παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες (το ποσοστό ανέρχεται σε μερικές σειρές στο 80%),^{27,40} κυρίως σε μικρόσωμες. Όπως είναι γνωστό, σε νεαρά ενήλικα άτομα το 60% του σωματικού βάρους στους άνδρες και το 50% στις γυναίκες αποτελείται από νερό, ενώ στα ηλικιωμένα άτομα το 50% και το 40% του σωματικού βάρους αντίστοιχα. Έτσι, σε άτομα με μειωμένο ολικό νερό (όπως είναι οι μικρόσωμες- ηλικιωμένες γυναίκες), μικρή αύξησή του ή/και μικρή απώλεια διαλυτών ουσιών (Na^+ και K^+) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου στον ορό.

- Η αυξημένη ευαισθησία των ηλικιωμένων ατόμων στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας από διουρητικά αποδίδεται επίσης στη μειωμένη ικανότητά τους να απεκκρίνουν νερό (πιθανά εξαιτίας ελαττωμένης παραγωγής νεφρικών προσταγλανδινών).⁴² Επιπρόσθετα, αν και τα θειαζιδικά διουρητικά διαταράσσουν την ικανότητα αραιώσης σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, η επίδραση αυτή είναι πιο έκδηλη στα ηλικιωμένα άτομα.⁴²

Σε ασθενείς με ιστορικό υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά η επαναχορήγηση του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου, η οποία αρχίζει μέσα σε λίγες ώρες από την χορήγηση του φαρμάκου, ενώ σοβαρή μείωση των επιπέδων του νατρίου εμφανίζεται σε λιγότερο από δύο ημέρες.^{32,33,44-46}

Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζεται μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου.^{32,33,35} Είναι γνωστό ότι η μέγιστη διούρηση παρατηρείται με την πρώτη δόση του διουρητικού, ενώ στη συνέχεια η ικανότητα διούρησης μειώνεται εξαιτίας της κινητοποίησης μηχανισμών κατακράτησης νατρίου. Συνεπώς, είναι πιθανότερο οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών να εκδηλωθούν μέσα στις πρώτες ημέρες από την έναρξη της διουρητικής αγωγής, αφού στη συνέχεια αναπτύσσεται μια νέα κατάσταση ισορροπίας, έτσι ώστε η πρόσληψη νερού και νατρίου να εξισώνονται με τις απώλειες τους.⁴⁷ Η εμφάνιση υπονατριαιμίας σε περιπτώσεις χρόνιας χορήγησης θειαζιδικού διουρητικού απαιτεί την παρουσία



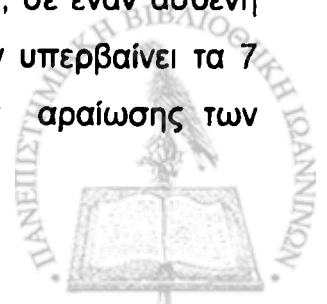
κάποιου επιπρόσθετου παράγοντα που επηρεάζει την ομοιοστασία του ύδατος (έμετοι, διάρροιες, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της πρόσληψης νερού ή της δόσης του φαρμάκου).⁴⁸

Αν και μερικοί ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζουν συστολή του εξωκυττάριου όγκου, οι περισσότεροι ασθενείς είναι νορμοογκαιμικοί. Η μέτρηση του ουρικού οξέος και της ουρίας του ορού βοηθά στη διάκριση μεταξύ των υποογκαιμικών και νορμοογκαιμικών ασθενών με υπονατριαιμία. Σε περιπτώσεις συστολής του εξωκυττάριου όγκου τα επίπεδα της ουρίας και του ουρικού οξέος είναι αυξημένα. Αντίθετα, σε νορμοογκαιμικούς ασθενείς τα επίπεδα της ουρίας και του ουρικού οξέος είναι φυσιολογικά και μερικές φορές χαμηλά. Η αυξημένη πρόσληψη ύδατος και η παροδική έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής αποβολής της ουρίας και του ουρικού οξέος και κατά συνέπεια την εμφάνιση υποουριχαιμίας (με τιμές ουρικού οξέος συχνά < 4 mg/dl) και χαμηλών επιπέδων ουρίας ορού (συχνά < 20 mg/dl).^{27,40,41,45,49,50-53}

Έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις σοβαρής υπονατριαιμίας από διουρητικά της αγκύλης.^{35,50,52,54} Η υπονατριαιμία από διουρητικά της αγκύλης εμφανίζει ορισμένα διαφορετικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με την αντίστοιχη που οφείλεται στη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών. Συνήθως πρόκειται για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και όχι για υπερτασικούς ασθενείς,³⁵ η διάρκεια θεραπείας με διουρητικά είναι μεγαλύτερη^{35,50}, ενώ τα επίπεδα της ουρίας και του ουρικού οξέος είναι υψηλότερα.

Νεφρική ανεπάρκεια

Μη ολιγουρικοί ασθενείς με ήπια ως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας διατηρούν την ικανότητα αραίωσης των ούρων και συνήθως εμφανίζουν σχεδόν φυσιολογική συγκέντρωση Na^+ υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει υπερβολική πρόσληψη νερού. Αντίθετα, κατακράτηση ύδατος και υπονατριαιμία παρατηρείται συχνά όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι πολύ μειωμένος (Οξεία ολιγουρική και προχωρημένη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)^{55,56}. Έτσι, σε έναν ασθενή με GFR 5 ml/ min, το σπειραματικό διήθημα που παράγεται δεν υπερβαίνει τα 7 λίτρα/24ωρο, από τα οποία το 30% περίπου φθάνει στις θέσεις αραίωσης των



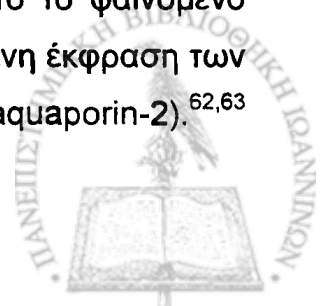
νεφρώνων. Επομένως, η μέγιστη ποσότητα ελεύθερου ύδατος που μπορεί να απεκκριθεί είναι 2 λίτρα (υπό συνθήκες πλήρους καταστολής της ADH). Αν η ημερήσια πρόσληψη ύδατος υπερβεί αυτή την τιμή παρατηρείται θετικό ισοζύγιο νερού και συνεπώς υπονατριαιμία.

Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH)

Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε υπερέκκριση ADH (ή ουσιών που δρούν όπως η ADH), για την οποία όμως δεν ευθύνεται κανένα από τα γνωστά ωσμωτικά ή μη ωσμωτικά ερεθίσματα.

Η ADH προκαλεί αυξημένη επαναρρόφηση ύδατος στα αθροιστικά σωληνάρια και συνεπώς κατακράτηση του προσλαμβανόμενου νερού με αποτέλεσμα υπονατριαιμία από αραιώση και έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου.⁵⁷ Ωστόσο σε αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρείται οίδημα, επειδή η ενεργοποίηση των ογκοϋποδοχέων προκαλεί, πιθανά εξαιτίας της αυξημένης απελευθέρωσης του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου, αυξημένη νεφρική αποβολή Na^+ και νερού.⁵⁸ Έτσι, η απέκκριση νατρίου μπορεί παροδικά να υπερβαίνει την πρόσληψή του. Το αρνητικό ισοζύγιο νατρίου σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να επιδεινώσει την υπονατριαιμία. Όμως, σε ασθενείς με χρόνια SIADH η απέκκριση του Na^+ εξαρτάται από τη διαιτητική του πρόσληψη, αφού οι ασθενείς αυτοί αποκαθιστούν μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες ισοζύγιο Na^+ . Αξίζει, επομένως, να τονισθεί ότι η πρόσληψη ύδατος διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση υπονατριαιμίας στο SIADH. Εάν η πρόσληψη ύδατος περιορισθεί, τότε δεν παρατηρείται κατακράτηση νερού και απώλεια Na^+ και συνεπώς δεν εμφανίζεται μείωση των επιπέδων του νατρίου.^{59,60} Άλλωστε, ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών χρησιμοποιείται με επιτυχία για τη θεραπεία της υπονατριαιμίας στο SIADH.

Όπως αναφέρθηκε, σε χρόνια SIADH η αποβολή του Na^+ είναι ίση με την πρόσληψή του. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται σταθερή υπονατριαιμία, εφόσον τα επίπεδα της ADH και η πρόσληψη νερού δεν μεταβάλλονται.⁶¹ Η σταθεροποίηση της συγκέντρωσης του Na^+ συνοδεύεται από μείωση της U_{osm} που αντικατοπτρίζει τη μερική αντίσταση των αθροιστικών σωληναρίων στην ADH.^{60,61} Αυτό το φαινόμενο διαφυγής από τη δράση της ADH φαίνεται ότι οφείλεται στην ελαττωμένη έκφραση των ευαίσθητων στην ADH καναλιών ύδατος στα αθροιστικά σωληνάρια (aquaporin-2).^{62,63}



Μια περαιτέρω μείωση της συγκέντρωσης του Na^+ θα παρατηρηθεί μόνο εάν αυξηθεί η έκκριση ADH ή η πρόσληψη νερού.

Υπάρχουν τέσσερα πρότυπα έκκρισης της ADH στο SIADH.

Στον τύπο Α η απελευθέρωση της ADH είναι ανεξάρτητη από την Posm , γίνεται τυχαία και ακανόνιστα, καθώς έχει απωλεσθεί η ωσμωτική ρύθμιση.

Στον τύπο Β (σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη) υπάρχει φυσιολογική απάντηση των ωσμωυποδοχέων στις αλλαγές της Posm , αλλά ο ουδός για την απελευθέρωση της ADH είναι μειωμένος. Η συγκέντρωση του νατρίου είναι σταθερή (συνήθως μεταξύ 125 και 130 meq/l), ενώ διατηρείται φυσιολογική η ικανότητα αραίωσης των ούρων.⁶⁴⁻⁶⁶

Στον τύπο Γ έχει απολεσθεί η ικανότητα καταστολής της έκκρισης ADH σε καταστάσεις υποωσμωτικότητας. Αντίθετα, όταν η Posm είναι φυσιολογική ή αυξημένη, η απελευθέρωση της ADH παραμένει φυσιολογική.

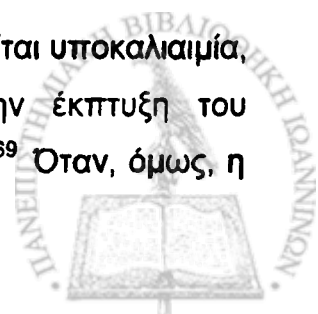
Στον τύπο Δ η ADH διατηρείται στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ δεν παρατηρείται αύξηση της απελευθέρωσής της ακόμη και σε καταστάσεις υπερωσμωτικότητας. Αυτή η μορφή του SIADH είναι η λιγότερο συχνή (περίπου 10%) και αποδίδεται είτε σε αυξημένη ευαισθησία στη δράση της ADH είτε στην ύπαρξη κάποιου άλλου αντιδιουρητικού παράγοντα.⁶⁶⁻⁶⁸

Πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του τύπου έκκρισης της ADH στο SIADH και της υποκείμενης αιτίας του συνδρόμου.⁹

ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΚΑΙ ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΚΑΛΙΟΥ ΣΤΟ SIADH

Η κατακράτηση νερού στο SIADH, ενώ έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπονατριαιμίας από αραίωση, δεν προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης των διττανθρακικών στο πλάσμα.⁵⁹ Η απουσία μεταβολικής οξέωσης, παρά την έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου, οφείλεται σε είσοδο H^+ στα κύτταρα (όπου συνδέονται με τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα)^{69,70}, καθώς και σε αυξημένη νεφρική αποβολή των H^+ ⁷¹ (πιθανά παρατηρείται άμεση διέγερση της έκκρισης H^+ στον άπω νεφρώνα από τη δράση της ADH).⁷²

Επίσης, στις περισσότερες περιπτώσεις του SIADH δεν παρατηρείται υποκαλιαιμία, καθόσον η μείωση των επιπέδων του K^+ που οφείλεται στην έκπτυξη του εξωκυττάριου χώρου εμποδίζεται από την έξοδο K^+ από τα κύτταρα.⁶⁹ Όταν, όμως, η



Ροsm μειωθεί κάτω από 240 μοsm/kg (που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση νατρίου μικρότερη από 115meq/l), η νεφρική αποβολή καλίου αυξάνεται με αποτέλεσμα ήπια υποκαλιαιμία.⁷¹ Η αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης εξαιτίας της υπονατριαιμίας πιθανά συμβάλλει στην αυξημένη απέκκριση του καλίου.^{73,74}

Τα αίτια του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH φαίνονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3

ΑΙΤΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ADH

Αυξημένη υποθαλαμική παραγωγή ADH

A. Νευροψυχιατρικά νοσήματα

1. Λοιμώξεις:εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα, απόστημα, έρπητας ζωστήρας
2. Αγγειακές βλάβες:θρόμβωση, υπαραχνοειδής αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, κροταφική αρτηρίτιδα
3. Νεοπλάσματα: πρωτοπαθή ή μεταστατικά
4. Ψύχωση
5. Άλλα αίτια: HIV λοίμωξη, σύνδρομο Guillain-Barre, οξεία διαλείπουσα πορφυρία, υποθαλαμική σαρκοείδωση, διασφηνοειδική υποφυσεκτομή

B. Φάρμακα: κυκλοφωσφαμίδη, καρβαμαζεπίνη, βινκριστίνη, βινβλαστίνη, θειοθιξένη, αμιτριπυλίνη, αλλοπεριδόλη, βρωμοκρυπτίνη, φλουοξετίνη, σερταλίνη, λορκαϊνίδη, θειοριδαζίνη, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, αμινοφυλλίνη

Γ. Πνευμονικά νοσήματα :πνευμονίες, φυματίωση, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, άσθμα

Δ. Μετά από χειρουργική επέμβαση

E. Έντονη ναυτία

ΣΤ.Νικοτίνη

Z. Ιδιοπαθής

Έκτοπη παραγωγή ADH : νεοπλάσματα(μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, βρογχογενές,παγκρέατος,θύμου)

Ενίσχυση της δράσης της ADH : χλωροπροπαμίδη, καρβαμαζεπίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ψύχωση

Εξωγενής χορήγηση ADH : βαζοπρεσσίνη, ωκυτοκίνη

Άλλα αίτια: Προλακτίνωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom

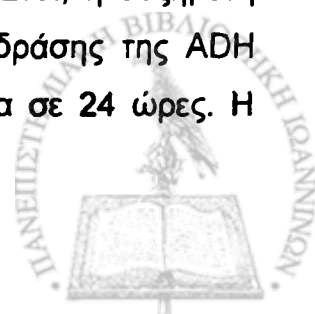
Πολλά νευροψυχιατρικά νοσήματα προάγουν την απελευθέρωση ADH είτε άμεσα είτε διαμέσου ενεργοποίησης φλοιωδών νευρώνων οι οποίοι διεγείρουν τον



υποθάλαμο.^{59,75-81} Για παράδειγμα SIADH εμφανίζεται τουλάχιστον στο 20% των ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία⁸² και στο 20 – 35% των ασθενών μετά από διασφηνοειδική υποφυσεκτομή.⁸³⁻⁸⁵

Υπονατριαιμία παρατηρείται περίπου στο 40% των ασθενών με HIV λοίμωξη.⁸⁶⁻⁹³ Τα συχνότερα αίτια της υπονατριαιμίας σε αυτή τη νόσο είναι το SIADH^{90,91} που συσχετίζεται με πνευμονικές λοιμώξεις (κυρίως πνευμονίες από *Pneumocystis Carinii*) ή παθήσεις του ΚΝΣ (λοιμώξεις, λέμφωμα), καθώς και η συστολή του εξωκυττάριου όγκου από γαστρεντερικές απώλειες υγρών (κυρίως διάρροιες). Άλλα αίτια υπονατριαιμίας είναι η ανεπάρκεια των επινεφριδίων, η εγκεφαλοπάθεια με απώλεια άλατος και η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών με τη μορφή υπότονων διαλυμάτων.⁹² Η τριμεθοπρίμη (που συχνά χορηγείται σε ασθενείς με AIDS) αναστέλλει τη δραστηριότητα των ευαίσθητων στην αμιλοριδία διαύλων νατρίου στον άπω νεφρώνα και σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία και νεφρική απώλεια άλατος. Η υποουριχαιμία που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με AIDS έχει αποδοθεί σε διαταραχές που προκαλεί η HIV λοίμωξη στη σωληναριακή μεταφορά του ουρικού οξέος. Ωστόσο, συχνά αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν τριμεθοπρίμη – σουλφομεθοξαζόλη, η οποία προκαλεί σημαντικού βαθμού ουρικοζουρία και τελικά υποουριχαιμία.⁹⁴

Υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση φαρμάκων που είτε αυξάνουν την παραγωγή της ADH είτε ενισχύουν τη δράση της. Αυξημένη παραγωγή ADH προκαλεί η καρβαμαζεπίνη,^{95,96} η ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης,⁹⁷⁻⁹⁹ η βινκριστίνη,¹⁰⁰ η βινβλαστίνη,¹⁰¹ η αμιτριπυλίνη,¹⁰² η αλοπεριδόλη,¹⁰³ η βρωμοκρυπτίνη,¹⁰⁴ οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης,¹⁰⁵ η θειοθιξίνη,¹⁰⁶ η θειοριδαζίνη,¹⁰⁷ η λορκαϊνίδη,¹⁰⁸ η φλουοξετίνη και η σερταλίνη.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Φάρμακα που ενισχύουν τη δράση της ADH είναι η χλωροπροπαμίδη,¹¹²⁻¹¹⁶ η καρβαμαζεπίνη,¹¹⁷⁻¹¹⁹ η τολβουταμίδη και η κυκλοφωσφαμίδη⁹⁸ (σε ενδοφλέβια χορήγηση). Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στην **κυκλοφωσφαμίδη**, η οποία όταν χορηγηθεί ενδοφλέβια σε υψηλές δόσεις αυξάνει την ευαισθησία των νεφρικών σωληναρίων στην ADH και πιθανά την έκκρισή της. Η πιθανότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας μετά τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης αυξάνεται σημαντικά με την ταυτόχρονη χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών για την πρόληψη της αιμορραγικής κυστίτιδας. Έτσι, η αυξημένη πρόσληψη υπότονων υγρών σε συνδυασμό με την αύξηση της δράσης της ADH προκαλούν βαριά υπονατριαιμία που μπορεί να εγκατασταθεί μέσα σε 24 ώρες. Η



επιπλοκή αυτή μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl και όχι υπότονων διαλυμάτων.⁹⁷⁻⁹⁹

Η **χλωροπροπαμίδη**, η οποία σήμερα χρησιμοποιείται σπάνια, προκαλεί σημαντική μείωση των επιπέδων του νατρίου στο 4-6% των ασθενών και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα που ταυτόχρονα παίρνουν θειαζιδικά διουρητικά. Το φάρμακο ενισχύει τη δράση της ADH.¹¹²⁻¹¹⁶

Φαρμακευτική υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί μετά από εξωγενή χορήγηση **βασοπρεσίνης** (σε ασθενείς με άπιοιο διαβήτη ή σε ασθενείς με αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα)^{120,121} ή ωκυτοκίνης, η οποία έχει αντιδιουρητική δράση. Πράγματι, η ενδοφλέβια χορήγηση ωκυτοκίνης σε διαλύματα γλυκόζης σε έγκυες γυναίκες για την πρόκληση τοκετού μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση νερού, υπονατριαιμία και σπασμούς.¹²²⁻¹²⁴ Η μείωση των επιπέδων του νατρίου μπορεί να αποφευχθεί με τη μείωση της ποσότητας του νερού ή με τη χορήγηση νατριούχων διαλυμάτων.

Αρκετά **ψυχοτρόπα φάρμακα** προκαλούν το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (αμιτριπτυλίνη, αλλοπεριδόλη, κτλ).¹²⁵ Το SIADH μπορεί να παρατηρηθεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία, ο κίνδυνος όμως για την εμφάνισή του συνδρόμου είναι μεγαλύτερος τις πρώτες εβδομάδες της χορήγησης του φαρμάκου.¹²⁶ Πράγματι, οι μισές περίπου περιπτώσεις υπονατριαιμίας από αντιψυχωσικά φάρμακα εμφανίζονται μέσα σε μία εβδομάδα από την έναρξη της αγωγής.¹²⁷

Τα **μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη** επίσης ενισχύουν τη δράση της ADH, αφού μειώνουν τη σύνθεση των νεφρικών προσταγλανδινών (φυσιολογικά οι προσταγλανδίνες ανταγωνίζονται τη δράση της ADH). Ωστόσο, σπάνια παρατηρείται σημαντική μείωση των επιπέδων του νατρίου μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων (η ελάττωση της σύνθεσης των προσταγλανδινών πιθανά προκαλεί άμεση καταστολή της έκκρισης ADH από την υπόφυση)¹²⁸⁻¹³⁰ Μπορεί όμως τα φάρμακα αυτά να συμβάλλουν στην εμφάνιση υπονατριαιμίας σε ασθενείς με SIADH ή υποογκαιμία.¹³¹

Σπάνια, **οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕ)** μπορεί να προκαλέσουν SIADH. Τα φάρμακα αυτά όταν χορηγούνται για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης αναστέλλουν τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II στην περιφερική κυκλοφορία όχι, όμως, και στον εγκέφαλο. Τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα της αγγειοτενσίνης I έχουν ως αποτέλεσμα την είσοδό της στον εγκέφαλο όπου μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II. Είναι γνωστό ότι η



αγγειοτενσίνη II διεγείρει τη δίψα και την απελευθέρωση της ADH από τον υποθάλαμο.¹³²

Πρόσφατες αναφορές στη βιβλιογραφία αυξάνουν τον κατάλογο των φαρμάκων που προκαλούν υπονατριαιμία με την προσθήκη της **ομεπραζόλης**, της **αμιοδαρόνης** και της **θεοφυλλίνης**. Πράγματι, πολύ πρόσφατα έχουν περιγραφεί ορισμένα περιστατικά υπονατριαιμίας μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μείωση των επιπέδων του νατρίου πολύ πιθανά οφείλεται σε σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH.^{133,134,135}

Η **νικοτίνη** διεγείρει την έκκριση της ADH παρά την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλεί.¹³⁶ Το κάπνισμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση υπονατριαιμίας σε ασθενείς με ψυχογενή πολυδιψία.¹³⁷ Πράγματι, ελάττωση της συγκέντρωσης του νατρίου σε άτομα που καταναλώνουν τεράστιες ποσότητες νερού παρατηρείται πιο συχνά σε καπνιστές.^{138,139}

Οι **πνευμονικές παθήσεις** – ιδιαίτερα οι πνευμονίες (ιογενείς, μικροβιακές ή μυκητιασικές), αλλά και το βρογχικό άσθμα, το εμπύημα, ο πνευμοθώρακας, η φυματίωση, η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και ο μηχανικός αερισμός όταν συνδυάζεται με θετική εκπνευστική πίεση - μπορεί να προκαλέσουν SIADH.¹⁴⁰⁻¹⁴⁵ Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Ωστόσο, φαίνεται ότι η υπονατριαιμία μπορεί να οφείλεται σε ενεργοποίηση ογκοϋποδοχέων εξαιτίας ελαττωμένης πνευμονικής φλεβικής επιστροφής,¹⁴⁶ μια υπόθεση που ενισχύεται από την ανεύρεση χαμηλής συγκέντρωσης Na^+ στα ούρα αρκετών ασθενών.^{141,147} Επίσης, πρέπει να επισημανθεί ότι η υποξυγοναιμία και η αναπνευστική οξέωση, ως μεμονωμένες διαταραχές ή σε συνδυασμό αποτελούν (μη ωσμωτικό) ερέθισμα για την έκκριση της ADH.^{148,149}

Αξίζει να αναφερθεί ότι η ιντερλευκίνη 6 διεγείρει την έκκριση ADH και πιθανά συμβάλλει στην εμφάνιση του SIADH σε φλεγμονώδεις νόσους.¹⁵⁰

Η υπερέκκριση ADH είναι συχνή σε ασθενείς μετά από **χειρουργικές επεμβάσεις**, συνήθως διαρκεί για 2-5 ημέρες^{140,151} και οφείλεται κυρίως στον πόνο (άμεση διέγερση του υποθαλάμου από κεντρομόλες οδούς),¹⁵² αλλά και στη ναυτία, στα χορηγούμενα αναισθητικά, στην υποξία και στη συνυπάρχουσα υποογκαιμία. Η πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής υπονατριαιμίας αυξάνεται σημαντικά με την ταυτόχρονη χορήγηση μεγάλης ποσότητας υπότονων υγρών.^{153,154}



Η **ναυτία** είναι ένα από τα πιο ισχυρά ερεθίσματα για την έκκριση της ADH και προκαλεί αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα πάνω από χίλιες φορές. Η παρουσία εμέτου δεν είναι απαραίτητη για την απελευθέρωση της ADH.^{155,156}

Πολλά **νεοπλάσματα** (δωδεκαδακτύλου, βρογχογενές, παγκρέατος, θύμου, κτλ) προκαλούν SIADH,¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ το πιο συχνό όμως αίτιο είναι ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα.¹⁶⁰ Στις περισσότερες περιπτώσεις το SIADH οφείλεται σε σύνθεση και έκκριση της ADH από τα κακοήθη κύτταρα. Πράγματι, μερικά νεοπλάσματα περιέχουν τυπικά εκκριτικά κοκκία για την ADH. Επιπρόσθετα, η σύνθεση της ορμόνης έχει αποδειχθεί σε καλλιέργειες καρκινικών κυττάρων.¹⁶¹⁻¹⁶⁴ Εκτός της έκτοπης έκκρισης της ADH οι νεοπλασίες προκαλούν SIADH διεγείροντας την απελευθέρωση της ADH από τη νευροϋπόφυση.¹⁶⁵

Όταν εμφανίζεται η υπονατριαιμία η νεοπλασία είναι συνήθως κλινικά εμφανής. Ωστόσο δεν αποκλείεται η μείωση των επιπέδων του νατρίου να προηγείται της διάγνωσης της κακοήθειας για μήνες ή και χρόνια. Συνεπώς, μία ανεξήγητη επίμονη υπονατριαιμία που πληρεί τα κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH απαιτεί προσεκτικό έλεγχο για την ανεύρεση λανθάνουσας νεοπλασίας (κυρίως πνεύμονα).^{163,166}

Σπάνια το SIADH μπορεί να χαρακτηριστεί ως **ιδιοπαθές**.¹⁶⁶ Είναι όμως, όπως προαναφέρθηκε, ζωτικής σημασίας ο αποκλεισμός υποκείμενης νεοπλασίας. Επίσης δεν πρέπει να διαφεύγει της προσοχής ότι η κροταφική αρτηρίτιδα μπορεί να είναι η αιτία του SIADH [ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα με ανεξήγητη αύξηση της σταχύτητας καθίζησης των ερυθρών (Τ.Κ.Ε)].¹⁶⁷

Η υποουριχαιμία (< 4 mg/dl) είναι ένα συχνό, αν και όχι παθογνωμονικό, εύρημα στο SIADH. Η έκπτυξη του εξωκυτταρίου όγκου που παρατηρείται σε ασθενείς με SIADH μειώνει την επαναρρόφηση του νατρίου και του ουρικού οξέος στα εγγύς σωληνάκια. Συνεπώς, η αυξημένη νεφρική αποβολή ουρικού οξέος έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης του στο πλάσμα.¹⁶⁸ Αντίθετα, σε υπονατριαιμικούς ασθενείς εξαπίας συστολής του εξωκυτταρίου όγκου εμφανίζεται συνήθως υπερουριχαιμία (> 5 mg/dl) ως συνέπεια της αυξημένης επαναρρόφησης νατρίου και ουρικού οξέος.

Η έκπτυξη του εξωκυτταρίου όγκου δεν είναι ο μόνος μηχανισμός που συμμετέχει στην εμφάνιση της υποουριχαιμίας σε ασθενείς με SIADH. Φαίνεται ότι η ίδια η υπονατριαιμία, ιδιαίτερα όταν είναι χρόνια (διάρκεια > 12 ώρες), αυξάνει την νεφρική αποβολή του ουρικού οξέος. Πράγματι, μελέτες έδειξαν ότι για τον ίδιο βαθμό έκπτυξης του εξωκυτταρίου όγκου οι ασθενείς με SIADH εμφανίζουν σημαντικά



μεγαλύτερη κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος σε σύγκριση με νορμονατριαιμικά άτομα. Είναι γνωστό ότι η επαναρρόφηση του ουρικού οξέος στα εγγύς σωληνάκια ξεκινά με την ανταλλαγή του ουρικού ανιόντος με OH^- . Αναλυτικότερα, εξαιτίας της δράσης της αντλίας Na^+-H^+ , Na^+ εισέρχονται στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων ενώ H^+ μεταφέρονται στον αυλό των σωληναρίων. Έτσι, τα κύτταρα είναι περισσότερο αλκαλικά σε σχέση με τον αυλό με αποτέλεσμα την είσοδο ουρικών ανιόντων στα κύτταρα και την έξοδο OH^- προς τον αυλό. Όπως είναι γνωστό, σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας τα κύτταρα προσαρμόζονται ελαττώνοντας το περιεχόμενό τους σε διαλυτές ουσίες συμπεριλαμβανομένων και των ανιόντων. Είναι συνεπώς πιθανό ότι σε υπονατριαιμία λιγότερα ανιόντα είναι διαθέσιμα στα εγγύς σωληνάκια για ανταλλαγή με ουρικά ανιόντα, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση της επαναρρόφησης του ουρικού οξέος. Αυτή η παθοφυσιολογική διαδικασία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση υποουριχαιμίας στο SIADH. Αντίθετα, η υποουριχαιμική δράση της υπονατριαιμίας δεν είναι εμφανής σε περιπτώσεις συστολής του εξωκυττάρου όγκου εξαιτίας της αυξημένης σωληναριακής επαναρρόφησης νατρίου και ουρικού οξέος που οφείλεται στην υποογκαιμία.¹⁶⁹

Συνοπτικά, το SIADH οφείλεται σε πολλά αίτια, ενώ τα κριτήρια για τη διάγνωσή του είναι:

- 1) Υπονατριαιμία με χαμηλή ωσμωτικότητα του ορού,
- 2) Ωσμωτικότητα ούρων δυσανάλογα υψηλή (>100 mosmol /kg),
- 3) Δυσανάλογα αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στα ούρα (>40 mmol /L),
- 4) Φυσιολογική λειτουργία νεφρών, θυρεοειδή και επινεφριδίων,
- 5) Έλλειψη κλινικών ενδείξεων ελάττωσης του εξωκυττάρου όγκου και
- 6) Απουσία διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας.

Εγκεφαλοπάθεια με απώλεια νατρίου

Όπως αναφέρθηκε, σε παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ.) εμφανίζεται υπονατριαιμία εξαιτίας SIADH. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με υπονατριαιμία, ενώ φαίνεται ότι πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH, εμφανίζουν συστολή του εξωκυττάρου όγκου και υποουριχαιμία. Σε αυτές τις περιπτώσεις η υψηλή συγκέντρωση Na^+ και ουρικού οξέος (U.A.) στα ούρα οφείλεται



σε αυξημένες απώλειες τους από τους νεφρούς και όχι σε έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου.

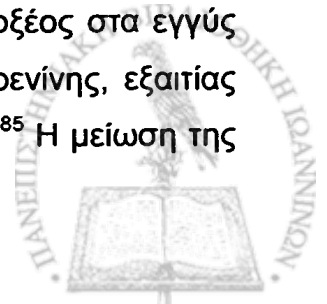
Οι περισσότερες περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας με απώλεια νατρίου αναφέρονται σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία.¹⁷⁰⁻¹⁷² Λιγότερο συχνά αίτια αποτελούν οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, τα νεοπλάσματα του Κ.Ν.Σ. και η φυματιώδης ή η καρκινωματώδης μηνιγγίτιδα.¹⁷³⁻¹⁷⁷

Η αιτιολογία του συνδρόμου δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Είναι, όμως, πολύ πιθανό ότι οφείλεται σε νατριουρητικά πεπτίδια που απελευθερώνονται από τους κατεστραμένους εγκεφαλικούς νευρώνες.^{172,178} Επίσης, έχουν ενοχοποιηθεί το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο και η ενδογενής ουαμπαΐνη.¹⁷⁹

Τα νατριουρητικά πεπτίδια αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση νατρίου, αφού αυξάνουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (G.F.R). Ο κύριος, όμως, μηχανισμός νατριούρησης είναι η αναστολή της επαναρρόφησης του νατρίου στο έσω τμήμα της μελώδους μοίρας των αθροιστικών σωληναρίων.¹⁸⁰ Τα νατριουρητικά πεπτίδια, επίσης, προκαλούν μείωση των επιπέδων της ρενίνης και της αλδοστερόνης στην κυκλοφορία διαμέσου άμεσης καταστολής της απελευθέρωσης αυτών των ορμονών από την παρασπειραματική συσκευή των νεφρών και τα επινεφρίδια αντίστοιχα. Επιπλέον, καταστέλλουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.^{180,181} Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι τα νατριουρητικά πεπτίδια δρουν επίσης και στα εγγύς σωληνάκια. Πράγματι, μελέτες έδειξαν ότι αυτά τα πεπτίδια αυξάνουν την αποβολή του φωσφόρου και του λιθίου που, όπως είναι γνωστό, επαναρροφούνται σχεδόν αποκλειστικά σε αυτό το τμήμα του νεφρώνα. Ωστόσο, η δράση αυτή αμφισβητείται από άλλους ερευνητές.¹⁸²

Πρέπει να αναφερθεί ότι μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η έγχυση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου είχε ήπια διουρητική δράση.^{180,183} Συνεπώς είναι δύσκολο να εξηγηθεί η συστολή του εξωκυττάριου όγκου και η υποουριχαιμία μόνο από τη δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς με παθήσεις του Κ.Ν.Σ.

Έτσι, έχει προταθεί ως συνυπεύθυνος μηχανισμός η διαταραχή της λειτουργίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (εξαιτίας της υποκείμενης εγκεφαλοπάθειας και της αυξημένης έκκρισης των νατριουρητικών πεπτιδίων), η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη συμπαθητική νεύρωση των νεφρών.¹⁸⁴ Η μείωση αυτή οδηγεί σε μείωση της επαναρρόφησης του νατρίου και του ουρικού οξέος στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, καθώς και σε καταστολή της παραγωγής ρενίνης, εξαιτίας του αυξημένου φορτίου νατρίου που μεταφέρεται στην πυκνή κηλίδα.¹⁸⁵ Η μείωση της



έκκρισης της ρενίνης οφείλεται επίσης στην ελάττωση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Η αδυναμία αύξησης της αλδοστερόνης (ενώ υπάρχει συστολή του εξωκυττάριου όγκου) εξηγεί την απουσία αυξημένης νεφρικής απώλειας καλίου παρά τη μεγάλη αύξηση της προσφοράς νατρίου στον άπρω νεφρώνα. Επίσης, η αναστολή (από τα νατριουρητικά πεπτίδια) της επαναρρόφησης του νατρίου στο έσω τμήμα της μυελώδους μοίρας του αθροιστικού σωληναρίου, δηλαδή περιφερικότερα από την κύρια θέση απέκκρισης του καλίου (φλοιώδη μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου) συμβάλλει στην εμφάνιση νατριούρησης που δεν συνοδεύεται από καλιουρία. Έτσι, σε εγκεφαλοπάθεια με απώλεια άλατος η συγκέντρωση καλίου στον ορό είναι συνήθως φυσιολογική.¹⁸⁶

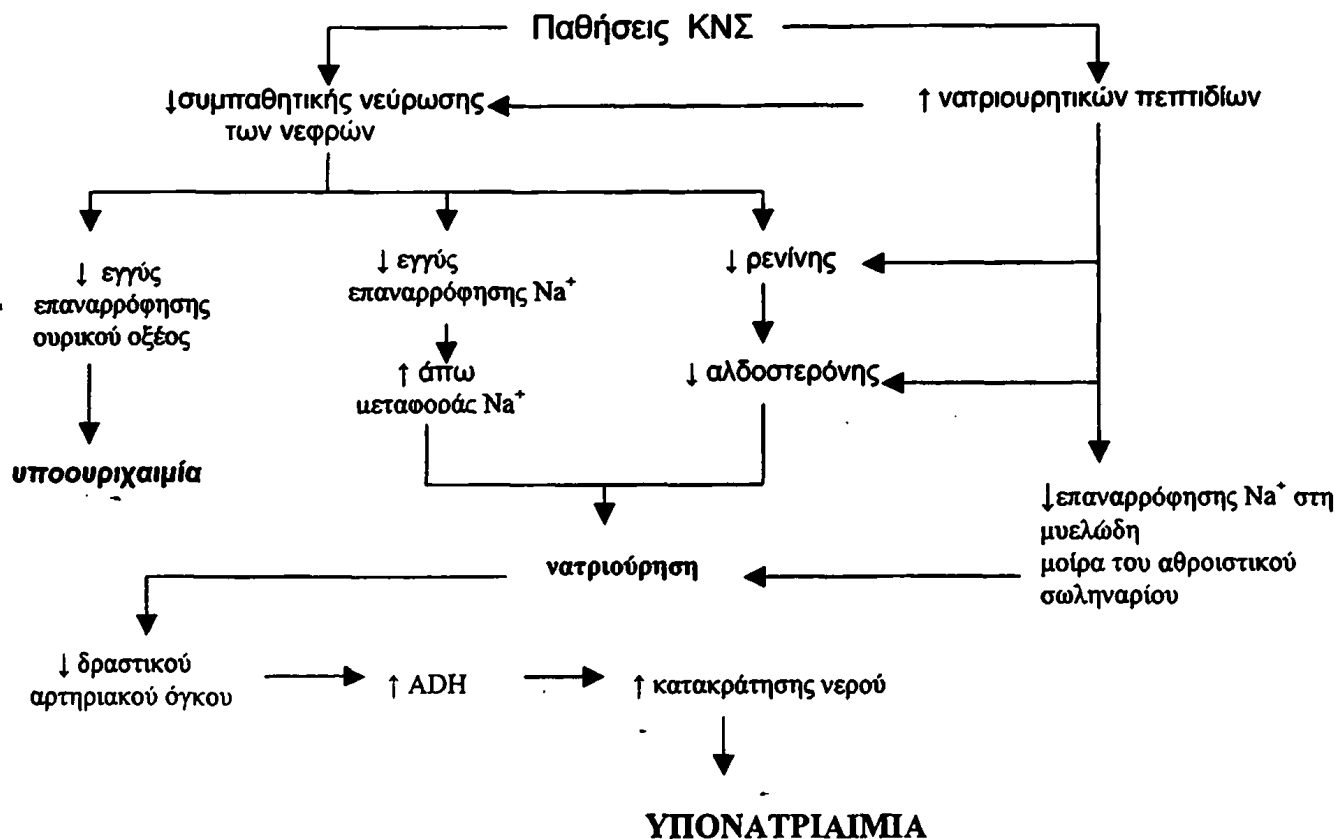
Συνοπτικά (Σχήμα 2) η μειωμένη επαναρρόφηση του νατρίου στα εγγύς σωληνάρια (που οφείλεται στη μείωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος), στα άπρω σωληνάρια (που οφείλεται στη μείωση της έκκρισης της αλδοστερόνης) και στη μυελώδη μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων (που οφείλεται στα νατριουρητικά πεπτίδια) οδηγεί σε συστολή του εξωκυττάριου όγκου και σε υπονατριαιμία διαμέσου της αύξησης της απελευθέρωσης της ADH.

Από τελεολογικής άποψης, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η απώλεια άλατος και η συστολή του εξωκυττάριου όγκου σε ασθενείς με παθήσεις του Κ.Ν.Σ. είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός που έχει σχεδιασθεί για να περιορίσει τη μεγάλη αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης.

Τέλος, η αναγνώριση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου σε ασθενείς με εγκεφαλικές παθήσεις είναι ζωτικής σημασίας. Ο περιορισμός των υγρών σε αυτές τις περιπτώσεις (που αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία στο SIADH) επιδεινώνει την υπογκαιμία, αυξάνει την εγκεφαλική ισχαιμία και τον αγγειόσπασμο. Κατά συνέπεια, αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού εμφράκτου και θανάτου. Αντίθετα, σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία ο αγγειόσπασμος και η απώλεια της αυτορρύθμισης στον ισχαιμούντα εγκέφαλο φαίνεται ότι επηρεάζονται ευνοϊκά από την έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸



Σχήμα 2. Μηχανισμοί παθογένεσης της εγκεφαλοπάθειας με απώλεια άλατος



Ανεπάρκεια επινεφριδίων

Η υπονατρίαμια είναι μια συχνή επιπλοκή της επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Αν και η συστολή του εξωκυττάριου όγκου εξαιτίας διαρροιών, εμέτων και νεφρικών απωλειών Na^+ (ως αποτέλεσμα της έλλειψης της αλδοστερόνης) συμβάλλει στη μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου,¹²⁵ καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της υπονατρίαμιας διαδραματίζει η έλλειψη κορτιζόλης, καθόσον η θεραπεία υποκατάστασης ταχέως αυξάνει το ρυθμό αποβολής ύδατος, καθώς και τη συγκέντρωση του Na^+ .¹²⁶⁻¹²⁸



Η ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών προκαλεί διαταραχή της νεφρικής αιμοδυναμικής και πιθανά αυξημένη διαπερατότητα του ύδατος στα αθροιστικά σωληνάρια, ακόμη και σε περιπτώσεις απουσίας ADH.¹⁹¹ Η υπονατριαιμία, όμως, αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη απελευθέρωση της ADH. Πράγματι, η χορήγηση ανταγωνιστών της ADH αποκαθιστά σχεδόν πλήρως τη διαταραχή της αποβολής ύδατος.¹³ Η υπερέκκριση ADH οφείλεται, εν μέρει, στη μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος, επειδή με άγνωστο μηχανισμό σε ασθενείς με ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων μειώνεται η συστηματική αρτηριακή πίεση, η καρδιακή παροχή και τελικά η νεφρική αιμάτωση.¹⁹¹ Επιπρόσθετα, υπάρχει αρνητική παλλίνδρομη ρύθμιση μεταξύ της κορτιζόλης και της ADH. Πράγματι, η ADH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διέγερση της έκκρισης της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) [Συνέκκριση ADH και παράγοντα έκκρισης ACTH (CRH) από τα κύτταρα των παρακοιλιακών πυρήνων του υποθαλάμου].¹⁹²⁻¹⁹⁵

Υποθυρεοειδισμός

Σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό σπάνια μπορεί να εμφανισθεί υπονατριαιμία. Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την πρόκληση της υπονατριαιμίας δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί.

Οι υποθυρεοειδικοί ασθενείς, είτε είναι υπονατριαιμικοί είτε όχι, έχουν μειωμένη ικανότητα αποβολής ελεύθερου ύδατος και επίτευξης της μέγιστης αραιώσης των ούρων. Επιπρόσθετα, παρατηρείται σημαντική καθυστέρηση της απέκκρισης ενός φορτίου ύδατος. Η κατακράτηση νερού αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα της ADH. Πράγματι, ασθενείς με υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση ADH στο πλάσμα, η οποία δεν καταστέλλεται φυσιολογικά μετά την πρόσληψη νερού.²⁰⁰⁻²⁰⁴ Τα ερεθίσματα για την έκκριση της ADH είναι μη-ωσμωτικά και το πιο σημαντικό είναι η υποογκαιμία.²⁰⁵ Η υποογκαιμία αποδίδεται σε προνεφρικούς και νεφρικούς μηχανισμούς. Οι υποθυρεοειδικοί ασθενείς εμφανίζουν αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων κατά 50-60%, μείωση της καρδιακής παροχής κατά 30-50%, καθώς και μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και της GFR.²⁰⁶⁻²⁰⁹ Στην αυξημένη έκκριση της ADH πιθανά συμβάλλουν τα αυξημένα επίπεδα της εκλυτικής ορμόνης



της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TRH),²⁰⁷ ενώ, επίσης έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών αυξάνει τη σύνθεση της ADH.²¹¹

Ωστόσο, το SIADH δεν μπορεί να εξηγήσει πλήρως την υπονατριαιμία σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, καθόσον υπονατριαιμία παρατηρείται και σε περιπτώσεις στις οποίες τα επίπεδα της ADH είναι μειωμένα.²¹² Η πιο πιθανή εξήγηση της υπονατριαιμίας σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η άμεση διαταραχή της επαναρρόφησης του νατρίου στα εγγύς σωληνάρια.²¹³ Πράγματι, μελέτες έδειξαν ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν άμεσα στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων και επάγουν την έκφραση του γονιδίου της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$.²¹⁴ Επίσης αυξάνουν τη δραστηριότητα της αντλίας $\text{Na}^+\text{-H}^+$ στα εγγύς σωληνάρια.²¹⁵ Κατά συνέπεια, οι θυρεοειδικές ορμόνες προάγουν την επαναρρόφηση του νατρίου στα εγγύς σωληνάρια.

Συμπερασματικά, η υπονατριαιμία σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό δεν προκαλείται από ένα και μόνο μηχανισμό, ενώ το κύριο αίτιο μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ασθενών.

Σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη

Οι ασθενείς με το σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη εμφανίζουν φυσιολογική απάντηση των ωσμωυποδοχέων στις αλλαγές της Posm , αλλά ο ουδός για την απελευθέρωση της ADH είναι μειωμένος.⁹ Έτσι, η συγκέντρωση του νατρίου είναι κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα, αλλά παραμένει σταθερή (συνήθως μεταξύ 125 και 130 mEq /L), αφού διατηρείται η ικανότητα αποβολής ύδατος. Πράγματι, στο σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη η ικανότητα απέκκρισης νερού (απέκκριση μέσα σε τέσσερις ώρες τουλάχιστον του 80% ενός φορτίου ύδατος 20ml/kg Β.Σ) εμφανίζεται ανέπαφη. Οι ασθενείς αυτοί έχουν φυσιολογική ικανότητα αραίωσης των ούρων και η Uosm είναι $< 100\text{mosm/kg}$ σε περιπτώσεις φόρτισης με νερό.

Οι ασθενείς πληρούν όλα τα κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH, ενώ το μόνο εύρημα που κατευθύνει προς τη διάγνωση του συνδρόμου του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη είναι η ήπια σταθερή υπονατριαιμία.⁹

Το σύνδρομο θεωρείται ως μία παραλλαγή του SIADH και εμφανίζεται περίπου στο 30% αυτών των ασθενών. Ωστόσο, το σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου



ωσμωστάτη παρατηρείται και σε άλλες καταστάσεις και συγκεκριμένα σε ασθενείς με υποογκαιμία,⁹ τετραπληγία (ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου εξαιτίας της λίμνασης του αίματος στο φλεβικό δίκτυο των άκρων),²¹⁶ ψύχωση²¹⁷ και χρόνια υποθρεψία (η διαταραχή του κυτταρικού μεταβολισμού είναι πιθανά υπεύθυνη για τη δυσλειτουργία των ωσμωυποδοχέων).⁶⁴

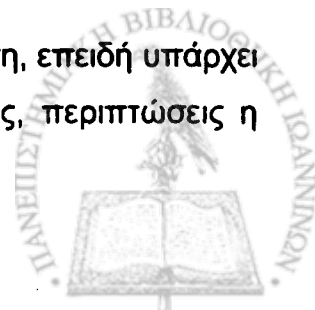
Το σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη παρατηρείται επίσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου (περίπου κατά 5meq/l) εμφανίζεται μέσα στους δύο πρώτους μήνες της κύησης και διατηρείται σταθερή μέχρι τον τοκετό.^{218,219} Στη διαδικασία αυτή κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η αυξημένη έκκριση της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης(hCG),^{218,219} η οποία πιθανά δρα διαμέσου της απελευθέρωσης της ωθηκικής ορμόνης ρελαξίνης.²²⁰

Τέλος, το σύνδρομο αυτό έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με φυματίωση, εγκεφαλίτιδα και νεοπλασίες.²²¹⁻²²³ Ως πιθανή εξήγηση του συνδρόμου σε ασθενείς με νεοπλασίες προτείνεται η διαταραχή της λειτουργίας των εγκεφαλικών οδών που μεταφέρουν ανασταλτικά ερεθίσματα για την έκκριση της ADH στον υποθάλαμο.²²⁴

Πρωτοπαθής πολυδιψία

Η πρωτοπαθής πολυδιψία είναι σχετικά συχνή σε ασθενείς με ψυχιατρικά νοσήματα, αφού παρατηρείται στο 7% περίπου των ασθενών με σχιζοφρένεια^{75,225,226}. Στην αυξημένη πρόσληψη νερού, εκτός της υποκείμενης ψύχωσης, συμβάλλει επίσης η ξηροστομία των ασθενών που λαμβάνουν φαινοθειαζίνες (εξαιτίας της αντιχολινεργικής τους δράσης).²²⁷ Πρωτοπαθής πολυδιψία επίσης παρατηρείται σε ασθενείς με υποθαλαμικά νοσήματα (π.χ. σαρκοείδωση), στα οποία επηρεάζεται άμεσα η ρύθμιση της δίψας.²²⁸ Θεωρείται πολύ πιθανό ότι μία κεντρική διαταραχή στον έλεγχο της δίψας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της πολυδιψίας.^{35,226} Σε μερικές περιπτώσεις, για παράδειγμα, ο ωσμωτικός ουδός της δίψας έχει μειωθεί και βρίσκεται σε χαμηλότερα επίπεδα από τον αντίστοιχο ουδό για την απελευθέρωση της ADH.²²⁹

Η συγκέντρωση του νατρίου είναι φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη, επειδή υπάρχει φυσιολογική ικανότητα απέκκρισης ύδατος.^{225,230} Σε σπάνιες, όμως, περιπτώσεις η



πρόσληψη νερού ξεπερνά τα 10 ή 15 L /ημέρα και υπερβαίνει τη μέγιστη ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν νερό με αποτέλεσμα δυνητικά θανατηφόρα υπονατριαιμία.^{225-227,231-234}

Η πιθανότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας σε ασθενείς με πρωτοπαθή πολυδιψία αυξάνεται όταν συνυπάρχουν διαταραχές της ικανότητας απέκκρισης νερού, που μπορεί να οφείλονται, για παράδειγμα, στη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.^{36,234} ή σε περιπτώσεις αυξημένης έκκρισης ADH εξαιτίας ναυτίας (από την υπερβολική πρόσληψη νερού) ή stress.²³⁵ Σε ψυχιατρικούς ασθενείς η υποκείμενη εγκεφαλική δυσλειτουργία και τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να εξηγήσουν την υπερέκκριση ADH.²³⁶ Επίσης η ψύχωση συνδυάζεται με το σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη.²¹⁷ Τέλος, το κάπνισμα φαίνεται ότι διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο. Πράγματι, υπονατριαιμία σε ασθενείς που καταναλώνουν τεράστιες ποσότητες νερού παρατηρείται πολύ πιο συχνά σε καπνιστές.^{136,137,237} Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν φυσιολογική ικανότητα απέκκρισης ενός φορτίου ύδατος όταν απέχουν από το κάπνισμα.

Υπονατριαιμία μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και σε άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες μπύρας. Ένα φυσιολογικό άτομο μπορεί να αποβάλλει 750 mosmol διαλυτών ουσιών την ημέρα, τα οποία είναι κυρίως NaCl, KCl, NH₄Cl και ουρία (η οποία προέρχεται από το καταβολισμό των πρωτεϊνών). Εάν η ελάχιστη Uosm είναι 50 mosmol/kg, τότε η μέγιστη ποσότητα ούρων που παράγεται το 24ωρο είναι 15 lt. Σε άτομα όμως με πτωχή διατροφή (όπως είναι οι αλκοολικοί ασθενείς) το καθημερινό φορτίο διαλυτών ουσιών μπορεί να μειωθεί σε 250 mosmol ή λιγότερο, αφού αυτοί οι ασθενείς προσλαμβάνουν μικρές ποσότητες Na, K και πρωτεϊνών. Συνεπώς, το μέγιστο ποσό ούρων που μπορεί να παραχθεί είναι μόνο 5lt και έτσι υπονατριαιμία είναι δυνατό να παρατηρηθεί όταν η πρόσληψη υγρών (κυρίως ως μπύρα) υπερβαίνει αυτό το ποσό.²³⁸

Η **υποτονική ή υπωσμωτική υπονατριαιμία** ανάλογα με τις μεταβολές του εξωκυτταρίου όγκου που τη συνοδεύουν, χαρακτηρίζεται ως υποογκαιμική, ισοογκαιμική (υπάρχει μικρή, αλλά μη κλινικά αντιληπτή, αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου υγρών) ή υπερόγκαιμική. (Πίνακας 4)



Πίνακας 4**ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΤΟΝΙΚΗΣ (ΥΠΩΣΜΩΤΙΚΗΣ) ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ****I. Υποογκαιμική υπονατρίαμια**Εξωνεφρικές απώλειες υγρών

- από το πεπτικό: έμετοι, διάρροιες, ειλεός, κ.α.
- από το δέρμα: εφιδρώσεις, εγκαύματα, κυστική ίνωση
- από τον τρίτο χώρο: παγκρεατίτιδα, βαριά θλαστικά τραύματα

Νεφρικές απώλειες υγρών

- Διουρητικά, κυρίως θειαζιδικά
- Ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων (νόσος του Addison)
- Νεφροπάθεια με απώλεια άλατος: Πολυκυστικοί νεφροί, νεφροπάθεια από αναλγητικά, χρόνια πυελονεφρίτιδα, αποφρακτική ουροπάθεια, νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II (εγγύς τύπου)
- Εγκεφαλοπάθεια με απώλεια νατρίου
- Ωσμωτική διούρηση (σακχαρώδης διαβήτης, μαννιτόλη)

II. Ισοογκαιμική υπονατρίαμια

- Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH
- Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών
- Υποθυρεοειδισμός
- Πρωτοπαθής πολυδιψία

III. Υπερογκαιμική υπονατρίαμια

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Κίρρωση του ήπατος με ασκίτη
- Νεφρωσικό σύνδρομο με σημαντική υποαλβουμιναιμία
- Νεφρική ανεπάρκεια

ΨΕΥΔΟΎΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η υπονατρίαμια συνοδεύεται κατά κανόνα από ελάττωση της δραστηκής Posm. Σε ελάχιστες, όμως, περιπτώσεις συνοδεύεται από φυσιολογική ή αυξημένη δραστηκή Posm. Οι περιπτώσεις αυτές χαρακτηρίζονται ως ψευδοϋπονατρίαμια⁹¹, τα αίτια της οποίας φαίνονται στον Πίνακα 5.



Πίνακας 5**ΑΙΤΙΑ ΨΕΥΔΟΫΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ****I. Με φυσιολογική Posm (Ισοτονική)**

1. Βαριά υπερλιπιδαιμία
2. Βαριά υπερπρωτεϊναιμία
3. Μετά από διουρηθρική εκτομή του προστάτη ή της ουροδόχου κύστης

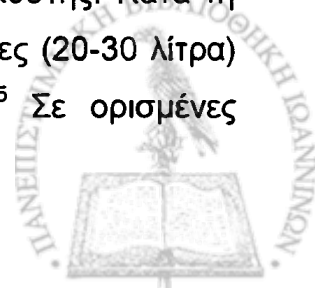
II. Με αυξημένη Posm (Υπερτονική)

1. Υπεργλυκαιμία
2. Χορήγηση υπέρτονου διαλύματος μαννιτόλης
3. Χορήγηση ενδοφλεβίως ανοσοσφαιρίνης (ως διάλυμα μαλτόζης) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Ισοτονική ή ισωσμωτική υπονατρίαμια παρατηρείται σε ασθενείς με πολύ αυξημένες τιμές λιπιδίων ή των πρωτεϊνών του ορού, καθώς και σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται σε διουρηθρική προστατεκτομή.

Η υπονατρίαμια εξαιτίας αύξησης των λιπιδίων (κυρίως των τριγλυκεριδίων) ή των πρωτεϊνών του ορού (μακροσφαιριναιμία, πολλαπλούν μυέλωμα) οφείλεται σε μείωση της εκατοστιαίας αναλογίας του ύδατος που περιέχεται φυσιολογικά στο πλάσμα από 93% (το υπόλοιπο 7% του πλάσματος αποτελείται από στερεά συστατικά, κυρίως πρωτεΐνες) σε 80-85% ή και χαμηλότερα. Επειδή όμως η μέτρηση του νατρίου του ορού με τις συνήθως χρησιμοποιούμενες μεθόδους γίνεται επί τη βάσει του όγκου του πλάσματος (και όχι του όγκου του ύδατος που περιέχει το πλάσμα), όταν ελαττώνεται σημαντικά η εκατοστιαία αναλογία του νερού του πλάσματος (όπως συμβαίνει στους ασθενείς με βαριά υπερλιπιδαιμία ή υπερπρωτεϊναιμία) το νάτριο του ορού μειώνεται σημαντικά και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να ελαττωθεί σε επίπεδα 115 -120 mEq /L. Ωστόσο, η δραστική Posm δεν επηρεάζεται σε αυτές τις περιπτώσεις, διότι τα μεν λιπίδια απομακρύνονται από το πλάσμα πριν από τη μέτρησή της, οι δε πρωτεΐνες ασκούν πολύ μικρή επίδραση στην ωσμωτική πίεση.²³⁹⁻²²⁴¹ Σήμερα, τα περισσότερα εργαστήρια χρησιμοποιούν ειδικά ηλεκτρόδια για τη μέτρηση του νατρίου του πλάσματος. Αυτή η τεχνική δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση των λιπιδίων ή των πρωτεϊνών του πλάσματος και αποδίδει ακριβείς τιμές νατρίου.²⁴²

Σημαντική μείωση των επιπέδων του νατρίου παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς που υφίστανται διουρηθρική εκτομή του προστάτη και της κύστης. Κατά τη διάρκεια αυτών των επεμβάσεων χρησιμοποιούνται μεγάλες ποσότητες (20-30 λίτρα) διαλυμάτων που περιέχουν γλυκίνη, σορβιτόλη ή μαννιτόλη.²⁴³⁻²⁴⁵ Σε ορισμένες



περιπτώσεις παρατηρείται είσοδος σημαντικής ποσότητας αυτού του διαλύματος στη συστηματική κυκλοφορία είτε διαμέσου των αγγείων που έχουν υποστεί βλάβη του τοιχώματος, είτε διαμέσου διαρροής στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, με αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων του νατρίου από αραιώση. Η επίπτωση της υπονατριαιμίας σε αυτές τις επεμβάσεις είναι περίπου 7%.²⁴⁶ Οι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας είναι η μεγάλη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, η εκτομή μεγάλης ποσότητας ιστού και η αυξημένη πίεση χορήγησης του διαλύματος.^{243,244} Η ωσμωτικότητα του πλάσματος σε αυτούς τους ασθενείς ποικίλλει.²⁴⁷ Αρχικά η P_{osm} βρίσκεται μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια. Στη συνέχεια όμως η γλυκίνη και η σορβιτόλη μεταβολίζονται και απεκκρίνονται στα ούρα με αποτέλεσμα την κατακράτηση νερού και τη μείωση της P_{osm} . Οι ασθενείς με υπονατριαιμία συχνά εμφανίζουν συμπτώματα, όπως σύγχυση, διαταραχές του προσανατολισμού, σπασμούς και υπόταση, τα οποία οφείλονται στη μείωση των επιπέδων του νατρίου, στην υποωσμωτικότητα, σε τοξικότητα από γλυκίνη ή σε συσσώρευση NH_3 (από το μεταβολισμό της γλυκίνης).^{243-245,248} Η διάγνωση αυτής της διαταραχής πιστοποιείται με την ανεύρεση αυξημένου ωσμωτικού χάσματος στον ορό [δηλαδή σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στη μετρούμενη τιμή της ωσμωτικότητας και στην τιμή της ωσμωτικότητας που μπορεί να υπολογισθεί (σελίδα 2)]. Η αύξηση αυτή του ωσμωτικού χάσματος οφείλεται στη συσσώρευση ωσμωτικά δραστικών ουσιών (γλυκίνης, σορβιτόλης ή μαννιτόλης) που αυξάνουν τη μετρούμενη τιμή της P_{osm} χωρίς να επηρεάζουν την τιμή της, όπως αυτή υπολογίζεται.^{244,245}

Υπερτονική ή υπερωσμωτική υπονατριαιμία παρατηρείται επίσης σε περιπτώσεις χορήγησης ωσμωτικά δραστικών ουσιών, που δεν διέρχονται την κυτταρική μεμβράνη, π.χ. υπέρτονου διαλύματος μαννιτόλης, καθώς και σε διαβητικούς ασθενείς με βαριά υπεργλυκαιμία, στους οποίους η γλυκόζη δεν προσλαμβάνεται από τα κύτταρα εξαιτίας της έλλειψης ινσουλίνης. Η παραμονή αυτών των ουσιών στον εξωκυττάριο χώρο αυξάνει τη δραστική P_{osm} και προκαλεί έξοδο ύδατος από τα κύτταρα, με αποτέλεσμα μείωση της τιμής του νατρίου του ορού.

Η υπονατριαιμία που παρατηρείται σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία μπορεί να είναι σημαντική, αφού έχει υπολογισθεί ότι για κάθε αύξηση του σακχάρου αίματος κατά 100 mg /dl (πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 100 mg /dl) το νάτριο του ορού μειώνεται κατά 1,6 mEq /L.²⁴⁹ Ωστόσο, για τιμές γλυκόζης > 400 mg /dl προτείνεται ο παράγοντας διόρθωσης 1,6 να αυξηθεί σε 2,4 mEq /L.²⁵⁰



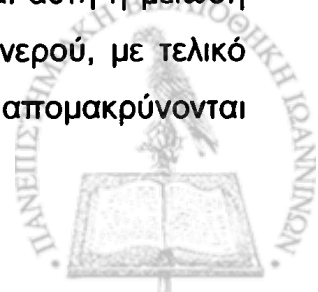
Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης γίνεται συχνά με τη μορφή διαλύματος μαλτόζης 10%. Η μαλτόζη φυσιολογικά μεταβολίζεται από τη μαλτάση στα εγγύς σωληνάρια. Σε ασθενείς, όμως, με νεφρική ανεπάρκεια η μαλτόζη αθροίζεται στο εξωκυττάριο υγρό με αποτέλεσμα αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, έξοδο ύδατος από τα κύτταρα και υπονατρίαμια από αραιώση.²⁵¹

1.1.3 ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Η μείωση των επιπέδων του Na^+ έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της P_{osm} και την είσοδο νερού στα κύτταρα. Ο μηχανισμός της ωσμωτικής μετακίνησης νερού στον εγκέφαλο έχει διευκρινισθεί από μελέτες σε ποντικούς που δεν εμφανίζουν κανάλια ύδατος στα νευρογλοιακά κύτταρα [υδατοπορίνες-4(aquaporin-4)], εξαιτίας έλλειψης του υπεύθυνου γονιδίου. Τα πειραματόζωα αυτά σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που εκφράζουν τέτοιους υποδοχείς εμφάνισαν μικρότερου βαθμού εγκεφαλικό οίδημα, καθώς και μικρότερη νοσηρότητα και θνητότητα σε περιπτώσεις οξείας υπονατρίαμιας, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι υδατοπορίνες-4 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ωσμωτική μεταφορά νερού στα εγκεφαλικά κύτταρα.²⁵²

Η αύξηση του όγκου έχει ιδιαίτερη σημασία στον εγκέφαλο, όπου οι άκαμπτες οστικές δομές που τον περιβάλλουν περιορίζουν την ικανότητά του για διόγκωση. Έτσι, μία αύξηση του νερού στον εγκέφαλο περίπου κατά 10% είναι μη συμβατή με τη ζωή.²⁵³

Σε περιπτώσεις χρόνιας υπονατρίαμιας παρατηρείται προσαρμογή των εγκεφαλικών νευρώνων στην υποτονικότητα. Πράγματι, το αρχικό εγκεφαλικό οίδημα αυξάνει την υδροστατική πίεση του διάμεσου υγρού. Η αύξηση αυτή δημιουργεί ευνοϊκή κλίση πίεσης για τη μετακίνηση υγρού από το διάμεσο εγκεφαλικό χώρο προς το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και, στη συνέχεια, προς τη συστηματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου των εγκεφαλικών κυττάρων. Ο μηχανισμός αυτός ενεργοποιείται μέσα σε 1-3 ώρες από την εμφάνιση της υπονατρίαμιας.^{254,255} Στη συνέχεια, διαλυτές ουσίες εξέρχονται από τα εγκεφαλικά κύτταρα και αυτή η μείωση της ενδοκυττάριας ωσμωτικότητας προάγει την ωσμωτική απώλεια νερού, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του εγκεφαλικού οιδήματος.^{254,256-258} Αρχικά απομακρύνονται



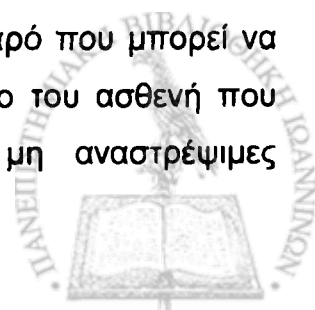
ηλεκτρολύτες (K^+ και Na^+) και στη συνέχεια οργανικές διαλυτές ουσίες (ενδογενή ωσμώλια) και συγκεκριμένα ινοσιτόλη και αμινοξέα (γλουταμίνη, ταυρίνη, κτλ).²⁵⁶⁻²⁵⁸ Η απώλεια των ηλεκτρολυτών γίνεται διαμέσου της ενεργοποίησης της $Na^+-K^+-ATPάσης$ των κυτταρικών μεμβρανών, μια διαδικασία που ξεκινά μέσα σε λίγες ώρες και κορυφώνεται μέσα σε 24 ώρες από την εμφάνιση της υπονατριαιμίας.^{254,259} Ο χρόνος που απαιτείται για την έξοδο των ενδογενών ωσμωλίων είναι τουλάχιστον 1-2 ημέρες, επειδή πρέπει να δημιουργηθούν νέοι μεταφορείς.^{254,260,261} Τα ενδογενή ωσμώλια έχουν το πλεονέκτημα ότι δεν επηρεάζουν τη λειτουργία των πρωτεϊνών, σε αντίθεση με τις δυνητικά δυσμενείς επιπτώσεις των μεγάλων μεταβολών της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του νατρίου και του καλίου.²⁶²

1.1.4 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας οφείλονται στο οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων, ενώ η βαρύτητά των συμπτωμάτων εξαρτάται τόσο από το βαθμό της υπονατριαιμίας, όσο και από το ρυθμό μείωσης της συγκέντρωσης του Na^+ στον ορό.²⁶³⁻²⁶⁶

Έτσι, στην **οξεία υπονατριαιμία**, δηλαδή στην υπονατριαιμία που αναπτύσσεται μέσα 1-3 σε ημέρες (χρονικό διάστημα μικρότερο από αυτό που απαιτείται για την προσαρμογή των εγκεφαλικών κυττάρων στην υποτονικότητα), οι ασθενείς είναι κατά κανόνα συμπτωματικοί. Οι ασθενείς εμφανίζουν αρχικά κεφαλαλγία, ναυτία και εμέτους. Όταν τα επίπεδα του Na^+ του ορού μειωθούν κάτω από 120 mEq/L προστίθενται σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις, δηλαδή ανησυχία, διέγερση και επιθετική συμπεριφορά ή, αντίθετα, απάθεια και λήθαργος, διαταραχές του προσανατολισμού, μυικές συσπάσεις, επιληπτοειδείς σπασμοί, ενώ σε βαρύτερες περιπτώσεις ο ασθενής πέφτει σε κώμα.^{263,264} Κατά την αντικειμενική εξέταση, διαπιστώνεται μείωση ή κατάργηση των τενοντίων αντανακλαστικών, αναπνοή Cheyne-Stokes, υπερπυρεξία ή, αντίθετα, υποθερμία και ευρήματα ψευδοπρομηκικής παράλυσης.²⁶⁷

Στην αξονική τομογραφία του εγκεφάλου παρατηρείται στένωση της τρίτης και των πλάγιων κοιλιών εξαιτίας του εγκεφαλικού οιδήματος, το οποίο υποχωρεί με τη θεραπεία.²⁶⁸ Σπάνια, όμως, το εγκεφαλικό οίδημα είναι τόσο σοβαρό που μπορεί να προκαλέσει βαριά και μόνιμη νευρολογική βλάβη ή και το θάνατο του ασθενή που συνήθως οφείλεται σε ενσφήνωση του προμήκη.^{263,269} Οι μη αναστρέψιμες



νευρολογικές εκδηλώσεις και ο θάνατος παρατηρούνται κυρίως όταν ο ρυθμός της μείωσης του Na^+ υπερβαίνει τα 0,5 mEq/ L/h σε ασθενείς με βαριά (<120 mEq/L) υπονατριαιμία.²⁷⁰ Στον πίνακα 6 φαίνονται οι ομάδες ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση οξέος εγκεφαλικού οιδήματος.

Πίνακας 6

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΞΕΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

- Μετεγχειρητικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Ηλικιωμένες γυναίκες που παίρνουν αγωγή με θειαζιδικά διουρητικά
- Παιδιά
- Ψυχιατρικοί ασθενείς με πολυδιψία
- Υποξαιμικοί ασθενείς

Ενώ η μετεγχειρητική υπονατριαιμία εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα σε άνδρες και γυναίκες, ο κίνδυνος εμφάνισης μόνιμων βλαβών του εγκεφάλου ή θανάτου είναι 25 φορές μεγαλύτερος σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες.²⁶⁹ Φαίνεται ότι οι ορμόνες του φύλου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτές τις περιπτώσεις, μια υπόθεση που υποστηρίζεται από την απουσία φυλετικής διαφοράς στην εμφάνιση συμπτωματικής υπονατριαιμίας σε παιδιά πριν την ενήβωση.²⁷¹ Πράγματι, μελέτες έδειξαν ότι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη αυξάνουν την απελευθέρωση της ADH από την υπόφυση, ενώ αντίθετα, η τεστοστερόνη την αναστέλλει.²⁷² Επίσης, οι ορμόνες του φύλου πιθανά έχουν διαφορετική επίδραση στην $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ των εγκεφαλικών κυττάρων. Πράγματι, σε καλλιέργεια αστροκυττάρων (τα κύτταρα αυτά έχουν αυξημένη δραστηριότητα της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ και εκφράζουν υποδοχείς των ορμονών του φύλου), η χορήγηση οιστραδιόλης ή προγεστερόνης συνοδεύονταν από σημαντική μείωση της δραστηριότητας της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$, ενώ η χορήγηση τεστοστερόνης από σημαντική αύξηση της.^{273,274}

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η έξοδος ηλεκτρολυτών από τα εγκεφαλικά κύτταρα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης εγκεφαλικού οιδήματος σε ασθενείς με υπονατριαιμία. Συμπερασματικά, η διαταραχή της ικανότητας διατήρησης του όγκου του εγκεφάλου, σε συνδυασμό με τις αυξημένες συγκεντρώσεις της ADH στο πλάσμα είναι οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί που



μπορούν να εξηγήσουν τον αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υπονατριαιμία.

Οι ηλικιωμένες γυναίκες έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση οξείας συμπτωματικής υπονατριαιμίας μετά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών. Στην πλειονότητα των ασθενών η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται μέσα σε 2 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής και στο 1/3 των περιπτώσεων μπορεί να παρατηρηθεί μέσα σε 5 ημέρες. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι διαταραχές της υποθαλαμικής απάντησης και της ενδονεφρικής αποβολής ύδατος διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας, η οποία είναι συχνότερη σε άτομα με μικρή μάζα σώματος.³⁵

Τα παιδιά αποτελούν επίσης ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση οξέος εγκεφαλικού οιδήματος.²⁷⁵ Η αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης οιδήματος αποδίδεται σε φυσιολογικούς παράγοντες, όπως η σχετικά υψηλή αναλογία του όγκου του εγκεφάλου ως προς τον όγκο του κρανίου. Επίσης σε νεαρά πειραματόζωα φαίνεται ότι υπάρχει μειωμένη ικανότητα προσαρμογής του εγκεφάλου σε συνθήκες υποτονικότητας.²⁷⁶

Η υποξία είναι ένας σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση οξείας συμπτωματικής υπονατριαιμίας. Πράγματι, σε πειραματόζωα η παρουσία υποξίας προκαλεί μεγαλύτερου βαθμού εγκεφαλικό οίδημα, διαμέσου αναστολής της εξόδου Na^+ από τα κύτταρα του εγκεφάλου και κατά συνέπεια η θνητότητα είναι αυξημένη.²⁷⁷

Τέλος, απότομη και σοβαρή μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου μπορεί να παρατηρηθεί σε ψυχιατρικούς ασθενείς που καταναλώνουν τεράστιες ποσότητες νερού και επιπρόσθετα έχουν αυξημένα επίπεδα ADH.

Εκτός των νευρολογικών εκδηλώσεων η οξεία υπονατριαιμία μπορεί να προκαλέσει ραβδομύλυση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.^{278,279}

Ο μηχανισμός της ραβδομύλυσης σε ασθενείς με υπονατριαιμία δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι υπάρχει διαταραχή της ανταλλαγής νατρίου-ασβεστίου στα μυϊκά κύτταρα. Σε ένα φυσιολογικό μυϊκό κύτταρο, η $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάση}$ προάγει την έξοδο νατρίου και την είσοδο καλίου στα κύτταρα με στοιχειομετρική σχέση 3:2, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αρνητικού ηλεκτρικού δυναμικού στο εσωτερικό των κυττάρων. Η αρνητική ενδοκυττάρια φόρτιση σε συνδυασμό με την υψηλή διαφορά συγκέντρωσης νατρίου μεταξύ έξω- και ενδοκυττάρου χώρου είναι υπεύθυνες για την παθητική είσοδο νατρίου στα κύτταρα και την παράλληλη έξοδο ασβεστίου. Όταν, όμως, υπάρχει υπονατριαιμία, ο ρυθμός

εισόδου του νατρίου στα κύτταρα μειώνεται, όπως και η ανταλλαγή του με ιόντα ασβεστίου με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου, η οποία όταν ξεπεράσει ένα κριτικό όριο ενεργοποιεί πρωτεΐνες και λιπάσες που καταστρέφουν το κύτταρο.²⁸⁰

Τέλος, ασθενείς με μετεγχειρητική υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να εμφανίσουν υποξαιμία που αποδίδεται σε δύο τουλάχιστον μηχανισμούς: σε μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα ή σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.²⁸¹

Σε αντίθεση με τους ασθενείς με οξεία υπονατριαιμία, οι ασθενείς με **χρόνια υπονατριαιμία** είτε είναι ασυμπτωματικοί είτε εμφανίζουν ηπιότερη κλινική συμπτωματολογία.^{253,282-285}

Συγκεκριμένα είναι δυνατό να παρατηρηθούν ανορεξία, ναυτία, έμετοι, μυϊκή αδυναμία, ευερεθιστότητα, διαταραχές προσωπικότητας και σύγχυση.²⁸⁶ Σε περιπτώσεις με πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις Na^+ είναι δυνατό να εμφανισθούν διαταραχές βάδισης, stupor και, πιο σπάνια, επιληπτοειδείς σπασμοί.^{253,287}

Η χρόνια υπονατριαιμία δεν προκαλεί εγκελοασμό, ακόμα και αν τα επίπεδα του Na^+ μειωθούν κάτω από 105 mEq/L. Επιπρόσθετα, η αξονική τομογραφία δεν δείχνει ευρήματα εγκεφαλικού οιδήματος σε ασθενείς με χρόνια βαριά υπονατριαιμία, ακόμη και σε άτομα που εμφανίζουν σπασμούς ή άλλα σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα^{137,139}. Οι ασθενείς, όμως, αυτοί εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ιατρογενών επιπλοκών όταν η υπονατριαιμία διορθωθεί απότομα (σύνδρομο κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης)

Τα συμπτώματα της χρόνιας υπονατριαιμίας, όταν οι μηχανισμοί προσαρμογής του εγκεφάλου στην υποτονικότητα έχουν πλήρως αναπτυχθεί, οφείλονται πιθανά στις μεταβολικές διαταραχές που συνυπάρχουν (π.χ στην απώλεια διαλυτών ουσιών από τον εγκέφαλο) και στη χαμηλή συγκέντρωση του Na^+ του ορού (που αντανάκλα τη σημασία του Na^+ στη νευρική λειτουργία) και όχι στο εγκεφαλικό οίδημα, η παρουσία του οποίου υποδηλώνει ότι η ωσμωτική προσαρμογή του εγκεφάλου δεν είναι πλήρης.

Πρέπει, τέλος, να αναφερθεί ότι όταν υπάρχει συστολή του εξωκυττάριου όγκου οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα υποογκαιμίας, όπως αδυναμία, κόπωση, μυϊκές κράμπες και ζάλη σε όρθια θέση.

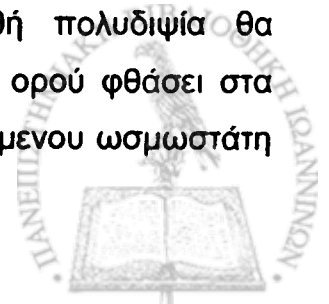


1.1.5 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Για τη διαφορική διάγνωση των αιτίων της υπονατρίαμιας η λήψη του ιστορικού και η φυσική εξέταση είναι πρωταρχικής σημασίας. Το ιστορικό παρέχει πολύτιμες διαγνωστικές πληροφορίες, όπως η λήψη διουρητικών ή άλλων φαρμάκων, η ύπαρξη απωλειών από το γαστρεντερικό σωλήνα, η εμφάνιση πολυουρίας ή, αντίθετα, ολιγουρίας. Εάν η υπονατρίαμια είναι υποογκαιμική, οι ασθενείς παραπονούνται για δίψα, αδυναμία και ζάλη, ιδίως στην όρθια θέση, ενώ, κατά τη φυσική εξέταση εμφανίζουν ελάττωση της σπαργής του δέρματος, ταχυκαρδία, μείωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και ορθοστατική υπόταση. Αντίθετα, η παρουσία οίδηματος ή ασκίτη οδηγεί στη διάγνωση της υπερογκαιμικής υπονατρίαμιας. Πρέπει όμως να τονισθεί, ότι σε αντίθεση με τους ασθενείς με οίδημα, η κλινική εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπονατρίαμιας εμφανίζει περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα.²⁸⁸ Έτσι, για τη διαφορική διάγνωση των αιτίων της υπονατρίαμιας απαιτείται ο προσδιορισμός της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος (P_{osm}), της ωσμωτικής πίεσης των ούρων (U_{osm}) και του νατρίου των ούρων (πίνακας 7).

Το πρώτο βήμα για την αιτιολογική διάγνωση της υπονατρίαμιας είναι η επιβεβαίωση της ύπαρξης υποωσμωτικότητας. Υπονατρίαμια με φυσιολογική ή αυξημένη δραστική ωσμωτικότητα (μετρούμενη P_{osm} – ουρία/6) θέτει τη διάγνωση της ψευδοϋπονατρίαμιας, η οποία οφείλεται είτε σε υπερλιπιδαιμία και υπερπρωτεϊναιμία, καταστάσεις που προκαλούν ελάττωση της αναλογίας του νερού στον ορό, είτε σε αύξηση της P_{osm} εξαιτίας υπεργλυκαιμίας ή χορήγηση μαννιτόλης που έχει ως αποτέλεσμα την έξοδο νερού από τα κύτταρα και τη μείωση των επιπέδων του νατρίου. Σε ασθενείς με πιθανή ψευδοϋπονατρίαμια πρέπει να προσδιορισθούν τα επίπεδα της γλυκόζης, των ολικών πρωτεϊνών και των τριγλυκεριδίων του ορού.

Όταν η P_{osm} είναι μειωμένη η υπονατρίαμια είναι πραγματική. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται η μέτρηση της U_{osm} . Η ανεύρεση $U_{osm} < 100 \text{ mosmol/kg}$ (που αντιστοιχεί σε $E.B \leq 1003$) παρατηρείται είτε σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς πολυδιψίας, είτε στο σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη. Η δοκιμασία στέρησης H_2O μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση αυτών των δύο κλινικών οντοτήτων. Πράγματι, τα ούρα των ασθενών με πρωτοπαθή πολυδιψία θα παραμείνουν αραιά μέχρις ότου η συγκέντρωση του νατρίου του ορού φθάσει στα φυσιολογικά επίπεδα. Αντίθετα, στο σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη



η U_{osm} θα αυξηθεί προοδευτικά, επειδή η μικρή αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου (που παρατηρείται κατά τη δοκιμασία στέρησης ύδατος) θα διεγείρει την απελευθέρωση της ADH. Χρησιμοποιώντας αυτό το κριτήριο αρκετοί ασθενείς με ψύχωση που αρχικά θεωρήθηκε ότι πάσχουν από πρωτοπαθή πολυδιψία εμφανίζουν τελικά το σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη.²¹⁷

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με πραγματική υπονατριαιμία εμφανίζει διαταραχή της ικανότητας αραίωσης των ούρων και η U_{osm} είναι μεγαλύτερη από 100 mosmol/kg. Στις περιπτώσεις αυτές ο προσδιορισμός του νατρίου των ούρων είναι ουσιαστικής σημασίας για την αιτιολογική διάγνωση των υπονατριαιμικών συνδρόμων. Υπονατριαιμικοί ασθενείς με μειωμένο Na^+ ούρων (< 20 meq/L) εμφανίζουν συστολή του εξωκυττάρου όγκου, ενώ ασθενείς με αυξημένο Na^+ ούρων (> 40 meq/L) πολύ πιθανά έχουν το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της ADH.²⁷⁵ Ωστόσο, αυξημένο Na^+ ούρων παρατηρείται επίσης σε υπονατριαιμικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας και μείωση της ικανότητας επαναρρόφησης του Na^+ , σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται διουρητικά ή ωσμωτικά δραστικές ουσίες (π.χ. μαννιτόλη), σε υποογκαιμικούς ασθενείς με βαριά μεταβολική αλκάλωση, καθώς και σε ασθενείς με ενδοκρινοπάθειες (υποθυρεοειδισμός και επινεφριδιακή ανεπάρκεια).²⁸⁸ Έτσι, σε ορισμένους ασθενείς για την αιτιολογική διάγνωση της υπονατριαιμίας πρέπει να προσδιορισθούν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και της κορτιζόλης του ορού. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με χρόνια σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH η απέκκριση του νατρίου εξαρτάται από τη διαιτητική του πρόσληψη, καθώς οι ασθενείς αυτοί αποκαθιστούν μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες ισοζύγιο Na^+ . Έτσι, ασθενείς με χρόνια σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH που προσλαμβάνουν μειωμένη ποσότητα νατρίου εμφανίζουν μειωμένο νάτριο ούρων.

Η αυξημένη νεφρική απέκκριση Na^+ σε ασθενείς με ανεπάρκεια των επινεφριδίων οφείλεται στον υποαλδοστερονισμό. Αντίθετα, σε αμιγή έλλειψη κορτιζόλης (όπως για παράδειγμα στον υποϋποφυσισμό) η ικανότητα επαναρρόφησης Na^+ είναι φυσιολογική και η συγκέντρωση του Na^+ στα ούρα μπορεί να είναι χαμηλότερη από 20 meq/L.¹⁹⁰



Πίνακας 7ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ**Προσδιορισμός P_{osm}**

- A. Φυσιολογική ή αυξημένη: ψευδοϋπονατρία ή νεφρική ανεπάρκεια
 B. Μειωμένη: πραγματική υπονατρία

Προσδιορισμός U_{osm}

- A. $U_{osm} < 100 \text{ mosmol/kg}$: ψυχογενής πολυδιψία ή σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη
 B. $U_{osm} > 100 \text{ mosmol/kg}$: όλα τα άλλα αίτια υπονατρία

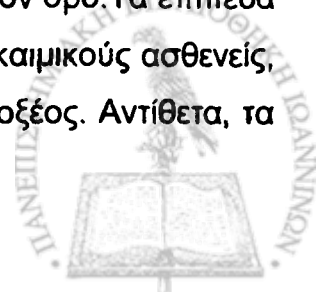
Προσδιορισμός Na^+ ούρων (UNa^+)

- A. $UNa^+ < 20 \text{ meq/L}$: υποογκαιμία
 B. $UNa^+ > 40 \text{ meq/L}$: σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH, υποθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατη χορήγηση διουρητικών ή ωσμωτικά δραστικών ουσιών, βαριά μεταβολική αλκάλωση, νεφρική ανεπάρκεια

Σπάνια σε υπονατρίαμικούς ασθενείς παρατηρούνται διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και της ομοιοστασίας του K^+ . Συνεπώς η παρουσία τους μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση των αιτιών της υπονατρίαμίας (πίνακας 8). Για παράδειγμα, η συνύπαρξη υπερκαλιαιμίας και μεταβολικής οξέωσης σε ένα ασθενή με υπονατρίαμια και σχετικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία οφείλεται πιθανότατα σε ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων, ενώ η παρουσία μεταβολικής αλκάλωσης και υποκαλιαιμίας πρέπει να οδηγήσει τη διαγνωστική σκέψη στη χορήγηση διουρητικών ή σε απώλειες από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα.

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή πολυδιψία μπορεί να εμφανισθεί υποκαλιαιμία εξαιτίας του αυξημένου όγκου των ούρων.²¹⁷ Σε περιπτώσεις έλλειψης K^+ τα φυσιολογικά άτομα μειώνουν τη συγκέντρωση του K^+ στα ούρα σε επίπεδα μεταξύ 5 και 15 mEq/l.²⁸⁹ Όταν, όμως, η ποσότητα των ούρων είναι 10 l/ημέρα ή και περισσότερο υπάρχει μια υποχρεωτική απώλεια K^+ , η οποία μπορεί να υπερβεί τα 50–100 mEq και συνεπώς είναι πιθανό οι ασθενείς αυτοί να εμφανίσουν υποκαλιαιμία.

Στη διαφορική διάγνωση των υπονατρίαμικών συνδρόμων μπορεί επίσης να βοηθήσει και ο προσδιορισμός των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι συνήθως αυξημένα ($> 5 \text{ mg/dl}$) σε υποογκαιμικούς ασθενείς, εξαιτίας αύξησης της σωληναριακής επαναρρόφησης του ουρικού οξέος. Αντίθετα, τα



επίπεδα του ουρικού οξέος είναι μειωμένα ($< 4 \text{ mg /dl}$) σε ασθενείς με SIADH, στους οποίους η έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της σκληναριακής επαναρόφησης του ουρικού οξέος.¹⁶⁸

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ υποογκαιμίας και SIADH είναι πολλές φορές δύσκολη, τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά. Σε αμφίβολες περιπτώσεις μπορεί να βοηθήσει η ανταπόκριση στη χορήγηση φυσιολογικού ορού (2L) για 1-2 ημέρες. Οι ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου συνήθως εμφανίζουν μία αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού $> 5 \text{ mEq/L}$, ενώ ταυτόχρονα η κλασματική απέκκριση του νατρίου αυξάνεται λιγότερο από 0,5%.²⁹⁰

Πίνακας 8

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ K^+ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Φυσιολογικό αρτηριακό pH

SIADH

Πρωτοπαθής πολυδιψία
Οιδηματώδεις καταστάσεις
Έλλειψη κορτιζόλης
Υποθυρεοειδισμός

(η συγκέντρωση του K^+ του ορού είναι συνήθως φυσιολογική)

Μεταβολική αλκάλωση

Έμετοι
Διουρητικά

(η συγκέντρωση του K^+ του ορού είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη)

Μεταβολική οξέωση

1. Η συγκέντρωση του K^+ του ορού είναι φυσιολογική ή αυξημένη
Νεφρική ανεπάρκεια
Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
2. Η συγκέντρωση του K^+ του ορού είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη
Διάρροιες



1.1.6 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Η αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου είναι ουσιαστικής σημασίας για τη θεραπεία της υπονατρίαμιας. Γενικά, για τη διόρθωση της υπονατρίαμιας απαιτείται η χορήγηση NaCl σε υποογκαιμικούς ασθενείς ή ο περιορισμός του νερού σε ασθενείς που είναι νορμοογκαιμικοί ή οιδηματώδεις. Ωστόσο, σε ασθενείς με βαριά συμπτωματική υπονατρίαμια συνιστάται η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl.

Η ποσότητα του νατρίου που απαιτείται για τη διόρθωση της υπονατρίαμιας παρέχεται από την εξίσωση:

$$\text{έλλειμμα Na}^+ (\text{mEq}) = \text{ολικό νερό του οργανισμού } X (140 - \text{Na}^+ \text{ ορού})$$

Το ολικό νερό του οργανισμού είναι περίπου το 60% και το 50% του σωματικού βάρους σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα.

Πρέπει να τονισθεί ότι έχει ιδιαίτερη σημασία η βραδεία διόρθωση της υπονατρίαμιας (αύξηση των επιπέδων του Na⁺ του ορού όχι μεγαλύτερη από 0,5 meq/L/h ή 12meq/L/ημέρα ή 18meq/L/48h) ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια υπονατρίαμια, καθόσον η απότομη αύξηση των επιπέδων του νατρίου σε αυτές τις περιπτώσεις συνοδεύεται πολλές φορές από απομυελίνωση των εμύελων νευρικών ινών ιδιαίτερα της γέφυρας. Η οντότητα αυτή ονομάζεται **σύνδρομο της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης** ή ωσμωτικής απομυελίνωσης και εμφανίζει μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα.^{265,270,291-300}

Οι ασθενείς που εμφανίζουν το σύνδρομο της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης παρουσιάζουν διφασική κλινική πορεία. Μετά από μία αρχική βελτίωση των συμπτωμάτων που οφείλονται στην υπονατρίαμια, η νευρολογική συμπτωματολογία των ασθενών επιδεινώνεται. Το ελεύθερο συμπτωμάτων μεσοδιάστημα είναι 3 ημέρες (0,5-7 ημέρες). Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, τα συμπτώματα της υπονατρίαμιας και της μυελινόλυσης επικαλύπτονται χωρίς ενδιάμεση περίοδο κλινικής βελτίωσης. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από σπαστική παραπάρεση/παραπληγία ή τετραπάρεση/τετραπληγία, ψευδοπρομηκική παράλυση, δυσαρθρία ή αφωνία, δυσφαγία και κώμα που μπορεί να καταλήξει σε θάνατο. Πλήρης νευρολογική αποκατάσταση μπορεί να παρατηρηθεί, ακόμη και σε ασθενείς με βαριά προσβολή. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς εμφανίζουν σοβαρές και μόνιμες νευρολογικές βλάβες. Αξίζει να αναφερθεί ότι η βελτίωση που συνήθως αρχίζει σε δύο εβδομάδες, μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και ένα χρόνο.^{294,297,299,300}



Η διάγνωση του συνδρόμου της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης επιβεβαιώνεται με αξονική ή, για μεγαλύτερη ακρίβεια, με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.^{299,301} Ωστόσο, ο απεικονιστικός έλεγχος αρχικά είναι αρνητικός και η ακτινολογική ανάδειξη των αλλοιώσεων μπορεί να καθυστερήσει για 2-4 εβδομάδες. Έτσι, σε έναν ασθενή που εμφανίζει νευρολογικά συμπτώματα μετά τη θεραπεία της υπονατριαιμίας, ο αρχικός αρνητικός απεικονιστικός έλεγχος του εγκεφάλου δεν αποκλείει την παρουσία της μυελινόλυσης.^{294,301}

Ο μηχανισμός με τον οποίο η απότομη αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του πλάσματος προκαλεί απομυελινωτικές βλάβες δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Είναι, όμως, πολύ πιθανό να συσχετίζεται με την αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση του συνδρόμου της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια υπονατριαιμία. Όπως ήδη αναφέρθηκε, σε περιπτώσεις χρόνιας υπονατριαιμίας τα εγκεφαλικά κύτταρα προσαρμόζονται στη χρόνια υποωσμωτικότητα με την έξοδο από αυτά αρχικά μεν ηλεκτρολυτών (K^+ και Na^+), στη συνέχεια δε οργανικών διαλυτών ουσιών και κυρίως ινοσιτόλης και αμινοξέων, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου τους παρά την υποωσμωτικότητα. Σε αυτούς τους ασθενείς όταν η συγκέντρωση του νατρίου του πλάσματος αρχίζει να αυξάνεται, ο εγκέφαλος θα προσαρμοσθεί εκ νέου για να προστατέψει τα κύτταρά από την αφυδάτωση. Πράγματι, $NaCl$ και K^+ εισέρχονται αρχικά στα εγκεφαλικά κύτταρα και στη συνέχεια οργανικές διαλυτές ουσίες. Η διαδικασία, όμως, της προσαρμογής ολοκληρώνεται σε τουλάχιστον 5 ημέρες. Έτσι, σε περιπτώσεις απότομης αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου τα εγκεφαλικά κύτταρα αδυνατούν να επανακτήσουν ταχύως τα ωσμώλια που είχαν απωλέσει κατά τη διάρκεια της προσαρμογής τους στην υπονατριαιμία με αποτέλεσμα την αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων.^{254,291} Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την μυελινόλυση που παρατηρείται σε περιπτώσεις αφυδάτωσης των εγκεφαλικών κυττάρων. Η ωσμωτική διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι ένα από τα πρώτα ευρήματα που εμφανίζονται μετά τη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος $NaCl$ σε ποντικούς με υπονατριαιμία. Η διαταραχή αυτή ακολουθείται από πρώιμες (μέσα σε 30 λεπτά έως 3 ώρες) μορφολογικές αλλαγές στο σύμπλεγμα ολιγοδενδροκυττάρων-μυελίνης. Η διόγκωση της έσω αγκύλης του ελύτρου της μυελίνης, η επακόλουθη κυστική διάσπασή της και η εκφύλιση των ολιγοδενδροκυττάρων πιθανά αποτελούν τις αρχικές παθοφυσιολογικές μεταβολές που τελικά οδηγούν στη μυελινόλυση. Ορισμένοι ερευνητές έχουν διατυπώσει την



άποψη ότι η εκφύλιση της μυελίνης οφείλεται στη μηχανική απομάκρυνση του νευράξονα από τα έλυτρα της μυελίνης μετά την ωσμωτική ρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων.^{294,302} Επιπρόσθετα, η έκθεση των εγκεφαλικών ιστών σε μυελινοτοξικούς παράγοντες μετά την ωσμωτική διάνοιξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού πιθανά συμβάλλει στη διαδικασία εκφύλισης της μυελίνης.³⁰²

Μελέτες σε τρωκτικά με χρόνια υπονατριαιμία έδειξαν ότι η επιθετική διόρθωσή της με υπέρτονο διάλυμα NaCl οδηγεί σε συγκεντρώσεις Na⁺ και Cl⁻ στα εγκεφαλικά κύτταρα μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές. Η υψηλή αναλογία ιόντων προς οργανικά ωσμώλια στους ιστούς του εγκεφάλου αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης.³⁰² Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το σύνδρομο της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης αποτελεί μία μη ειδική επιπλοκή οποιουδήποτε σοβαρού ωσμωτικού stress χωρίς να είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου. Πράγματι, απομυελίνωση έχει προκληθεί σε ποντικούς με υπονατριαιμία μετά τη χορήγηση μαννιτόλης, με παράλληλη διατήρηση της υπονατριαιμίας.³⁰³ Επιπρόσθετα, παρόμοιες νευρολογικές βλάβες παρατηρούνται σε περιπτώσεις με σοβαρή και παρατεταμένη υπερωσμωτικότητα εξαιτίας υπερνατριαιμίας ή υπεργλυκαιμίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με εγκαύματα.³⁰⁴

Τέλος, η απώλεια ορισμένων αντιοξειδωτικών ουσιών (γλουταθειόνης, ταυρίνης) κατά τη διάρκεια της προσαρμογής του εγκεφάλου στην υπονατριαιμία αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στη μυελινόλυση διαμέσου οξειδωτικής βλάβης.³⁰⁵

Η ανατομική κατανομή των αλλοιώσεων του συνδρόμου της ωσμωτικής απομυελίνωσης (ιδιαίτερα στη γέφυρα) πιθανά εξηγείται από τη διαφορά που εμφανίζουν οι διάφορες περιοχές του εγκεφάλου στο ρυθμό επαναπρόσληψης των ωσμωλίων κατά τη διάρκεια της διόρθωσης της υπονατριαιμίας.³⁰⁶

Όπως ήδη αναφέρθηκε το σύνδρομο εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία μετά από απότομη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Αντίθετα, ο κίνδυνος για την εμφάνιση μυελινόλυσης είναι πολύ μικρότερος σε ασθενείς με οξεία υπονατριαιμία.^{265,291,307}

Η επίπτωση του συνδρόμου της ωσμωτικής απομυελίνωσης είναι γενικά χαμηλή.^{298,308,309} Οι ασθενείς που θα εμφανίσουν το σύνδρομο έχουν έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: (1) αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού μεγαλύτερη από 12 mEq/L την πρώτη ημέρα της θεραπείας, (2) " υπερδιόρθωση " δηλαδή αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του

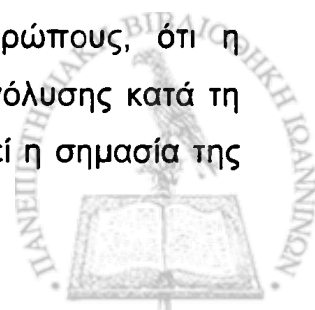
ορού πάνω από 140 mEq/L τις δύο πρώτες ημέρες της θεραπείας, (3) υποκαλιαιμία, ή (4) υποξαιμία. Επιπρόσθετα, άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση μυελινολύσης είναι οι ασθενείς με υπερκαταβολισμό (εξαιτίας εγκαυμάτων) ή υποθρεψία (εξαιτίας χρόνιου αλκοολισμού), καθώς και οι ηλικιωμένες γυναίκες που παίρνουν αγωγή με θειαζιδικά διουρητικά.^{265,295-300,304}

Ο βαθμός της ημερήσιας αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού και όχι ο ρυθμός που επιτυγχάνεται αυτή η αύξηση αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της μυελινολύσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπονατριαιμίας.^{299,300,310,311} Έτσι, σε ασθενείς με ασυμπτωματική υπονατριαιμία η αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10-12 mEq/L την πρώτη ημέρα και τα 18 mEq/L το πρώτο 48ωρο.²⁹⁸⁻³⁰⁰ Σε περιπτώσεις, όμως, με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ωσμωτικής απομυελίνωσης τα ασφαλή όρια ανόδου της συγκέντρωσης του νατρίου είναι ακόμη πιο χαμηλά (< 10 mEq/L το πρώτο 24ωρο).^{297,299}

Αντίθετα, σε ασθενείς με σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα εξαιτίας της υπονατριαιμίας, το όφελος από τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης εγκεφαλικού οιδήματος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου από την ταχεία διόρθωση. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να χορηγείται υπέρτονο διάλυμα NaCl με σκοπό την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου με ρυθμό 1,5-2 mEq/L/h για 3 με 4 ώρες ή μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα.^{265,270} Όμως, παρά τον αρχικά γρήγορο ρυθμό διόρθωσης, η αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου δεν πρέπει να ξεπερνά τα 10-12 mEq/L τις πρώτες 24 ώρες. Διαφορετικά, αυξάνει ο κίνδυνος μυελινολύσης αφού η ωσμωτική προσαρμογή του εγκεφάλου στην υπονατριαιμία, τουλάχιστον εν μέρει, έχει ήδη εμφανισθεί.^{265,294,300}

Η υποξία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση του συνδρόμου της ωσμωτικής απομυελίνωσης, αφού διαταράσσει την ικανότητα του εγκεφάλου να προσαρμόζεται τόσο στην υπονατριαιμία, όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας της. Επίσης, η υποξαιμία αυξάνει την ευαισθησία των εγκεφαλικών κυττάρων στην αφυδάτωση και μειώνει τον ουδό ανοχής του εγκεφάλου στην αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου κατά τη διάρκεια της διόρθωσης της χρόνιας υπονατριαιμίας.³¹²

Υπάρχουν ενδείξεις, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους, ότι η υποκαλιαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση μυελινολύσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπονατριαιμίας.^{313,314} Έχει ήδη αναφερθεί η σημασία της



εισόδου του K^+ στα εγκεφαλικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της διόρθωσης της χρόνιας υπονατριαιμίας, που αποσκοπεί στην προστασία τους από την αφυδάτωση. Έτσι, σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας περιορίζεται η ικανότητα εισόδου K^+ στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας ωσμωτικής ρίκνωσης των εγκεφαλικών κυττάρων.

Οι υπόλοιποι προδιαθεσικοί παράγοντες (αλκοολισμός, υποθρεψία, εγκαύματα, διουρητικά) φαίνεται ότι προκαλούν μυελινόλυση, κυρίως, διαμέσου της υποκαλιαιμίας. Πράγματι, σε μία αναδρομική σειρά με 74 ασθενείς που εμφάνισαν μυελινόλυση ως επιπλοκή της θεραπείας της υπονατριαιμίας, το 89% αυτών των ασθενών είχε υποκαλιαιμία, ενώ τα επίπεδα του καλίου δεν είχαν αποκατασταθεί πριν τη διόρθωση της υπονατριαιμίας.³¹⁴ Επίσης, η υποκαλιαιμία ήταν ο πιο σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση μυελινόλυσης σε ασθενείς με μικρή ($< 12 \text{ mEq/L/24h}$) αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου.³¹⁴

Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία για την αντιμετώπιση της ωσμωτικής απομυελίνωσης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση νερού σε υπονατριαιμικούς ασθενείς που εμφάνισαν απότομη αύξηση του νατρίου, (με σκοπό την εκ νέου μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου), έχει ευνοϊκή επίδραση.^{311,315} Πράγματι, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν σημαντική μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των εγκεφαλικών βλαβών όταν την ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου ($>25 \text{ meq/L}$ σε διάστημα λίγων ωρών) ακολουθούσε μετά από 12 ώρες η χορήγηση νερού, έτσι ώστε η τελική ημερήσια άνοδος της συγκέντρωσης του νατρίου να μην υπερβαίνει τα 20 meq/L . Το όφελος ήταν εμφανές ακόμη και στα πειραματόζωα που εμφάνιζαν ήδη συμπτώματα μυελινόλυσης.³¹¹ Υπάρχουν σποραδικές αναφορές στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι το ίδιο συμβαίνει και σε ασθενείς με μυελινόλυση.³¹⁵

Η απότομη διόρθωση της υπονατριαιμίας οφείλεται συνήθως στη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl . Ωστόσο, μπορεί να εμφανισθεί και μετά από περιορισμό της πρόσληψης υγρών, όπως για παράδειγμα, σε ασθενείς με πρωτοπαθή πολυδιψία, καθώς και σε ασθενείς με συστολή του εξωκυττάρου όγκου μετά την αποκατάσταση της νορμοογκαιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται πλήρης καταστολή της απελευθέρωσης της ADH που επιτρέπει την ταχεία απέκκριση της περίσσειας του νερού.³¹⁶

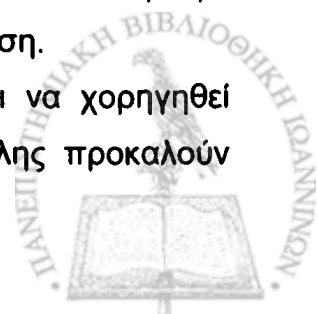
Σε ασθενείς με **υποογκαιμία** η χορήγηση φυσιολογικού ορού θα αποκαταστήσει φυσιολογικά επίπεδα νατρίου σε μικρό χρονικό διάστημα. Η διόρθωση της



υπονατριαιμίας επιτυγχάνεται σε δύο στάδια. Αρχικά παρατηρείται πολύ μικρή αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού. Για παράδειγμα, η χορήγηση ενός λίτρου φυσιολογικού ορού σε ένα ασθενή με ολικό νερό 40 Kg και νάτριο ορού 114 mEq/L θα αυξήσει τη συγκέντρωση του νατρίου μόνο κατά 1 mEq/L. Όταν, όμως, η υποογκαιμία διορθωθεί, η καταστολή της έκκρισης της ADH έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της απέκκρισης του νερού και τη γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται συχνή μέτρηση των επιπέδων του νατρίου γιατί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μυελινόλυσης, εξαιτίας της απότομης αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου.³¹⁶ Ουσιαστικής σημασίας για τη θεραπεία της υποογκαιμίας είναι η διόρθωση της τυχόν συνυπάρχουσας ένδειας καλίου.^{2,27,28} Αξίζει να αναφερθεί ότι η χορήγηση K^+ είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χορήγηση Na^+ για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Σε ασθενείς με σοβαρή υποκαλιαιμία η χορήγηση μόνο καλίου είναι συχνά επαρκής για την επίτευξη νορμονατριαιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές η συγχορήγηση νατρίου μπορεί να οδηγήσει σε απότομη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Συνεπώς, το K^+ που χορηγείται πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στον υπολογισμό της ποσότητας του Na^+ που θα δοθεί για την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού με ασφαλή ρυθμό.

Σε ασθενείς με οίδημα (π.χ. σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή ηπατική κίρρωση), συνιστάται στέρηση νατρίου και νερού, καθώς και θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Ωστόσο, ο περιορισμός της πρόσληψης νερού είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, γιατί στις περιπτώσεις αυτές η χαμηλή καρδιακή παροχή σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II διεγείρουν τη δίψα. Σε πολλούς ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια η χορήγηση συνδυασμού αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (ΑΜΕΑ) και φουροσεμίδης είναι δυνατό να βελτιώσει σημαντικά την υπονατριαιμία.³¹⁷⁻³¹⁹ Οι ΑΜΕΑ μειώνουν την απελευθέρωση της ADH διαμέσου της αύξησης της καρδιακής παροχής και πιθανά ανταγωνίζονται τη δράση της ADH στα αθροιστικά σωληνάκια, αφού αυξάνουν την παραγωγή των προσταγλανδινών στους νεφρούς.³²⁰ Συμπτωματική υπονατριαιμία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς με οιδήματα επειδή η μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου γίνεται βαθμιαία. Όταν, όμως, εμφανισθούν συμπτώματα συνιστάται η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος $NaCl$ σε συνδυασμό με φουροσεμίδα ή, σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, εξωνεφρική κάθαρση.

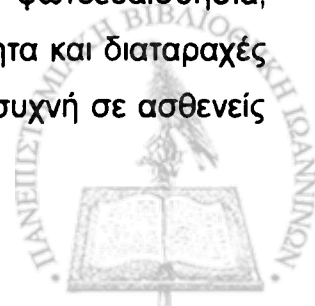
Σε ασθενείς με **SIADH** και συμπτωματική υπονατριαιμία πρέπει να χορηγηθεί υπέρτονο διάλυμα $NaCl$ και φουροσεμίδα. Τα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν



διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών, με αποτέλεσμα την αποβολή ισότονων ούρων παρά την παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων ADH. Έτσι, η έγχυση υπέρτονου διαλύματος NaCl με συνδυασμό με την αποβολή ισότονων ούρων οδηγεί σε απώλεια της περίσσειας νερού και σε διόρθωση της υπονατριαιμίας.^{2,321}

Σε ασθενείς με χρόνια SIADH για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας συνιστάται αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (π.χ. διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου) και περιορισμός της πρόσληψης νερού. Όμως, η στέρηση υγρών συνοδεύεται από χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης. Στις περιπτώσεις αυτές μπορούμε να αυξήσουμε την αποβολή ύδατος με μη φαρμακευτικά μέσα. Πράγματι, αν ο ασθενής ακολουθήσει δίαιτα πλούσια σε NaCl ή λευκώματα αυξάνεται η ποσότητα των αποβαλλόμενων ούρων, εξαιτίας της αύξησης των ωσμωτικά δραστικών ουσιών που πρέπει να απεκκριθούν. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει μία πιο ελεύθερη πρόσληψη υγρών από τον ασθενή χωρίς επιδείνωση της υπονατριαιμίας. Στο ίδιο αποτέλεσμα οδηγεί η χορήγηση ουρίας (30-60 gr/ημέρα). Η ουρία έχει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές), υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.^{322,323}

Για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με SIADH μπορεί να χρησιμοποιηθεί η φουροσεμίδη σε δοσολογία 20-40 mg/ημέρα σε συνδυασμό με NaCl για την πρόληψη της υποογκαιμίας.^{324,325} Αποτελεσματική είναι επίσης η χορήγηση φαρμάκων που ανταγωνίζονται τη δράση της ADH στα αθροιστικά σωληνάκια (λίθιο και δεμεκλοκυκλίνη).³²⁶⁻³³⁰ Το λίθιο εισέρχεται στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων διαμέσου των καναλιών Na⁺ που βρίσκονται στη μεμβράνη των κυττάρων.³³¹ Η παρουσία του φαρμάκου στον ενδοκυττάριο χώρο διαταράσσει την απάντηση των σωληναρίων στην ADH, πιθανά εξαιτίας ελάττωσης της έκφρασης των υδατοπορινών-2 ή διαμέσου μείωσης της πυκνότητας των υποδοχέων της ADH.^{332,333} Ωστόσο, το λίθιο έχει στενό θεραπευτικό εύρος και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (νευροτοξικότητα και νεφροτοξικότητα) που περιορίζουν τη χρήση του. Η δεμεκλοκυκλίνη αναστέλει το σχηματισμό και τη δράση του cAMP με αποτέλεσμα τα αθροιστικά σωληνάκια να μην απαντούν στην ADH (νεφρογενής άπυκτος διαβήτης). Γενικά, η δεμεκλοκυκλίνη είναι περισσότερο δραστική και καλύτερα ανεκτή από το λίθιο.^{334,335} Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεμεκλοκυκλίνης είναι: φωτοευαισθησία, αζωθαιμία, η οποία μπορεί να εμφανισθεί με ή χωρίς νεφροτοξικότητα και διαταραχές από τα δόντια και τα οστά σε παιδιά. Η νεφροτοξικότητα είναι πιο συχνή σε ασθενείς



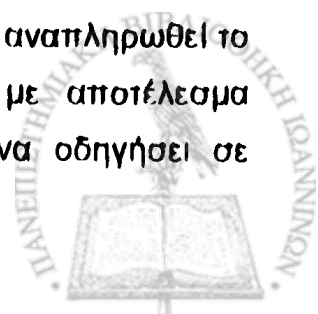
με ηπατοπάθειες εξαιτίας του ηπατικού μεταβολισμού του φαρμάκου. Τέλος, η πολυουρία οδηγεί συχνά σε διακοπή της θεραπείας.^{336 338}

Στην επιλογή της θεραπείας βοηθά η μέτρηση της ωσμωτικότητας των ούρων. Όταν η U_{osm} είναι $< 400 \text{ mosmol/kg}$ τα μη φαρμακευτικά μέτρα είναι συνήθως επαρκή. Στις περιπτώσεις, όμως, με $U_{osm} > 600-700 \text{ mosmol/kg}$ η αποβολή ελεύθερου ύδατος βρίσκεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα και για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας απαιτείται, συνήθως, η χορήγηση φουροσεμίδης (θεραπεία εκλογής) ή δεμεκκλοκυκλίνης.

Η διόρθωση της υπονατριαιμίας στο **σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη** δεν είναι συνήθως απαραίτητη, γιατί οι ασθενείς με αυτό το σύνδρομο εμφανίζουν ήπια, σταθερή και ασυμπτωματική υπονατριαιμία. Επιπρόσθετα, η αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου είναι δύσκολο να διατηρηθεί. Πράγματι, όταν το νάτριο του ορού αυξηθεί διεγείρεται η έκκριση της ADH με ταυτόχρονη αύξηση της δίψας του ασθενή. Η θεραπεία στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να στρέφεται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας του συνδρόμου (π.χ. φυματίωση ή υποθρεψία).³⁴

Σε ασθενείς με **πρωτοπαθή πολυδιψία** η στέρηση υγρών θα επαναφέρει σχετικά γρήγορα τη συγκέντρωση του νατρίου στα φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο, σε περιπτώσεις με σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να απαιτηθεί αρχικά υπέρτονο διάλυμα NaCl. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή πολυδιψία συνήθως εμφανίζουν οξεία υπονατριαιμία και συνεπώς διατρέχουν μικρό κίνδυνο μυελινόλυσης.³⁰⁷ Τέλος, η διακοπή των φαρμάκων που αυξάνουν τη δίψα, όπως οι φαινοθειαζίνες, είναι ουσιαστικής σημασίας για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.²³⁷

Σε ασθενείς με υπονατριαιμία που οφείλεται σε **θειαζιδικά διουρητικά** η διακοπή των φαρμάκων και η διόρθωση της συνυπάρχουσας υποογκαιμίας και υποκαλιαιμίας έχουν ως αποτέλεσμα τη σχετικά γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Αναλυτικότερα, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς συνιστάται ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών σε συνδυασμό με διαίτα πλούσια σε κάλιο. Σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα (π.χ. λήθαργος, σύγχυση) η υπονατριαιμία είναι πιθανότατα χρόνια. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διόρθωση της συγκέντρωσης του νατρίου, επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μυελινόλυσης. Στην αύξηση του κινδύνου συμβάλλει η υποκαλιαιμία, η οποία είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά. Αξίζει να αναφερθεί ότι όταν αναπληρωθεί το έλλειμμα των ηλεκτρολυτών καταστέλλεται η έκκριση της ADH με αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της νεφρικής αποβολής ύδατος που μπορεί να οδηγήσει σε



απότομη αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου. Στις περιπτώσεις αυτές η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος είναι δυνητικά επικίνδυνη και πρέπει να αποφεύγεται. Έτσι, σε ένα ασθενή με ήπια συμπτώματα εξαιτίας υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά και συνοδό υποκαλιαιμία πρέπει να χορηγηθεί διάλυμα NaCl 0,45% στο οποίο θα προστεθούν 50 mEq/L KCl (σύνολο συγκέντρωσης κατιόντων 127 mEq/L), ενώ ο ρυθμός διόρθωσης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 0,5 mEq/L/h. Υπέρτονο διάλυμα NaCl θα χορηγηθεί μόνο σε περιπτώσεις με έντονα συμπτώματα (οξεία σοβαρή υπονατριαιμία).^{27,28,32-35,41-45}

Σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό πρέπει να χορηγηθεί θυροξίνη σε συνδυασμό με περιορισμό της πρόσληψης νερού.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ Τέλος, σε ασθενείς με επινεφριδιακή ανεπάρκεια η χορήγηση κορτικοειδών σε συνδυασμό με τη διόρθωση της συνυπάρχουσας υποογκαιμίας έχει ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της νορμονατριαιμίας.^{189,190}

Οι ανταγωνιστές των V_2 υποδοχέων της ADH προκαλούν επιλεκτική διούρηση ύδατος και πιθανά θα αποτελέσουν μελλοντικά πολύτιμο εργαλείο για τη θεραπεία της υπονατριαιμίας. Ωστόσο, υπάρχει ένας δυνητικός κίνδυνος από την πλήρη αναστολή της δράσης της ADH: η σημαντική αύξηση της αποβολής ύδατος μπορεί να οδηγήσει σε απότομη διόρθωση της υπονατριαιμίας.³³⁹⁻³⁴¹

1.1.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Η υπονατριαιμία είναι σοβαρή διαταραχή και η θνητότητα που παρατηρήθηκε σε ορισμένες αναδρομικές μελέτες έφτανε το 50%. Σήμερα όμως πιστεύεται ότι η θνητότητά της είναι σημαντικά χαμηλότερη, περίπου 8-10 %. Χειρότερη πρόγνωση εμφανίζουν οι πάσχοντες από οξεία υπονατριαιμία, ιδιαίτερα δε οι μετεγχειρητικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα παιδιά, οι ηλικιωμένες γυναίκες που παίρνουν αγωγή με θειαζιδικά διουρητικά και οι ασθενείς με υποξαιμία. Η πρόγνωση της χρόνιας υπονατριαιμίας εξαρτάται κυρίως από τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου, συχνά δε επιβαρύνεται ιατρογενώς (απότομη διόρθωση).^{342,343}



1.2 ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

1.2.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ως υπερνατρίαμια χαρακτηρίζεται η αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού σε επίπεδα μεγαλύτερα από 145 mEq/L.

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν στην παθολογική φυσιολογία της υπονατρίαμιας, η συγκέντρωση του νατρίου του ορού εξαρτάται ουσιαστικά από τη συνολική ποσότητα του ανταλλάξιμου νατρίου του εξωκυττάριου χώρου σε σχέση με το ολικό νερό του σώματος.² Η συμβολή της αύξησης της συγκέντρωσης του καλίου στην εμφάνιση της υπερνατρίαμιας είναι αμελητέα εξαιτίας της σοβαρής τοξικότητας της υπερκαλιαιμίας. Επομένως, η υπερνατρίαμια μπορεί να οφείλεται: 1) Σε απότομη αύξηση του νατρίου του εξωκυττάριου χώρου, που παρατηρείται μετά την κατάποση μεγάλης ποσότητας θαλασσινού νερού ή την αθρόα ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl (υπερνατρίαμια από αύξηση του εξωκυττάριου νατρίου), 2) Σε ελαττωμένη πρόσληψη ή αυξημένη απώλεια ύδατος, η οποία συνεπάγεται μείωση του ολικού νερού του οργανισμού (υπερνατρίαμια από έλλειμα ύδατος) και 3) Σε απώλεια νερού μεγαλύτερη από την αντίστοιχη απώλεια νατρίου και καλίου (υπερνατρίαμια από υπότονες απώλειες). Οι δύο τελευταίες μορφές καλύπτουν περισσότερο από το 95% των περιπτώσεων υπερνατρίαμιας στην κλινική πράξη.

Η υπερνατρίαμια προκαλεί υπερτονικότητα, η οποία στη συνέχεια διαμέσου υποθαλαμικών ωσμωϋποδοχέων διεγείρει την έκκριση της ADH και τη λειτουργία της δίψας. Η ελάττωση της αποβολής ύδατος σε συνδυασμό με την αύξηση της πρόσληψης νερού έχουν ως αποτέλεσμα την κατακράτηση νερού και την επαναφορά της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού στα φυσιολογικά επίπεδα. Η ενεργοποίηση των ωσμωϋποδοχέων αποδίδεται στις μεταβολές της ποσότητας του νερού που περιέχουν τα κύτταρα τους. Η αύξηση της $Posm$ του πλάσματος προκαλεί έξοδο νερού από τα κύτταρα των ωσμωϋποδοχέων διαμέσου καναλιών νερού που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη. Η μείωση του όγκου των κυττάρων αυξάνει τη δραστηριότητα καναλιών ανιόντων με αποτέλεσμα την εκπόλωση των κυττάρων των ωσμωϋποδοχέων (αντίθετα τα κανάλια αυτά είναι αδρανή σε περιπτώσεις διόγκωσης των κυττάρων).^{344,345}

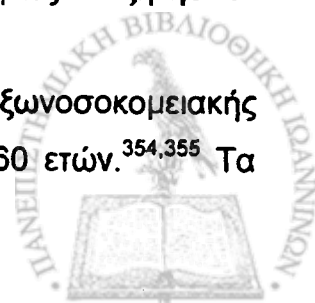


Η έκκριση της ADH ξεκινά όταν η $Posm$ υπερβεί τα 275-285 $mosmol/Kg$ ^{8,346} ενώ ο ουδός για τη δίψα είναι λίγο υψηλότερος (περίπου κατά 2-5 $mosmol/kg$).^{347,348} Ωστόσο, δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί εάν η έκκριση της ADH και η διέγερση της λειτουργίας της δίψας ελέγχονται από τον ίδιο ή από δύο διαφορετικούς ωσμωϋποδοχείς. Στη ρύθμιση της δίψας σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και περιφερικοί υποδοχείς. Πράγματι, η καταστολή της δίψας (η οποία γίνεται αντιληπτή περιφερικά ως ξηροστομία) επιτυγχάνεται αρχικά διαμέσου στοματοφαρυγγικών υποδοχέων, οι οποίοι διεγείρονται από τη πρόσληψη σχετικά μεγάλων ποσοτήτων υγρών.³⁴⁹ Επιπρόσθετα, μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους έδειξαν ότι η πρόσληψη νερού προκαλεί σημαντική καταστολή της δίψας και της έκκρισης της ADH μέσα σε 10 – 20 λεπτά, πριν συμβεί δηλαδή οποιαδήποτε μεταβολή της $Posm$.³⁴⁹⁻
³⁵¹ Η απάντηση αυτή κρίνεται τελεολογικά σκόπιμη, γιατί η πλήρης απορρόφηση του προσλαμβανόμενου νερού απαιτεί 30 – 60 λεπτά. Κατά συνέπεια, με τη συμμετοχή των στοματοφαρυγγικών υποδοχέων επιτυγχάνεται η αποκατάσταση του ελλείματος του νερού να γίνεται σε διαδοχικά στάδια με την παροδική κατάστολή της δίψας και της απελευθέρωσης της ADH, παρά το γεγονός ότι η $Posm$ παραμένει αυξημένη.

Σε φυσιολογικές συνθήκες η ωσμωρρύθμιση είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και η $Posm$ διατηρείται μεταξύ 280 και 290 $mosmol/Kg$ (οι μεταβολές της δεν υπερβαίνουν το 1 με 2%), παρά την ευρεία διακύμανση της πρόσληψης νερού και νατρίου.

Αν και η απελευθέρωση της ADH εμφανίζεται πιο γρήγορα, η λειτουργία της δίψας φαίνεται ότι αποτελεί τον πιο σημαντικό μηχανισμό προστασίας από την υπερνατριαιμία.³⁴⁶ Για παράδειγμα, σε ασθενείς με κεντρογενή άπιοιο διαβήτη που δεν εκκρίνουν ADH η αποβολή των ούρων μπορεί να υπερβεί τα 10 – 15 λίτρα/ημέρα. Ωστόσο, στις περιπτώσεις αυτές (όταν η λειτουργία της δίψας είναι άθικτη) διατηρείται το ισοζύγιο ύδατος εξαιτίας της αυξημένης πρόσληψης νερού που αναπληρώνει τις απώλειες. Αντίθετα, σε ασθενείς με υποδιψία, ακόμη και όταν η έκκριση της ADH αυξάνεται, οι νεφροί δεν μπορούν να επαναρροφήσουν την ποσότητα του νερού που είναι απαραίτητη για την αναπλήρωση των άδηλων απωλειών με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερνατριαιμίας.³⁵² Έτσι, υπερνατριαιμία παρατηρείται είτε σε υποδιψικούς ασθενείς είτε πιο συχνά σε ενήλικα άτομα με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης και σε νεογνά που έχουν μεν άθικτο μηχανισμό δίψας δεν μπορούν όμως να ζητήσουν νερό.^{353,354}

Στους ενήλικες η πλειοψηφία των περιπτώσεων εξωνοσοκομειακής υπερνατριαιμίας παρατηρείται σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών.^{354,355} Τα



ηλικιωμένα άτομα εμφανίζουν συχνά διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, συνυπάρχοντα νοσήματα που ευνοούν την ανάπτυξη υπερνατριαιμίας και μειωμένη ωσμωτική διέγερση της δίψας, ακόμη και στις περιπτώσεις στις οποίες η απελευθέρωση της ADH είναι φυσιολογική.^{356,334357} Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι οι νευρώνες που εκκρίνουν ADH εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Αυτό πιθανά αποτελεί αντιρροπιστική απάντηση του οργανισμού στην απώλεια υποδοχέων της ADH στους νεφρούς, η οποία σχετίζεται με την ηλικία.³⁵⁸

Τα αίτια της υπερνατριαιμίας φαίνονται στον πίνακα 9

Πίνακας 9

ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Υπερνατριαιμία από έλλειμα ύδατος

Αδυναμία πρόσληψης ύδατος

- έλλειψη ύδατος
- νεογνά
- ληθαργικοί ασθενείς
- μειωμένο αίσθημα δίψας (π.χ ηλικιωμένα άτομα)
- βλάβη του κέντρου της δίψας εξαιτίας:
 - οργανικής νόσου
 - λειτουργικής διαταραχής (ιδιοπαθής υπερνατριαιμία)

Απώλεια ύδατος

- αυξημένες άδηλες απώλειες: πυρετός, άσκηση, έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες, λοιμώξεις αναπνευστικού
- κεντρογενής άποιος διαβήτης
- νεφρογενής άποιος διαβήτης
- ιδιοπαθής υπερνατριαιμία σε ασθενείς με διαταραχή της λειτουργίας των ωσμωϋποδοχέων
- είσοδος νερού στα κύτταρα: σπασμοί, σοβαρή άσκηση, ραβδομύλυση

Υπερνατριαιμία από υπότονες απώλειες

- **νεφρικές απώλειες**
 - ωσμωτική διούρηση: γλυκόζη, ουρία, μαννιτόλη
 - διουρητικά της αγκύλης
 - πολυουρική φάση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας
- **γαστρεντερικές απώλειες**
 - ωσμωτική διάρροια: λακτουλόζη, δυσασπορρόφηση,



ορισμένες λοιμώδεις εντερίτιδες

- ρινογαστρική παροχέτευση
- εντεροδερματικά συρίγγια
- περιτονίτιδα

- από το δέρμα

- εγκαύματα
- αυξημένη εφίδρωση

Υπερνατριαιμία από αύξηση του εξωκυττάριου νατρίου

- χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl: ενδοφλέβια, ενδομητριάια ή σε υποκλυσμούς
- χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaHCO₃
- κατάπωση θαλασσινού νερού
- αιμοκάθαρση με υψηλή συγκέντρωση νατρίου
- λήψη μεγάλης ποσότητας NaCl per os
- ανατροφοδότηση του ωσμωστάτη σε ασθενείς με υπερέκκριση αλατατοκορτικοειδών

ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο όρος δηλώνει τη διάβαση διαμέσου του νεφρικού ιθμού μεγάλης ποσότητας υγρών (που, σε αντιδιαστολή με το σακχαρώδη διαβήτη, δεν περιέχουν γλυκόζη και έτσι είναι "χωρίς ποιόν"). Ο άποιος διαβήτης οφείλεται είτε σε έλλειψη ADH (κεντρογενής άποιος διαβήτης) είτε σε αδυναμία δράσης της στα νεφρικά σωληνάκια (νεφρογενής άποιος διαβήτης). Πρόκειται για σπάνια νόσο που χαρακτηρίζεται από αδυναμία επαναρρόφησης ύδατος στους νεφρούς με αποτέλεσμα την αποβολή πολύ αραιών ούρων (3 – 20 λίτρα/ημέρα). Στην πλειοψηφία των ασθενών με άποιο διαβήτη το ισοζύγιο του νερού διατηρείται και οι ασθενείς εμφανίζουν φυσιολογική συγκέντρωση νατρίου στον ορό, επειδή ο μηχανισμός της δίψας είναι άθικτος.^{359,360} Ωστόσο, το αποτέλεσμα είναι διαφορετικό όταν η υποθαλαμική διαταραχή που προκαλεί τον κεντρογενή άποιο διαβήτη επηρεάζει και το μηχανισμό της δίψας. Σε αυτούς τους υποδιψικούς ασθενείς ακόμη και μία μικρή διαταραχή της απελευθέρωσης της ADH μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες νεφρικές απώλειες νερού με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση δυνητικά επικίνδυνης υπερνατριαιμίας (υπό την προϋπόθεση ότι οι απώλειες ύδατος δεν θα αναπληρωθούν).^{359,361}



ΚΕΝΤΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η ADH συντίθεται στους υπεροπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου. Στη συνέχεια, εκκριτικά κοκκία τα οποία περιέχουν την ADH μεταφέρονται κατά μήκος των νευραξόνων αυτών των πυρήνων στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, όπου και αποθηκεύονται. Η απελευθέρωση της ADH στην κυκλοφορία γίνεται με την επίδραση κατάλληλων ερεθισμάτων. Ωστόσο, μερικά από τα εκκριτικά κοκκία που δημιουργούνται στους παρακοιλιακούς πυρήνες εκκρίνονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό της τρίτης κοιλίας ή στα πυλαία τριχοειδή του μέσου επάρματος.^{362,363}

Ο κεντρογενής άποιος διαβήτης οφείλεται είτε σε απόλυτη (πλήρης κεντρογενής άποιος διαβήτης) είτε σε σχετική (ατελής κεντρογενής άποιος διαβήτης) έλλειψη της κυκλοφορούσας ADH.

Ένα ευρύ φάσμα κλινικών οντοτήτων που διαταράσσουν τη λειτουργία των ωσμωυποδοχέων, των υποθαλαμικών πυρήνων που παράγουν ADH ή της νευροϋπόφυσης ή/και προκαλούν διακοπή της υποθάλαμο-υποφυσιακής οδού μπορεί να οδηγήσουν σε κεντρογενή άποιο διαβήτη.^{364,365} Αξίζει να αναφερθεί ότι η βλάβη των νευραξόνων των υποθαλαμικών πυρήνων κάτω από το επίπεδο του μέσου επάρματος ή η αφαίρεση της οπίσθιας υπόφυσης προκαλεί συνήθως παροδικό άποιο διαβήτη.³⁶⁵ Πράγματι, στις περιπτώσεις αυτές η ADH έχει πρόσβαση στη συστηματική κυκλοφορία διαμέσου των πυλαίων τριχοειδών του μέσου επάρματος.

Τα αίτια του κεντρογενούς άποιο διαβήτη φαίνονται στον πίνακα 10.

- Πίνακας 10

ΑΙΤΙΑ ΚΕΝΤΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΠΟΙΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

➤ **Ιδιοπαθής**

➤ **Μετά από νευροχειρουργική επέμβαση**

➤ **Κρανιοεγκεφαλική κάκωση**

➤ **Νεοπλάσματα**

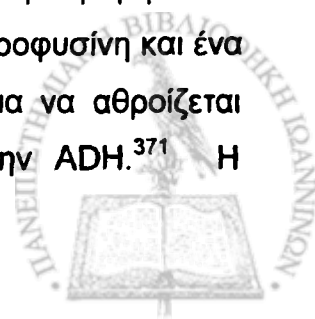
- πρωτοπαθή: κραιοφαρυγγίωμα, επιφυσίωμα, αδένωμα υπόφυσης, κύστεις
- μεταστατικά: μαστός, πνεύμονας



- **Υποξική ή ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια**
 - καρδιοπνευμονική ανακοπή
 - καταπληξία
 - σύνδρομο Sheehan's
- **Κοκκιωματώδεις νόσοι**
 - ιστοκυττάρωση X (κοκκιωμάτωση κυττάρων Langerhans)
 - σαρκοείδωση
 - νόσος Schuller-Christian
 - ηωσινοφιλικό κοκκίωμα
- **Λοιμώξεις**
 - εγκεφαλίτιδα
 - μηνιγγίτιδα
- **Διάφορα**
 - ψυχογενής ανορεξία
 - εγκεφαλικό ανεύρυσμα
 - σύνδρομο Guillain-Barre

Στο 30% των περιπτώσεων ο κεντρογενής άπιοιος διαβήτης χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής.³⁶⁵ Στην πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων υπάρχει καταστροφή των κυττάρων των υποθαλαμικών πυρήνων που εκκρίνουν την ADH, πιθανότατα αυτοάνοσης αιτιολογίας.³⁶⁶ Πράγματι, έχουν βρεθεί αντισώματα κατά των κυττάρων που παράγουν την ADH, καθώς και λεμφοκυτταρική διήθηση του μίσχου της υπόφυσης και της νευροϋπόφυσης που υποχωρεί μετά την καταστροφή των νευρώνων – στόχων.^{366,367} Σε περιπτώσεις ενεργού φλεγμονώδους αντίδρασης, στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου αναδεικνύεται πάχυνση ή / και διόγκωση των προαναφερόμενων ανατομικών δομών. Η αυτοάνοση διεργασία συχνά προσβάλλει και τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης με συνοδό μείωση της απελευθέρωσης της αυξητικής και της φλοιοτρόπου ορμόνης.³⁶⁸

Σπάνια, ο ιδιοπαθής κεντρογενής άπιοιος διαβήτης εμφανίζεται ως οικογενής διαταραχή. Έχουν περιγραφεί δύο μορφές αυτής της νοσολογικής οντότητας. Η πρώτη μορφή είναι η πιο συχνή και μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την παραγωγή της πρόδρομης ουσίας της ADH.^{369,370} Η πρόδρομη ουσία που δημιουργείται δεν μπορεί να μεταφερθεί ή να διασπασθεί στα συστατικά της (είναι γνωστό ότι η πρόδρομη ουσία αποτελείται από την ADH, μία πρωτεΐνη – φορέα που ονομάζεται νευροφυσίνη και ένα γλυκοζυλιωμένο πεπτίδιο που καλείται συνπεπτίνη) με αποτέλεσμα να αθροίζεται τοπικά οδηγώντας στο θάνατο των κυττάρων που παράγουν την ADH.³⁷¹ Η

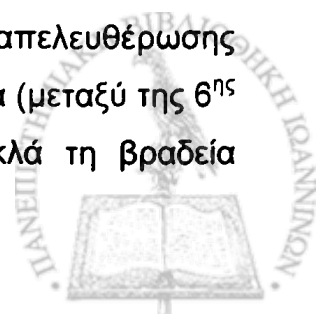


διαταραχή, αν και συγγενής, χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη έναρξη πολυουρίας με προοδευτική επιδείνωσή της. Η ηλικία έναρξης της πολυουρίας ποικίλλει από 1 έως 28 έτη.³⁷² Στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου αναδεικνύεται η παρουσία μίας φωτεινής κηλίδας (πιθανά εξαιτίας της αθροιζόμενης πρόδρομης ουσίας) η οποία δεν εμφανίζεται σε ασθενείς που πάσχουν από τη μη οικογενή μορφή του κεντρογενούς άποιου διαβήτη.³⁷¹ Η δεύτερη οικογενής μορφή ή σύνδρομο Wolfram μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Στην πλήρη του έκφραση το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την παρουσία ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη, αμφοτερόπλευρης οπτικής ατροφίας, κώφωσης, καθώς και ουροποιογεννητικών και νευροψυχιατρικών διαταραχών. Ωστόσο, για να τεθεί η διάγνωση θεωρείται απαραίτητη η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη και οπτικής ατροφίας. Η πιο πιθανή αιτία του συνδρόμου είναι μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA.^{373,374}

Οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις (κυρίως οι διασφηνοειδικές) και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις είναι επίσης συχνά αίτια κεντρογενούς άποιου διαβήτη.^{366-372,375-378}

Η υποφυσεκτομή εκτελείται, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, για την αντιμετώπιση υποφυσιακών ή υποθαλαμικών όγκων. Τουλάχιστον το 50% αυτών των επεμβάσεων επιπλέκονται από κεντρογενή άπιοιο διαβήτη, είτε μόνιμο είτε παροδικό. Η διάρκεια του παροδικού άποιου διαβήτη ποικίλλει. Μπορεί να διαρκέσει λίγες ώρες, αν και η πλήρης αποκατάστασή του είναι πιθανή και μετά από μερικά χρόνια. Οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις που αναφέρθηκαν διακόπτουν την υποθαλαμοϋποφυσιακή οδό στο επίπεδο του τουρκικού επιπέδου ή υψηλότερα από το μέσο έπαρμα με αποτέλεσμα την παλλίνδρομη εκφύλιση των υποθαλαμικών πυρήνων. Η έκταση (πλήρης ή ατελής) και η διάρκεια (παροδικός ή μόνιμος) του μετεγχειρητικού άποιου διαβήτη εξαρτάται από το βαθμό της εκφύλισης των πυρήνων. Μόνιμος ή / και πλήρης κεντρογενής άποιος διαβήτης δεν εμφανίζεται εκτός και αν η εκφύλιση των υποθαλαμικών πυρήνων είναι εκτεταμένη.³⁷⁹ Αυτό υποδηλώνει ότι η ADH μπορεί να απελευθερώνεται άμεσα στη συστηματική κυκλοφορία (υπό την επίδραση κατάλληλων ερεθισμάτων), χωρίς να είναι απαραίτητη η αποθήκευση και η έκκρισή της από τη νευροϋπόφυση.

Η βλάβη του υποθάλαμου ή της υποθαλαμοϋποφυσιακής οδού προκαλεί τυπικά μία τριφασική απάντηση. Μέσα σε 24 ώρες ξεκινά μία πολυουρική φάση, η οποία διαρκεί 4 – 5 ημέρες και πιθανά παριστάνει την αναστολή της απελευθέρωσης της ADH εξαιτίας της υποθαλαμικής δυσλειτουργίας.^{375,380} Στη συνέχεια (μεταξύ της 6^{ης} και 11^{ης} ημέρας) εμφανίζεται η αντιδιουρητική φάση που αντανάκλα τη βραδεία



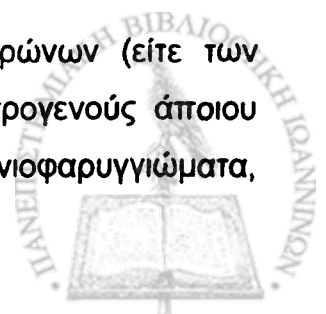
απελευθέρωση της ADH που ήταν αποθηκευμένη στην οπίσθια υπόφυση. Κατά την περίοδο αυτή η αυξημένη πρόσληψη νερού μπορεί να οδηγήσει σε υπονατριαιμία. Στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας συμβάλλει επίσης η τυχόν συνυπάρχουσα ανεπάρκεια των επινεφριδίων (εξαιτίας της έλλειψης ACTH).³⁸¹ Μετά τη δεύτερη φάση συχνά παρατηρείται μόνιμος κεντρογενής άπιοιος διαβήτης εξαιτίας της εξάντλησης των αποθηκών της ADH στη νευροϋπόφυση. Ωστόσο, μερικοί ασθενείς εμφανίζουν παροδικό SIADH (το οποίο ονομάζεται και μεμονωμένη δεύτερη φάση) και αναρρώνουν χωρίς στη συνέχεια να εκδηλώσουν πολυουρία.³⁸²

Αξίζει να αναφερθεί ότι ενώ η διασφηνοειδική υποφυσεκτομή προκαλεί κεντρογενή άπιοιο διαβήτη, η διαμετωπιαία προσπέλαση για την αφαίρεση κρανιοφαρυγγιώματος προκαλεί πολυουρία που έχει χαρακτήρες νεφρογενούς άπιοιου διαβήτη. Πράγματι, στις περιπτώσεις αυτές απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο μία πρόδρομη ουσία της ADH, η οποία ανταγωνίζεται την ADH όσον αφορά τη σύνδεση της με τους V₂ υποδοχείς στα αθροιστικά σωληνάρια, χωρίς, όμως, να τους ενεργοποιεί.³⁷⁸ Τα επίπεδα της ADH στην κυκλοφορία (με ανοσολογικές μετρήσεις) είναι αρχικά αυξημένα. Ωστόσο, η ορμόνη εμφανίζεται με ελάχιστη ή και χωρίς καμία βιολογική δραστηριότητα. Επιπρόσθετα, υπάρχει μειωμένη απάντηση στην εξωγενώς χορηγούμενη ADH. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς αυτοί συμπεριφέρονται ως πάσχοντες από νεφρογενή άπιοιο διαβήτη, αν και η πολυουρία είναι συνήθως παροδική.

Τέλος, πρέπει να τονισθεί ότι η πολυουρία που παρατηρείται συχνά μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις δεν οφείλεται συνήθως σε κεντρογενή άπιοιο διαβήτη. Τα πιο συχνά αίτια πολυουρίας σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η αποβολή της περίσσειας των χορηγούμενων υγρών και η ωσμωτική διούρηση εξαιτίας της φαρμακευτικής αγωγής (μαννιτόλη ή κορτικοστεροειδή) που αποβλέπει στη μείωση του εγκεφαλικού οιδήματος. (Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν υπεργλυκαιμία και γλυκοζουρία).

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις είναι συχνό αίτιο κεντρογενούς άπιοιου διαβήτη. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει οίδημα του εγκεφάλου (που μπορεί να αφορά και τον υποθάλαμο), το οποίο προσωρινά παρεμποδίζει την απελευθέρωση της ADH και προκαλεί παροδικό άπιοιο διαβήτη. Η υποχώρηση του οιδήματος συνήθως οδηγεί σε πλήρη αποκατάσταση της νευροϋποφυσιακής λειτουργίας.³⁸³

Η καταστροφή ή/και η εκφύλιση των υποθαλαμικών νευρώνων (είτε των πυρήνων είτε των νευραξόνων) είναι οι πιθανοί μηχανισμοί κεντρογενούς άπιοιου διαβήτη σε ασθενείς με νεοπλασίες. Τα πιο συχνά αίτια είναι: τα κρανιοφαρυγγιώματα,



τα επιφυσιώματα, τα γλοιώματα, τα αδενώματα της υπόφυσης και τα μεταστατικά νεοπλασμάτα (κυρίως από πνεύμονα ή μαστό).³⁸⁴

Οι κοκκιωματώδεις νόσοι (κυρίως η ιστιοκυττάρωση Χ και η σαρκοείδωση) συμπεριφέρονται χωροκατακτητικά και μπορεί να προκαλέσουν κεντρογενή άπιοιο διαβήτη. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ιστιοκυττάρωση Χ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση κεντρογενούς άπιοιου διαβήτη. Πράγματι, σε μία μελέτη το 42% περίπου των ασθενών εμφάνισε άπιοιο διαβήτη μέσα σε 4 χρόνια από τη διάγνωση της νόσου (ιδιαίτερα όταν η πάθηση παρουσίαζε πολυσυστηματική προσβολή).³⁷⁷ Στη σαρκοείδωση η πολουρία μπορεί να οφείλεται (εκτός του κεντρογενούς άπιοιου διαβήτη) σε νεφρογενή άπιοιο διαβήτη (εξαιτίας της υπερασβεστιαϊμίας) ή σε πρωτοπαθή πολυδιψία.³⁸⁵ Άλλα διηθητικά νοσήματα, όπως η κοκκιωμάτωση Wegener και η αυτοάνοση υποφυσίτιδα, σπάνια, μπορεί να προκαλέσουν κεντρογενή άπιοιο διαβήτη.³⁸⁶⁻³⁸⁸

Πολουρία χωρίς υπερνατριαιμία είναι συχνό εύρημα στη νευρογενή ανορεξία. Η εγκεφαλική δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει αυτή τη νόσο έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απελευθέρωσης της ADH, ως απάντηση στην άνοδο της Posm. Επίσης η πάθηση αυτή μπορεί να συνοδεύεται από πρωτοπαθή διέγερση της δίψας.³⁸⁹

Η υποξική εγκεφαλοπάθεια ή η σοβαρή ισχαιμία (μετά από καρδιοαναπνευστική ανακοπή ή καταπληξία) μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της απελευθέρωσης της ADH.^{385,390} Αν και στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική πολουρία, συνήθως η λειτουργική διαταραχή είναι ήπια και υποκλινική. Για παράδειγμα, εμφανής άπιοιος διαβήτης είναι ασυνήθης επιπλοκή σε ασθενείς με σύνδρομο Sheehan's (αιμορραγική νέκρωση της υπόφυσης μετά τον τοκετό) παρά τη συχνά εμφανιζόμενη ατροφία της οπίσθιας υπόφυσης και των υποθαλαμικών πυρήνων.³⁹¹ Οι αιμοδυναμικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν παροδικό κεντρογενή άπιοιο διαβήτη και με ένα δεύτερο μηχανισμό. Για παράδειγμα, πολουρία έχει παρατηρηθεί μετά τη διόρθωση υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας. Στις περιπτώσεις αυτές η νατριούρηση και η διούρηση ύδατος οφείλονται στην αυξημένη απελευθέρωση κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου και στη μειωμένη έκκριση της ADH, αντίστοιχα.³⁹² Οι αυξημένες πιέσεις στον αριστερό κόλπο και στη συστηματική κυκλοφορία πιθανά ενεργοποιούν τοπικούς ογκοϋποδοχείς με αποτέλεσμα τις προαναφερόμενες παροδικές ορμονικές μεταβολές.



ΝΕΦΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο νεφρογενής άποιος διαβήτης είναι μία συγγενής ή επίκτητη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων και οφείλεται σε μειωμένη ανταπόκριση των νεφρικών σωληναρίων στη δράση της ADH. Αντίθετα, δεν διαταράσσεται η υποθαλαμική λειτουργία και η απελευθέρωση της ADH.^{393,394}

Η συμπύκνωση των ούρων επιτελείται σε δύο κύρια στάδια. Στο πρώτο στάδιο η επαναρρόφηση του NaCl στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός υπερωσμωτικού διάμεσου χώρου στη μυελώδη μοίρα του νεφρού με ωσμωτικότητα μεταξύ 800 και 1400 mosm/Kg. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται πολλαπλασιαστής αντιρρόπου ροής. Στο δεύτερο στάδιο επιτυγχάνεται η ωσμωτική εξισορρόπηση των ούρων με το μυελικό διάμεσο χώρο. Στο στάδιο αυτό είναι ουσιαστική η δράση της ADH, η οποία προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας στο νερό των αθροιστικών σωληναρίων.

Αξίζει εδώ να αναφερθεί ο τρόπος δράσης της ADH στα νεφρικά σωληνάκια. Η δράση της ADH επιτελείται διαμέσου της ενεργοποίησης ειδικών κυτταρικών πρωτεϊνών, ως αποτέλεσμα φωσφορυλίωσης. Αναλυτικότερα, η ADH διαμέσου των V_2 υποδοχέων της ενεργοποιεί την αδενυλκυκλάση και αυτή η ενεργοποίηση δίνει το έναυσμα σε μία αλληλουχία γεγονότων που οδηγούν στη μετατροπή του ATP σε cAMP. Η δημιουργία του cAMP ακολουθείται από την ενεργοποίηση μίας πρωτεϊνικής κινάσης (εξαιτίας της σύνδεσης του cAMP με μία ρυθμιστική υπομονάδα της κινάσης) και τη φωσφορυλίωση ειδικών κυτταρικών πρωτεϊνών (διαμέσου της μεταφοράς φωσφόρου από το ενδοκυττάριο ATP στις πρωτεΐνες). Στη συνέχεια, τα ευαίσθητα στην ADH κανάλια ύδατος (υδατοπορίνες-2), τα οποία βρίσκονται φυσιολογικά στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων, υπό την επίδραση της ADH μετακινούνται και συγχωνεύονται στην προς τον αυλό μεμβράνη των κυττάρων και επιτρέπουν την επαναρρόφηση ύδατος. Την είσοδο του νερού στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων, υπό την επίδραση ευνοϊκής ωσμωτικής κλίσης, ακολουθεί η επαναφορά του στη συστηματική κυκλοφορία διαμέσου των υδατοπορινών 3 και 4 της πλαγιοβασικής μεμβράνης. Η μεμβράνη αυτή είναι διαπερατή στο νερό (ακόμη και όταν απουσιάζει η ADH) και έχει μεγαλύτερη επιφάνεια από τη μεμβράνη που βρίσκεται προς τον αυλό. Η ADH επίσης δρα διαμέσου των V_2 υποδοχέων και ρυθμίζει τη σύνθεση των υδατοπορινών-2. Έτσι, τα αυξημένα επίπεδα της ADH διεγείρουν τη



σύνθεση των υδατοπορινών. Αντίθετα, όταν απουσιάζει η ADH καταστέλλεται η δημιουργία των καναλιών ύδατος.

Ο νεφρογενής άποιος διαβήτης οφείλεται είτε σε διαταραχή της λειτουργίας του πολλαπλασιαστή αντιρρόπου ροής είτε σε διαταραχή της ικανότητας των νεφρών να ανταποκρίνονται στην ADH. Τα αίτια του νεφρογενούς άποιου διαβήτη φαίνονται στον πίνακα 11.

Πίνακας 11

ΑΙΤΙΑ ΝΕΦΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΠΟΙΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

- Συγγενής διαταραχή
- Φάρμακα: λίθιο, δεμεκλοκυκλίνη, ιφωσφαμίδη, μεθοξυφλουράνη, στρεπτοζοτοξίνη, υπερδοσολογία προπoxυφαίνης
- Υπερασβεστιαμία
- Υποκαλιαιμία
- Σύνδρομο Sjogren
- Αμυλοείδωση
- Ωσμωτική διούρηση: γλυκόζη, ουρία, μαννιτόλη
- Διουρητικά της αγκύλης
- Οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Κύηση

Ο συγγενής νεφρογενής άποιος διαβήτης είναι μία σπάνια διαταραχή η οποία μεταβιβάζεται με το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα με ποικίλλου βαθμού δεισδυτικότητα στα ετερόζυγα θήλεα.³⁹⁵⁻³⁹⁷ Έτσι, οι άρρενες τείνουν να εμφανίζουν την πλήρη έκφραση της διαταραχής. Αντίθετα, η εκδήλωση της νόσου στα θήλεα κυμαίνεται (εξαιτίας της διαφοράς στη βαρύτητα της γενετικής διαταραχής) από την ασυμπτωματική φορεία μέχρι την εμφάνιση σημαντικού βαθμού πολουρίας. Επιπρόσθετα, μερικές γυναίκες ενώ δεν έχουν συμπτώματα, μπορεί να εμφανίσουν μέτρια ή σοβαρή πολουρία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επειδή η



βαζοπρεσινάση που απελευθερώνεται από τον πλακούντα αυξάνει τη κάθαρση της ενδογενούς ADH.

Στους περισσότερους ασθενείς με συγγενή νεφρογενή άπιοιο διαβήτη, η διαταραχή οφείλεται σε μεταλλάξεις του υπεύθυνου γονιδίου για τους V₂ υποδοχείς της ADH.³⁹⁶⁻³⁹⁹ Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνδεση της ADH με τον υποδοχέα, τη διαταραχή της ενδοκυττάριας μεταφοράς ή σύνδεσης του υποδοχέα με το σύστημα της αδενυλκυκλάσης και τη μειωμένη σύνθεση ή την επιταχυνόμενη εκφύλιση των υποδοχέων.³⁹⁶ Είναι γνωστό ότι διαμέσου των V₂ υποδοχέων επιτυγχάνεται η αντιδιουρητική δράση της ADH και προάγεται η περιφερική αγγειοδιαστολή και η απελευθέρωση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των παραγόντων VIII και von Willebrand. Όλες αυτές οι λειτουργίες διαταράσσονται στο νεφρογενή άπιοιο διαβήτη.^{400,401} Αντίθετα, οι V₁ υποδοχείς της ADH λειτουργούν φυσιολογικά, όπως φυσιολογικές είναι και οι λειτουργίες οι οποίες επιτυγχάνονται διαμέσου αυτών των υποδοχέων (αγγειοσύσπασση και αυξημένη απελευθέρωση προσταγλανδινών).⁴⁰⁰

Έχει επίσης περιγραφεί μία δεύτερη μορφή συγγενούς άπιοιου διαβήτη που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Στις περιπτώσεις αυτές οι V₂ υποδοχείς είναι φυσιολογικοί και η διαταραχή οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις υδατοπορίνες-2.^{402,403} Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ευαίσθητα στην ADH κανάλια ύδατος, με την επίδραση της ADH μετακινούνται από το κυτταρόπλασμα των κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων στη μεμβράνη των κυττάρων που βρίσκεται προς τον αυλό και έτσι επιτρέπουν την επαναρρόφηση του ύδατος.^{404,405} Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα είτε τη μειωμένη λειτουργία των υδατοπορινών-2 είτε τη διαταραχή στη μετακίνησή τους, έτσι ώστε να μην επιτυγχάνεται η σύζευξή τους με την κυτταρική μεμβράνη.^{402,403}

Η θεραπεία με λίθιο (χορηγείται σε μανιοκαταθλιπτικές διαταραχές) είναι στην κλινική πράξη το πιο συχνό αίτιο νεφρογενούς άπιοιου διαβήτη που οφείλεται σε φάρμακα. Πολυουρία παρατηρείται στο 20% περίπου των ασθενών τις πρώτες 8-12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.^{330,406,407} Επιπρόσθετα, παρατηρείται υποκλινική διαταραχή της συμπύκνωσης των ούρων σε ένα επιπλέον 30% των ασθενών που παίρνουν το φάρμακο. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας είναι αναστρέψιμη. Ωστόσο, έχει περιγραφεί μόνιμη διαταραχή της λειτουργίας των κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων σε περιπτώσεις χορήγησης του φαρμάκου για μεγάλο χρονικό διάστημα.^{330,407} Το λίθιο διαμέσου των καναλιών νατρίου που βρίσκονται στην προς τον αυλό μεμβράνη των

κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων μεταφέρεται και αθροίζεται σε αυτά τα κύτταρα.³³⁰ Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το λίθιο προκαλεί νεφρογενή άπιοιο διαβήτη δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Είναι όμως πιθανό ότι το φάρμακο επηρεάζει την ικανότητα της ADH να αυξάνει την επαναρρόφηση νερού δρώντας τόσο πριν όσο και μετά τη δημιουργία του cAMP. Πιο συγκεκριμένα το λίθιο μειώνει τη διέγερση της αδενυλκυκλάσης (η διαταραχή οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει στην αυξημένη δραστηριότητα της G_i , η οποία είναι μια ανασταλτική ρυθμιστική πρωτεΐνη που μειώνει τη δραστηριότητα της αδενυλκυκλάσης)⁴⁰⁸ και την πυκνότητα των υποδοχέων της ADH.³³³ Επιπρόσθετα, παρατηρείται διαταραχή μετά τη δημιουργία του cAMP πιθανά εξαιτίας της μείωσης της δραστηριότητας των υδατοτορινών.³³²

Η χορήγηση **δεμεκλοκυκλίνης** σε δόση 900 -1200 mg/ημέρα για μερικές ημέρες μειώνει τη δράση της ADH στα νεφρικά σωληνάκια (διαμέσου της ελάττωσης της δραστηριότητας της αδενυλκυκλάσης και της εξαρτώμενης από το cAMP πρωτεϊνικής κινάσης) και προκαλεί νεφρογενή άπιοιο διαβήτη σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν το φάρμακο. Οι ασθενείς εμφανίζουν πολυουρία που προοδευτικά επιδεινώνεται και μπορεί να μη γίνεται κλινικά εμφανής για αρκετές εβδομάδες. Η διακοπή του φαρμάκου έχει ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της συμπτωτικής ικανότητας.³²⁹ Πρέπει να αναφερθεί ότι στην κλινική πράξη μπορούμε να εκμεταλλευθούμε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια της δεμεκλοκυκλίνης σε ασθενείς με υπονατριαιμία που οφείλεται σε SIADH. Πράγματι, η χορήγηση δεμεκλοκυκλίνης σε ασθενείς με χρόνια SIADH, που οφείλεται συνήθως σε νεοπλασίες, έχει ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση των επιπέδων του νατρίου.³³⁴

Το χημειοθεραπευτικό φάρμακο **ιφωσφαμίδη** προκαλεί συχνά διαταραχές της σωληναριακής λειτουργίας και αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο νεφρογενούς άπιοιου διαβήτη. Η ιφωσφαμίδη διαταράσσει τη λειτουργία τόσο των εγγύς όσο και των άπω εσπειραμένων σωληναρίων. Εκτός από τη διαταραχή της συμπτωτικής ικανότητας που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του νατρίου, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν και άλλες διαταραχές της λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων, όπως νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I και II, φωσφατουρία, αμινοξυουρία και νεφρική γλυκοζουρία. Μελέτες έδειξαν ότι οξεία αναστρέψιμη υποκλινική διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ιφωσφαμίδη, ενώ το 28% των ασθενών εμφανίζει μεταβολική οξέωση με επίπεδα διττανθρακικών < 20 mmol/L και το 4% των ασθενών εμφανίζει σύνδρομο Fanconi.⁴⁰⁹ Ο μεταβολίτης του φαρμάκου χλωρακεταλδεύδη συνδέεται άμεσα με το DNA του



πυρήνα και των μιτοχονδρίων των εγγύς σωληναριακών κυττάρων και προκαλεί διαταραχή της κυτταρικής λειτουργίας. Σε ένα πειραματικό μοντέλο ο Springate περιέγραψε την έλλειψη γλουταθειόνης και τη συσσώρευση μαλονδιαλδεϋδης στο νεφρό μετά τη χορήγηση ιφωσφαμίδης. Η χορήγηση mensa (2-mercaptoethane sulfonate) περιορίζει σημαντικά την τοξικότητα του μεταβολίτη της ιφωσφαμίδης.^{410,411}

Δύο φάρμακα (Cidofovir και Foscarnet) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό μπορεί σπάνια να προκαλέσουν νεφρογενή άπιοιο διαβήτη.⁴¹²⁻⁴¹³

Η υπερασβεστιαμία και η υποκαλιαιμία προκαλούν διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας, η οποία κατά κανόνα είναι αναστρέψιμη. Πράγματι, παρατηρείται υποχώρηση της πολυουρίας 1-12 εβδομάδες μετά τη διόρθωση αυτών των διαταραχών.⁴¹⁴⁻⁴¹⁶

Η διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας είναι κλινικά εμφανής σε ασθενείς με **υπερασβεστιαμία** όταν η συγκέντρωση του ασβεστίου υπερβαίνει τα 11 mg/dl.⁴¹⁵ Η εναπόθεση του Ca^{++} στη μυελώδη μοίρα των νεφρών και η επακόλουθη διαμεσοσωληναριακή βλάβη πιθανά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του νεφρογενούς άπιοιο διαβήτη από υπερασβεστιαμία.⁴¹⁷ Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας των υδατοπορινών⁴¹⁸ και σε ενεργοποίηση των ευαίσθητων στο Ca^{++} υποδοχέων εξαιτίας της αύξησης της συγκέντρωσης του Ca^{++} στο πλάσμα.⁴¹⁹

Αναλυτικότερα, αυτοί οι υποδοχείς Ca^{++} εκφράζονται φυσιολογικά στην πλαγιοβασική μεμβράνη στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων από το Ca^{++} μειώνει την επαναρρόφηση του NaCl και του Ca^{++} στο παχύ ανιόν σκέλος, πιθανά εξαιτίας της δημιουργίας ενός μεταβολίτη του αραχιδονικού οξέος (διαμέσου του κυτοχρώματος P450). Ο μεταβολίτης αυτός στη συνέχεια κλείνει τα κανάλια καλίου στην προς τον αυλό κυτταρική μεμβράνη.⁴²⁰ Η αναστολή της επαναρρόφησης στην αγκύλη του Henle επηρεάζει την επίτευξη υπερωσμωτικότητας στο μυελοδιάμεσο χώρο που όπως ήδη αναφέρθηκε είναι ουσιαστικής σημασίας στη διαδικασία συμπύκνωσης των ούρων. Επιπρόσθετα, οι ευαίσθητοι στο Ca^{++} υποδοχείς εκφράζονται επίσης και στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων (στο έσω τμήμα της μυελώδους μοίρας) και συγκεκριμένα στη μεμβράνη τους που βρίσκεται προς τον αυλό. Η μειωμένη επαναρρόφηση του ασβεστίου στην αγκύλη του Henle σε περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωσή του στα

αθροιστικά σωληνάρια και τη σύνδεσή του με τους προαναφερόμενους υποδοχείς. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων προκαλεί μείωση της διαπερατότητας των αθροιστικών σωληναρίων στο νερό.⁴²¹

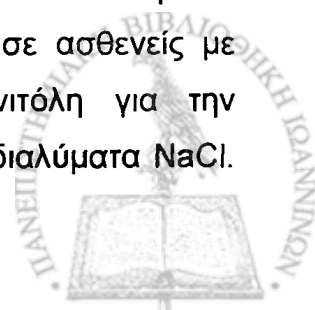
Διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας παρατηρείται όταν υπάρχει έλλειμμα καλίου 300 – 400 mEq που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση του καλίου στον ορό μικρότερη από 3mEq/L.⁴¹⁶ Η μειωμένη ανταπόκριση των νεφρικών σωληναρίων στη δράση της ADH σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας πιθανά οφείλεται σε ελαττωμένη παραγωγή cAMP.⁴²²⁻⁴²⁴ Επιπρόσθετα, η υποκαλιαιμία διαταράσσει το μηχανισμό του πολλαπλασιαστή αντιρρόπου ροής, αφού παρεμβαίνει στη μεταφορά του NaCl στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.^{425,426}

Η πολυουρία που εμφανίζεται σε περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας και υποκαλιαιμίας αποδίδεται κατά κανόνα στη διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας. Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι η υποκαλιαιμία και πιθανά η υπερασβεστιαμία διεγείρουν άμεσα τη δίψα, χωρίς, όμως, να είναι γνωστός ο υποκείμενος μηχανισμός.⁴²⁷⁻⁴²⁹

Σε περιπτώσεις ωσμωτικής διούρησης παρατηρούνται αυξημένες απώλειες νερού στα ούρα που υπερβαίνουν τις αντίστοιχες απώλειες ηλεκτρολυτών (υπότονες απώλειες) με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του νατρίου (εάν δεν γίνει αναπλήρωση των αποβαλλόμενων υγρών).

Ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης και η συνοδός γλυκοζουρία είναι το πιο συχνό αίτιο ωσμωτικής διούρησης στην κλινική πράξη. Ωστόσο, η συγκέντρωση του νατρίου ποικίλλει σε αυτές τις περιπτώσεις, αφού η αύξηση των επιπέδων του νατρίου που οφείλεται στην ωσμωτική διούρηση εξουδετερώνεται από την έξοδο του νερού από τα κύτταρα εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας. Αξίζει να τονισθεί ότι η αύξηση των επιπέδων του νατρίου δεν είναι σπάνια ιδιαίτερα μετά τη χορήγηση ινσουλίνης, η οποία προάγει την επανείσοδο της γλυκόζης και του νερού στα κύτταρα.^{430,431}

Η **μαννιτόλη** είναι μία ωσμωτικά δραστική ουσία, η οποία δεν επαναρροφάται στα νεφρικά σωληνάρια και απεκκρίνεται στα ούρα σε συνδυασμό με νερό και ηλεκτρολύτες (ωσμωτική διούρηση). Η χορήγηση μαννιτόλης μπορεί να προκαλέσει υπερνατριαιμία σε ορισμένους ασθενείς που δεν πίνουν επαρκή ποσότητα νερού και στους οποίους η αναπλήρωση των υπότονων απωλειών γίνεται με ισότονα διαλύματα. Πράγματι, στην κλινική πράξη παρατηρείται συχνά υπερνατριαιμία σε ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στους οποίους χορηγείται μαννιτόλη για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος σε συνδυασμό με ισότονα διαλύματα NaCl.

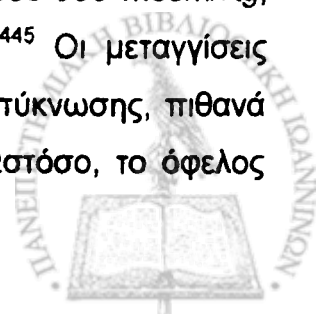


Έτσι, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του νατρίου μετά τη χορήγηση μαννιτόλης σε ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που εμφανίζουν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης και μειωμένη πρόσληψη νερού.^{432,433} Τέλος, ωσμωτική διούρηση μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λεύκωμα (οι πρωτεΐνες μεταβολίζονται στο ήπαρ σε ουρία).⁴³⁴

Τα διουρητικά της αγκύλης του Henle, όπως η φουροσεμίδη και η βουμετανίδη, αναστέλλουν την επαναρρόφηση του NaCl στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και προκαλούν διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά έχουν βραχεία διάρκεια δράσης και η απώλεια υγρών μπορεί να αναπληρωθεί με την από του στόματος πρόσληψη νερού. Έτσι, αύξηση των επιπέδων του νατρίου παρατηρείται εξαιρετικά σπάνια σε ασθενείς που παίρνουν διουρητικά της αγκύλης.

Η αδυναμία επίτευξης της μέγιστης συμπύκνωσης των ούρων (U_{max}) είναι πρώιμο γνώρισμα σε ασθενείς με **νεφρική ανεπάρκεια**. Αρκετοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτής της διαταραχής: η ωσμωτική διούρηση ως αποτέλεσμα της αυξημένης αποβολής διαλυτών ουσιών από τους εναπομείναντες λειτουργούντες νεφρώνες,^{435,436} η μειωμένη ανταπόκριση των νεφρικών σωληναρίων στη δράση της ADH⁴³⁷ και η διαταραχή στο μηχανισμό του πολλαπλασιαστή αντιρρόπου ροής εξαιτίας βλάβης της μυελώδους μοίρας από παθήσεις, όπως η χρόνια πυελονεφρίτιδα και η νεφροπάθεια από κατάχρηση αναλγητικών.⁴³⁸ Καθώς η νεφρική νόσος προοδευτικά επιδεινώνεται, η U_{max} μειώνεται και τα ούρα γίνονται ισωσμωτικά ή και υποωσμωτικά σε σύγκριση με το πλάσμα.⁴³⁹ Ωστόσο, ο βαθμός της πολουρίας είναι συνήθως περιορισμένος εξαιτίας της μείωσης της νεφρικής μάζας. Βαριά διαταραχή της συμπύκνωσης ($U_{max} < 150 \text{ mosm/Kg}$) με πολουρία σημαντικού βαθμού μπορεί να παρατηρηθεί παροδικά μετά την άρση απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος.⁴⁴⁰

Μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας εμφανίζεται πρώιμα στο σύνολο των ασθενών με **δρεπανοκυτταρική αναιμία**.^{441,442} Η χαμηλή μερική πίεση του οξυγόνου και η υψηλή ωσμωτικότητα στη μυελώδη μοίρα των νεφρών ευνοεί τη δρεπάνωση στα ευθέα αγγεία με αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργίας του πολλαπλασιαστή αντιρρόπου ροής.⁴⁴³ Έτσι, στην ηλικία των 10 ετών η U_{max} είναι 400-500 mosm/Kg, είναι δηλαδή μικρότερη από το μισό της φυσιολογικής τιμής.^{444,445} Οι μεταγγίσεις αίματος μπορεί αρχικά να αποκαταστήσουν τη διαταραχή της συμπύκνωσης, πιθανά διαμέσου της αποκατάστασης της ροής στα ευθέα αγγεία.^{444,445} Ωστόσο, το όφελος



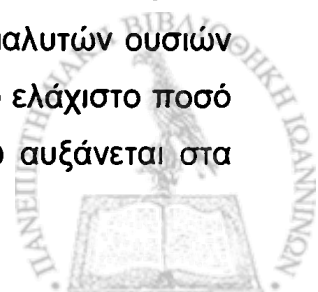
είναι προσωρινό και χάνεται μετά από 5 περίπου χρόνια (στην ηλικία των 15 ετών) αφού η χρόνια ισχαιμία στη μυελώδη μοίρα προκαλεί μη αναστρέψιμη διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία. Αξίζει να αναφερθεί ότι η διαταραχή της συμπύκνωσης είναι ηπιότερη και εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία σε ασθενείς με ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία.⁴⁴¹

Σπάνια η **αμυλοείδωση**⁴⁴⁶ και το **σύνδρομο Sjogren**⁴⁴⁷ προκαλούν νεφρογενή άπιοιο διαβήτη και πολυουρία. Σε υλικό βιοψίας παρατηρείται στα αθροιστικά σωληνάρια εναπόθεση αμυλοειδούς και λεμφοκυτταρική διήθηση, αντίστοιχα. Οι σωληναριακές βλάβες έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας και μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας.

Τέλος, μία ασυνήθης μορφή νεφρογενούς άπιοιο διαβήτη και πολυουρίας έχει περιγραφεί σε γυναίκες που διανύουν το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης.^{448,449} Η φυσιολογική εγκυμοσύνη συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα βαζοπρεσινάσης στην κύκλοφορία (πιθανά απελευθερώνεται από τον πλακούντα), η οποία οδηγεί σε γρήγορη διάσπαση της ενδογενούς και της εξωγενώς χορηγούμενης ADH.⁴⁵⁰ Στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων η διαταραχή είναι ασυμπτωματική, χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία. Οι γυναίκες που εμφανίζουν πολυουρία πιθανά έχουν μεγαλύτερη από το φυσιολογικό ενεργότητα της βαζοπρεσινάσης ή πάσχουν από υποκλινικό κεντρογενή ή συγγενή νεφρογενή άπιοιο διαβήτη που αποκαλύπτεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Αν και οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αντίσταση στη βαζοπρεσίνη, η πολυουρία μπορεί να ελεγχθεί με τη χορήγηση dDAVP, η οποία επειδή έχει διαφορετική αμινοτελική ομάδα δεν διασπάται από τη βαζοπρεσινάση.^{449,450} Η πολυουρία είναι παροδική σε όλες τις ασθενείς και υποχωρεί αυτόματα μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Πολυουρία σε άπιοιο διαβήτη

Ο βαθμός της πολυουρίας σε περιπτώσεις κεντρογενούς και νεφρογενούς άπιοιο διαβήτη εξαρτάται από τη βαρύτητα της διαταραχής του μηχανισμού συμπύκνωσης των ούρων, από το ημερήσιο φορτίο των διαλυτών ουσιών που πρέπει να αποβληθούν και από την κατάσταση του εξωκυττάρου όγκου του ασθενούς. Για παράδειγμα, σε ένα ασθενή που πρέπει να αποβάλλει 750 mosmol διαλυτών ουσιών (που αποτελούνται κυρίως από άλατα νατρίου και καλίου και ουρία) το ελάχιστο ποσό των ούρων είναι 2,5 L/ημέρα εάν η U_{max} είναι 300 mosmol/Kg, ενώ αυξάνεται στα



7,5L/ημέρα εάν η U_{max} είναι 100 mosmol/Kg. Κατά κανόνα $U_{max} < 100$ mosmol/Kg εμφανίζεται μόνο σε πλήρη κεντρογενή άπιοιο διαβήτη, σε συγγενή νεφρογενή άπιοιο διαβήτη, σε νεφροτοξικότητα από λίθιο ή σπάνια σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία.

Αντίθετα, στις περισσότερες περιπτώσεις επίκτητου νεφρογενούς άπιοιου διαβήτη η U_{max} είναι μεγαλύτερη από 300 mosmol/Kg. Στις περιπτώσεις αυτές η νυκτουρία μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου.

Επειδή στον άπιοιο διαβήτη η U_{osm} είναι σχετικά σταθερή, ο όγκος των ούρων καθορίζεται κυρίως από την ποσότητα των αποβαλλόμενων διαλυτών ουσιών (σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα στα οποία ο κύριος παράγοντας είναι το ποσό των προσλαμβανόμενων υγρών). Έτσι, όταν η U_{osm} είναι 100 mosmol/Kg ο όγκος των ούρων είναι 8 L/ημέρα εάν αποβάλλονται 800 mosmol διαλυτών ουσιών και μόνο 4 L/ημέρα εάν το αποβαλλόμενο ωσμωτικό φορτίο είναι 400 mosmol. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στη θεραπευτική αντιμετώπιση επειδή η πολυουρία των ασθενών με άπιοιο διαβήτη μπορεί να μειωθεί σημαντικά όταν χορηγηθεί δίαιτα μειωμένης περιεκτικότητας σε NaCl και πρωτεΐνες.

Επειδή η επαναρρόφηση του νερού στα αθροιστικά σωληνάκια είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με άπιοιο διαβήτη, το ποσό των ούρων σε αυτές τις περιπτώσεις εξαρτάται από τον όγκο του ύδατος που φθάνει σε αυτά τα τμήματα των νεφρώνων. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι σε συστολή του εξωκυττάριου όγκου οι νεφροί μειώνουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και αυξάνουν την επαναρρόφηση του νατρίου στα εγγύς σωληνάκια με αποτέλεσμα τη μείωση της άπρωρης. Κατά συνέπεια, η συστολή του εξωκυττάριου όγκου μπορεί να μειώσει τον όγκο των ούρων σε ασθενείς με άπιοιο διαβήτη. Για αυτό το λόγο χορηγούνται διουρητικά σε ασθενείς με άπιοιο διαβήτη (σε πολυουρικούς δηλαδή ασθενείς). Εξάλλου είναι γνωστό ότι η έλλειψη κορτιζόλης (η οποία συνοδεύεται από μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής παροχής και της νεφρικής αιματικής ροής,¹⁹¹ καθώς και από αυξημένη απελευθέρωση ADH από τους παρακοιλιακούς πυρήνες) μειώνει τον όγκο των ούρων σε ασθενείς με άπιοιο διαβήτη. Συνεπώς, ασθενείς με συνυπάρχουσα ανεπάρκεια της πρόσθιας και της οπίσθιας υπόφυσης μπορεί αρχικά να μην εμφανίζουν πολυουρία. Ωστόσο, ο υποκείμενος κεντρογενής άπιοιος διαβήτης μπορεί να αποκαλυφθεί όταν χορηγηθεί κορτιζόνη.⁴⁵¹

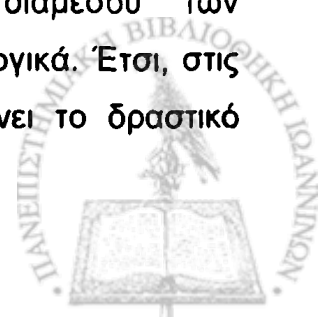


ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η εμφάνιση χρόνιας υπερνατριαιμίας σε ασθενείς με φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης που έχουν τη δυνατότητα πρόσληψης νερού είναι ένδειξη υποθαλαμικής νόσου που διαταράσσει το μηχανισμό της δίψας. Έχουν περιγραφεί δύο διαφορετικά σύνδρομα που πληρούν αυτά τα χαρακτηριστικά: η πρωτοπαθής υποδιψία και η ιδιοπαθής υπερνατριαιμία. Τα αίτια που προκαλούν αυτά τα σύνδρομα δεν διαφέρουν ουσιαστικά από τα αίτια του κεντρογενούς άποιου διαβήτη. Ωστόσο, τα συχνότερα αίτια είναι οι νεοπλασίες, οι κοκκιωματώδεις νόσοι και οι αγγειακές παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος.^{9,346}

Στην πρωτοπαθή υποδιψία υπάρχει μειωμένο αίσθημα δίψας παρά την παρουσία των κατάλληλων ερεθισμάτων. Στη διαταραχή αυτή η αναγκαστική πρόσληψη νερού επαναφέρει τη συγκέντρωση του νατρίου του ορού στα φυσιολογικά επίπεδα. Η πάθηση μπορεί να συνυπάρχει με κεντρογενή άποιο διαβήτη.^{346,352,452,453}

Στην ιδιοπαθή υπερνατριαιμία οι ασθενείς εμφανίζουν υποδιψία, ενώ η χορήγηση νερού δεν προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού, αφού το νερό που προσλαμβάνεται αποβάλλεται διαμέσου των ούρων.^{454,455} Η πάθηση είχε αρχικά θεωρηθεί ότι οφείλεται σε ανατροφοδότηση των ωσμωύποδοχέων του υποθαλάμου που αναγνωρίζουν την αυξημένη συγκέντρωση του νατρίου του ορού ως φυσιολογική. Εάν, πράγματι, υπήρχε ανατροφοδότηση του ωσμωστάτη σε υψηλότερα επίπεδα, τα χαρακτηριστικά του θα έπρεπε να είναι παρόμοια με αυτά ενός φυσιολογικού ωσμωστάτη. Θα έπρεπε δηλαδή να ικανοποιεί τα ακόλουθα κριτήρια: α) αναστολή της έκκρισης της ADH και αποβολή αραιών ούρων μετά την πρόσληψη ύδατος, β) διέγερση της απελευθέρωσης της ADH και αποβολή πυκνών ούρων σε περιπτώσεις στέρησης ύδατος και γ) διατήρηση της νέας "φυσιολογικής" συγκέντρωσης του νατρίου μέσα σε στενά όρια (+/- 1 έως 2%). Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπερνατριαιμία πληρούν μόνο τα δύο πρώτα κριτήρια. Αντίθετα, εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις στη συγκέντρωση του νατρίου του ορού, η οποία μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 150 και 180 meq/L.⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁷ Φαίνεται, επομένως, πιθανό ότι στην ιδιοπαθή υπερνατριαιμία υπάρχει διαταραχή της λειτουργίας των ωσμωύποδοχέων παρά την ανατροφοδότησή τους σε υψηλότερα επίπεδα. Επιπρόσθετα, η απάντηση στις μεταβολές του προσλαμβανόμενου νερού επιτελείται διαμέσου των ογκούποδοχέων και όχι των ωσμωύποδοχέων, όπως γίνεται φυσιολογικά. Έτσι, στις περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπερνατριαιμίας η χορήγηση νερού αυξάνει το δραστικό



αρτηριακό όγκο με αποτέλεσμα την αναστολή της έκκρισης της ADH και την αποβολή της περίσσειας του νερού. Αντίθετα, ο περιορισμός της πρόσληψης νερού οδηγεί σε αύξηση της απελευθέρωσης της ADH διαμέσου της μείωσης του όγκου. Η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος νατρίου επιβεβαιώνει την ογκοεξαρτώμενη έκκριση της ADH σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερνατριαιμία. Το υπέρτονο διάλυμα νατρίου αυξάνει ταυτόχρονα την P_{osm} (η οποία αυξάνει την απελευθέρωση της ADH) και το δραστικό αρτηριακό όγκο (που προκαλεί αναστολή της έκκρισης της ADH). Σε φυσιολογικά άτομα η ωσμωτική δράση επικρατεί με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της ADH και την αύξηση της U_{osm} .^{9,458} Ωστόσο, η U_{osm} μειώνεται σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερνατριαιμία και αυτό είναι ενδεικτικό της μείωσης της έκκρισης της ADH (παρά την αύξηση της P_{osm}). Συμπερασματικά, η ιδιοπαθής υπερνατριαιμία χαρακτηρίζεται από επιλεκτική διαταραχή της λειτουργίας των ωσμωυποδοχέων που οδηγεί σε υποδιψία, υπερνατριαιμία και ογκοεξαρτώμενη απελευθέρωση της ADH.^{9,455,457}

Υπερνατριαιμία εξαιτίας πραγματικής ανατροφοδότησης του ωσμωστάτη έχει περιγραφεί σε ασθενείς με υπερέκκριση αλατοκορτικοειδών (π.χ πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός).⁹ Η δράση των αλατοκορτικοειδών προκαλεί ήπια χρόνια υπερογκαιμία που οδηγεί σε επιβράδυνση της έκκριση της ADH και σε αύξηση του ωσμωτικού ουδού για την απελευθέρωση της κατά 5-10 $mosm/L$. Έτσι, η συγκέντρωση του νατρίου στις περιπτώσεις αυτές είναι ελαφρά αυξημένη (περίπου 145 mEq/L). Η φυσιολογική ωσμωρύθμιση μπορεί να αποκατασταθεί με τη μείωση των αλατοκορτικοειδών ή με τη μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου με διουρητικά.⁹

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΕΙΣΟΔΟ ΝΕΡΟΥ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Παροδική υπερνατριαιμία (κατά την οποία η συγκέντρωση του νατρίου του ορού μπορεί να αυξηθεί κατά 10-15 mEq/L) παρατηρείται μετά από έντονη σωματική άσκηση ή σπασμούς. Στις περιπτώσεις αυτές η αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος (από τη διάσπαση του γλυκογόνου) και της κρεατίνης στους μύες οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικότητας με επακόλουθο την είσοδο νερού στα κύτταρα. Παρόμοιο αποτέλεσμα μπορεί να εμφανισθεί και σε περιπτώσεις ραβδομύωσης.⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹



ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΑΔΗΛΕΣ ΚΑΙ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΑΠΩΛΕΙΕΣ

Στην κλινική πράξη, το πιο συχνό ίσως αίτιο υπερνατριαιμίας από έλλειμμα ύδατος είναι η αυξημένη απώλεια νερού σε περιπτώσεις αυξημένων άδηλων απωλειών. Είναι γνωστό ότι με τις άδηλες απώλειες αποβάλλονται φυσιολογικά 800-1000 ml ύδατος ημερησίως. Σε ασθενείς όμως που εμφανίζουν πυρετό, υπέρπνοια ή εκτεταμένες εγκαυματικές βλάβες, ιδιαίτερα όταν η θερμοκρασία του περιβάλλοντος είναι υψηλή, η απώλεια ύδατος μπορεί να ανέλθει σε 2-4 λίτρα ημερησίως. Αν η απώλεια αυτή δεν αναπληρωθεί, θα παρατηρηθεί υπερνατριαιμία.

Αύξηση των επιπέδων του νατρίου παρατηρείται σε ασθενείς με αυξημένες γαστρεντερικές απώλειες νερού εξαιτίας ωσμωτικής διάρροιας. Όπως είναι γνωστό, η λακτουλόζη, η οποία χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια για την πρόληψη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, προκαλεί ωσμωτική διάρροια. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρούνται αυξημένες απώλειες νερού στα κόπρανα που υπερβαίνουν τις αντίστοιχες απώλειες ηλεκτρολυτών (υπότονες απώλειες) με αποτέλεσμα αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου. Παρόμοιο αποτέλεσμα μπορεί να προκαλέσουν το σύνδρομο δυσαπορρόφησης και ορισμένες λοιμώδεις εντερίτιδες. Αντίθετα, σε περιπτώσεις εκκριντικής διάρροιας (π.χ χολέρα) οι απώλειες είναι ισοωσμωτικές με το πλάσμα με αποτέλεσμα τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου χωρίς, ωστόσο, να επηρεάζεται άμεσα η συγκέντρωση του νατρίου του ορού.^{492, 494}

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ

Η μορφή αυτή είναι αρκετά σπάνια και οφείλεται στην πρόσληψη (από το στόμα ή ενδοφλέβια) υπέρτονου διαλύματος NaCl ή NaHCO_3 . Η ροή σε πρόσληψη μεγάλης ποσότητας άλατος, η οποία παλαιά αποτελούσε μία παραδοσιακή μέθοδο αυτοκτονίας στην Κίνα, είναι δυνατό να παρατηρηθεί σε μικρά παιδιά που προσλαμβάνουν από λάθος αλάτι ή στα οποία χορηγούνται διαλύματα NaCl ως αντιεμετικού σε δηλητηριάσεις. Αξίζει να αναφερθεί ότι μία γεμάτη κουταλιά της σούπας αλάτι (20 gr περίπου) περιέχει 350 mEq νατρίου. Συχνότερα όμως η υπερνατριαιμία εξαιτίας υπερφόρτωσης με νάτριο οφείλεται στην κατάποση μεγάλης ποσότητας θαλασσινού νερού, το οποίο περιέχει 450-500 mEq νατρίου ανά λίτρο. Σοβαρή υπερνατριαιμία είναι



δυνατό να παρατηρηθεί επίσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας της βαριάς μεταβολικής οξέωσης με υπέρτονο διάλυμα NaHCO_3 .⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁸

1.2.2 ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Η αύξηση των επιπέδων του νατρίου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της P_{osm} και επακόλουθα την έξοδο νερού από τα κύτταρα. Ωστόσο, η αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων που οφείλεται στην υπερνατρίαμια είναι παροδική. Πράγματι, μέσα σε λίγες ώρες ο εγκέφαλος αρχίζει να προσαρμόζεται στην υπερνατρίαμια με την αύξηση της ωσμωτικότητας των εγκεφαλικών κυττάρων. Η αύξηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μετακίνηση νερού στα εγκεφαλικά κύτταρα και την αποκατάσταση του όγκου των εγκεφαλικών κυττάρων.^{254,469,470} Η προστατευτική διαδικασία της προσαρμογής επιτελείται σε δύο στάδια. Αρχικά, η μείωση του όγκου του εγκεφάλου εξαιτίας της συρρίκνωσης των εγκεφαλικών κυττάρων μειώνει την υδροστατική πίεση του διάμεσου υγρού. Η μείωση αυτή δημιουργεί ευνοϊκή κλίση πίεσης για τη μετακίνηση υγρού από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό προς το διάμεσο χώρο του εγκεφάλου.⁴⁷¹⁻⁴⁷³ Στη συνέχεια, τα εγκεφαλικά κύτταρα προσλαμβάνουν Na^+ , K^+ , Cl^- και οργανικές διαλυτές ουσίες με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικότητας, η οποία προάγει την είσοδο του νερού στα κύτταρα.^{254,471} Η είσοδος των ηλεκτρολυτών προηγείται επειδή γίνεται διαμέσου της ενεργοποίησης καναλιών που ήδη βρίσκονται στη μεμβράνη των εγκεφαλικών κυττάρων.²⁵⁴ Αντίθετα, για την πρόσληψη των ιδιογενών ωσμωλίων απαιτείται η δημιουργία νέων μεταφορέων.^{254,464} Εάν η πρόσληψη των ηλεκτρολυτών ήταν ο μοναδικός μηχανισμός προσαρμογής του εγκεφάλου στην υπερνατρίαμια, η επακόλουθη μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου και του καλίου στα εγκεφαλικά κύτταρα θα είχε δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία των κυτταρικών πρωτεϊνών.²⁶² Κατά συνέπεια απαιτείται και η πρόσληψη των ιδιογενών ωσμωλίων, τα οποία έχουν το πλεονέκτημα ότι δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα των πρωτεϊνών του κυττάρου.²⁶² Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα εγκεφαλικά κύτταρα αντιλαμβάνονται τις μεταβολές της ωσμωτικότητας και στη συνέχεια επιτυγχάνουν τις επιθυμητές αλλαγές στο ισοζύγιο των διαλυτών ουσιών δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπερωσμωτικότητα ενεργοποιεί μία ειδική πρωτεϊνική κινάση (πιθανά διαμέσου του stress στον κυτταροσκελετό που παρατηρείται όταν μειώνεται ο όγκος των κυττάρων).⁴⁷⁵ Στη

συνέχεια η κινάση αυτή, διαμέσου φωσφορυλίωσης, ενεργοποιεί μεταφορείς (όπως για παράδειγμα τον συνμεταφορέα νατρίου – ινοσιτόλης) που προάγουν τη μετακίνηση των διαλυτών ουσιών στα κύτταρα.

1.2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Τα συμπτώματα της υπερνατρίαμίας οφείλονται στην αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων, ενώ η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων εξαρτάται τόσο από το βαθμό της ίδιας της υπερνατρίαμίας, όσο και από το ρυθμό της αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου στον ορό. Έτσι, όταν η υπερνατρίαμια είναι οξεία και το νάτριο του ορού υπερβαίνει τα 160 meq/L, οι ασθενείς εμφανίζουν ανησυχία, ευερεθιστότητα ή λήθαργο, υπέρπνοια, μυϊκές συσπάσεις ή μυοκλονίες, επιληπτοειδείς σπασμούς και σε βαριές περιπτώσεις κώμα ή και θάνατο.^{476,477} Όπως διαπιστώθηκε πειραματικά, οι νευρολογικές αυτές εκδηλώσεις (οι οποίες μπορεί να είναι μη αναστρέψιμες) οφείλονται στη συρρίκνωση των εγκεφαλικών κυττάρων και σε ενδοεγκεφαλικές ή υπαραχνοειδείς στικτές αιμορραγίες εξαιτίας της ρήξης φλεβιδίων. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση μπορεί να αναδείξει την παρουσία ερυθροκυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.⁴⁷⁷⁻⁴⁸⁰ Αξίζει να αναφερθεί ότι στα ηλικιωμένα άτομα τα συμπτώματα αυτά εκδηλώνονται και με σημαντικά χαμηλότερες τιμές νατρίου του ορού, π.χ. με επίπεδα 150 – 155 mEq/L.

Όταν η υπερνατρίαμια είναι χρόνια, δηλαδή όταν αναπτύσσεται μέσα σε χρονικό διάστημα ημερών ή εβδομάδων, οι νευρολογικές εκδηλώσεις είτε είναι ηπιότερες και συνίστανται κυρίως σε αστάθεια ή λήθαργο, είτε οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, ακόμη και όταν η συγκέντρωση του νατρίου του ορού είναι ιδιαίτερα υψηλή (170 – 180 mEq/L).⁴⁸¹ Η απουσία σημαντικών νευρολογικών εκδηλώσεων στη χρόνια υπερνατρίαμια οφείλεται στην ωσμωτική προσαρμογή των εγκεφαλικών κυττάρων.

Κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών με υπερνατρίαμια είναι συχνά δύσκολο να αποδοθούν τα συμπτώματα στην υπερωσμωτικότητα, εξαιτίας της συχνής συνύπαρξης νευρολογικών παθήσεων που προκαλούν παρόμοια κλινική εικόνα. Ο σχετικός ρόλος της υπερνατρίαμίας και των υποκείμενων παθήσεων στη συμπτωματολογία των ασθενών μπορεί να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια μετά την αποκατάσταση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού.

Εκτός των νευρολογικών εκδηλώσεων, οι οποίες κυριαρχούν στην κλινική εικόνα, οι υπερνατρίαμικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα και σημεία



έκπτυξης ή συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Έτσι, σε ασθενείς με υπερνατριαιμία από αύξηση του εξωκυττάριου νατρίου μπορεί να παρατηρηθεί περιφερικό ή / και πνευμονικό οίδημα. Αντίθετα, υπερνατριαιμικοί ασθενείς εξαιτίας υπότονων απωλειών (π.χ. ωσμωτική διούρηση, ωσμωτικές διάρροιες) μπορεί να εμφανίσουν σημαντικού βαθμού συστολή του εξωκυττάριου όγκου, η οποία εκδηλώνεται με ελαττωμένη σπαργή του δέρματος, ορθοστατική υπόταση και πίεση στις σφαγίτιδες $< 5 \text{ cmH}_2\text{O}$. Πράγματι, η απώλεια 2 λίτρων ημισότονου διαλύματος προκαλεί μείωση του εξωκυττάριου υγρού κατά 1330 ml και του όγκου του πλάσματος κατά 330 ml. Τέλος, οι ασθενείς με υπερνατριαιμία από αμιγή απώλεια ύδατος (π.χ. άποιος διαβήτης, μη αναπλήρωση άδηλων απωλειών) δεν εμφανίζουν σημαντική μείωση του εξωκυττάριου όγκου, αφού τα 2/3 του ολικού ελλείματος του νερού προέρχονταν από τα κύτταρα. Για παράδειγμα εάν υπάρχει έλλειμα 2 λίτρων ύδατος, ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού θα μειωθεί τελικά κατά 670 ml, ενώ ο όγκος του πλάσματος (που αντιστοιχεί στο 25 % περίπου του εξωκυττάριου υγρού) μόνο κατά 160 ml. Επομένως, στις περιπτώσεις αυτές η υποογκαιμία γίνεται αντιληπτή μόνο όταν οι απώλειες ύδατος είναι σημαντικές, δηλαδή σε καταστάσεις στις οποίες η συγκέντρωση του νατρίου του ορού υπερβαίνει τα 160 – 170 meq/L.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η υπερνατριαιμία είναι σπάνια σε ασθενείς με άποιο διαβήτη, εξαιτίας της αποτελεσματικότητας του μηχανισμού της δίψας που συνήθως διατηρεί το ισοζύγιο ύδατος. Συνεπώς, στις περιπτώσεις αυτές η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από πολυουρία, νυκτουρία και πολυδιψία και όχι από συμπτώματα υπερωσμωτικότητας.

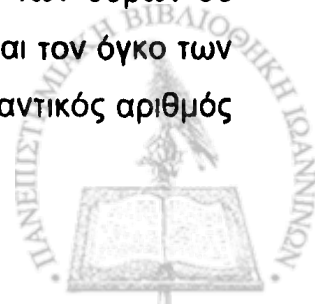
Συχνά οι ασθενείς με κεντρογενή άποιο διαβήτη προτιμούν παγωμένο νερό ή πάγο για να ικανοποιήσουν τη δίψα τους.⁴⁶⁹ Ο λόγος της προτίμησης αυτής δεν είναι γνωστός. Ωστόσο, είναι πιθανό ότι οφείλεται στην ενεργοποίηση ψυχροευαίσθητων στοματοφαρυγγικών υποδοχέων. Πράγματι, σε φυσιολογικά άτομα η εκμύζηση κομματιών πάγου προκαλεί οξεία μείωση των επιπέδων της ADH (η απάντηση αυτή δεν παρατηρείται με νερό θερμοκρασίας 25°C ή με υπέρτονο διάλυμα).⁴⁸²

Τέλος, σε ασθενείς με χρόνια πολυουρία είναι δυνατό να παρατηρηθεί διάταση της ουροδόχου κύστης, υδροουρητήρας ή/και υδρονέφρωση εξαιτίας της εθελούσιας καταστολής της ούρησης που είναι μία προσπάθεια μείωσης της συχνότητας των ουρήσεων.



1.2.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Η λήψη του ιστορικού και η φυσική εξέταση είναι πρωταρχικής σημασίας για τη διαφορική διάγνωση των αιτίων της υπερνατρίαμιας. Το ιστορικό παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την ενδεχόμενη χορήγηση φαρμάκων (μαννιτόλη, λακτουλόζη, λίθιο κ.λ.π), καθώς και την παρουσία δίψας, εφίδρωσης, διάρροιας, πολυουρίας ή σακχαρώδη διαβήτη. Η φυσική εξέταση πρέπει να συμπεριλαμβάνει την εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου. Έτσι, η παρουσία περιφερικού ή/και πνευμονικού οιδήματος οδηγεί στη διάγνωση της υπερνατρίαμιας από αύξηση του εξωκυττάριου νατρίου. Πρέπει όμως να τονισθεί ότι συχνά η κλινική εξέταση δεν είναι διαγνωστική. Επιπρόσθετα, η συλλογή πληροφοριών από το ιστορικό είναι συχνά ανεπαρκής, εξαιτίας της έκπτωσης του επιπέδου συνείδησης που οφείλεται είτε στην υπερωσμωτικότητα είτε στις συνυπάρχουσες υποκείμενες νευρολογικές παθήσεις. Στις περιπτώσεις αυτές ο προσδιορισμός της U_{osm} (ή του ειδικού βάρους των ούρων) είναι πολύ χρήσιμος για τη διαφορική διάγνωση της υπερνατρίαμιας (πίνακας 12). Σε ασθενείς με υπερνατρίαμία η αύξηση της P_{osm} ($>295 \text{ mosmol/Kg}$) διεγείρει την έκκριση της ADH με αποτέλεσμα την επαναρρόφηση νερού στα αθροιστικά σωληνάρια του νεφρού και την αύξηση της U_{osm} (επίπεδα U_{osm} μεταξύ 800 και 1400 mosmol/Kg) και του ειδικού βάρους των ούρων (επίπεδα 1023 – 1035). Έτσι, σε περιπτώσεις υπερνατρίαμιας που οφείλεται σε υπερφόρτωση με νάτριο, πρωτοπαθή υποδιψία (εφόσον δεν συνυπάρχει κεντρογενής άπιοιος διαβήτης) ή αυξημένες άδηλες απώλειες, η U_{osm} είναι μεγαλύτερη από 800 mosmol/Kg (εάν δεν υπάρχει υποκείμενη διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας) και δεν επηρεάζεται από την εξωγενή χορήγηση ADH. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση του νατρίου των ούρων είναι $<25 \text{ mEq/L}$ όταν η υπερνατρίαμία οφείλεται σε απώλεια νερού, ενώ υπερβαίνει τα 100 mEq/L σε ασθενείς με υπερνατρίαμία από αύξηση του εξωκυττάριου νατρίου.⁴⁶⁶ Αντίθετα, σε ασθενείς με κεντρογενή ή νεφρογενή άπιοιο διαβήτη τα ούρα είναι ισοωσμωτικά με το πλάσμα ($U_{osm} < 300 \text{ mosmol/Kg}$ ή E.B ούρων < 1010). Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο τύπων του άπιοιου διαβήτη γίνεται με τη χορήγηση βαζοπρεσίνης, η οποία προκαλεί σημαντική αύξηση ($>50\%$) της U_{osm} και μείωση του όγκου των ούρων σε ασθενείς με κεντρογενή άπιοιο διαβήτη, ενώ δεν επηρεάζει την U_{osm} και τον όγκο των ούρων σε ασθενείς με νεφρογενή άπιοιο διαβήτη.³⁶⁰ Ωστόσο, ένας σημαντικός αριθμός

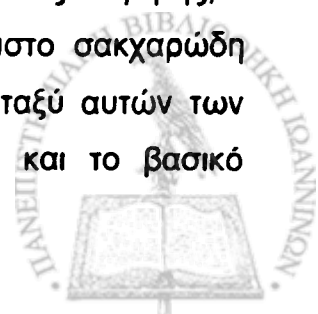


ασθενών με υπερνατριαιμία εμφανίζει U_{osm} μεταξύ 300 και 800 mosmol/Kg (E.B ούρων 1010 – 1023). Οι ενδιάμεσες αυτές τιμές της U_{osm} παρατηρούνται σε ασθενείς με ατελή κεντρογενή ή νεφρογενή άποιο διαβήτη, σε περιπτώσεις ωσμωτικής διούρησης και σε ορισμένους ασθενείς με κεντρογενή άποιο διαβήτη και σοβαρού βαθμού υποογκαιμία, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρόφησης νερού στα αθροιστικά σωληνάρια παρά την έλλειψη της ADH.^{483,484} Η χορήγηση εξωγενούς βαζοπρεσίνης προκαλεί αύξηση της U_{osm} τουλάχιστον κατά 60 mosmol/Kg μόνο σε ασθενείς με κεντρογενή άποιο διαβήτη.³⁵⁰ Αξίζει να αναφερθεί ότι κατά την εκτίμηση της U_{osm} σε ασθενείς με υπερνατριαιμία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ηλικιωμένα άτομα και ασθενείς με υποκείμενες νεφρικές παθήσεις μπορεί να εμφανίζουν μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας (U_{max} μεταξύ 350 και 700 mosmol/Kg).^{535,436,485}

Τέλος, η U_{osm} σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερνατριαιμία ποικίλλει. Συγκεκριμένα, η U_{osm} είναι υψηλή μετά από περιορισμό της πρόσληψης νερού και χαμηλή μετά από πρόσληψη ύδατος. Η παρουσία αυτού του σπάνιου συνδρόμου είναι πιθανή σε ασθενείς με επίμονη υπερνατριαιμία και φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης. Επιπρόσθετα, η χορήγηση νερού είναι σχετικά αναποτελεσματική όσον αφορά τη μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού.

Στον πίνακα 13 φαίνεται ένας αλγόριθμος για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με υπερνατριαιμία, όπου εκτός από την εκτίμηση του εξωκυττάριου όγκου (κλινικά και με τον προσδιορισμό του νατρίου δείγματος ούρων) και τον προσδιορισμό της U_{osm} συνιστάται και ο υπολογισμός της ολικής απέκκρισης των ωσμωτικά δραστικών ουσιών (από το γινόμενο του όγκου των ούρων και της U_{osm}). Η ολική απέκκριση των ωσμωτικά δραστικών ουσιών εξαρτάται από την παραγωγή τους, η οποία σε άτομα που καταναλώνουν μία φυσιολογική δίαιτα είναι περίπου 600 mosmol/ημέρα. Έτσι, άτομα που εμφανίζουν αυξημένη απέκκριση ωσμωτικά δραστικών ουσιών πολύ πιθανά έχουν υπερνατριαιμία εξαιτίας ωσμωτικής διούρησης. Αντίθετα, η ολική απέκκριση των ωσμωτικά δραστικών ουσιών είναι μικρότερη από 750 mosmol/ημέρα σε ασθενείς με κεντρογενή ή νεφρογενή άποιο διαβήτη.⁴⁸⁶

Αρκετοί ασθενείς με υπερνατριαιμία εμφανίζουν πολυουρία. Τα πιο συχνά αίτια πολυουρίας σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς είναι ο κεντρογενής άποιος διαβήτης, ο νεφρογενής άποιος διαβήτης (που συνήθως οφείλεται σε αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη) και η πρωτοπαθής πολυδιψία. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ αυτών των καταστάσεων είναι εύκολη από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και το βασικό



εργαστηριακό έλεγχο. Πράγματι, οι ασθενείς με κεντρογενή άποιο διαβήτη εμφανίζουν προτίμηση για παγωμένο νερό ή πάγο. Η έναρξη της νόσου είναι αιφνίδια και ο ασθενής είναι σε θέση να καθορίσει με ακρίβεια την ημερομηνία έναρξης των συμπτωμάτων.⁴⁸² Οι ασθενείς με ψυχογενή πολυδιψία εμφανίζουν κατακράτηση νερού και επίπεδα νατρίου στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα (<140 mEq/L) ή σπανιότερα υπονατρίαμια. Σημαντικού βαθμού πολουρία ($>4-5$ L/24h) παρατηρείται σε ασθενείς με πρωτοπαθή πολυδιψία, ή σε ασθενείς με διαταραχή της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών (κεντρογενής άποιος διαβήτης, συγγενής νεφρογενής άποιος διαβήτης, βαριά υπερασβεστιαμία, χορήγηση λιθίου).⁴⁸⁷

Τα πιο συχνά αίτια ενδονοσοκομειακής πολουρίας φαίνονται στον πίνακα 14. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ της πολουρίας που οφείλεται σε αυξημένη απέκκριση νερού ($U_{osm} <250$ mosmol/Kg) και της πολουρίας που οφείλεται σε αυξημένη απέκκριση διαλυτών ουσιών ($U_{osm} >300$ mosmol/Kg). Τα πιο συχνά αίτια πολουρίας που οφείλεται σε αυξημένη απέκκριση νερού είναι η πρωτοπαθής πολυδιψία, η ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλης ποσότητας υπότονων διαλυμάτων και ο άποιος διαβήτης. Τα πιο συχνά αίτια πολουρίας που οφείλεται σε αυξημένη απέκκριση διαλυτών ουσιών είναι η χορήγηση μεγάλης ποσότητας νατριούχων διαλυμάτων, η μεταποφρακτική διούρηση σε ασθενείς με αποφρακτική ουροπάθεια, η ωσμωτική διούρηση, η αυξημένη απέκκριση νατρίου σε ορισμένους ασθενείς με διάμεση νεφροπάθεια (Salt-losing nephropathy) και τέλος η παρεντερική σίτιση με μεγάλη ποσότητα πρωτεϊνών.⁴⁸⁷



Πίνακας 12

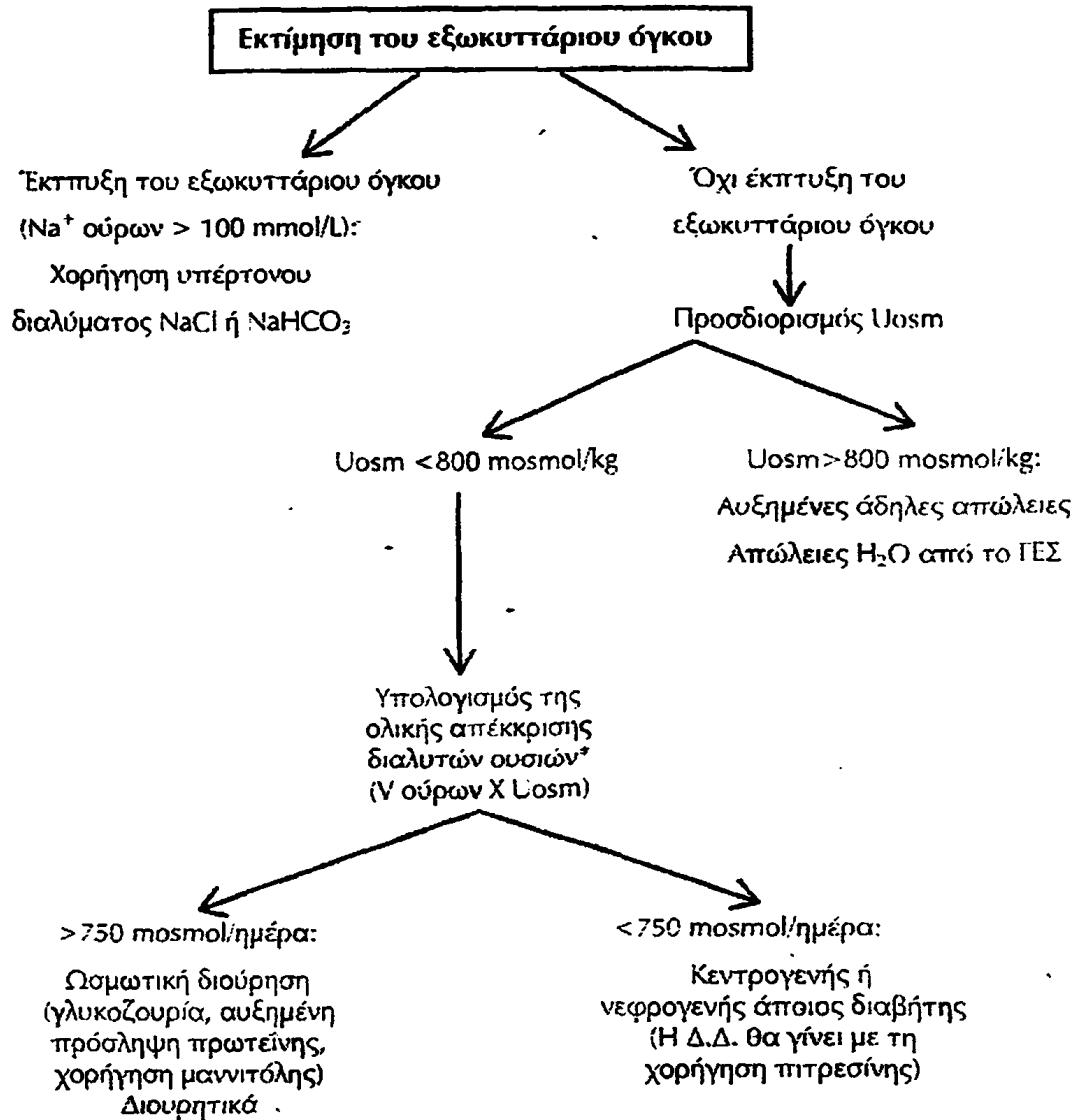
ΩΣΜΩΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Uosm	Ανταπόκριση στη βαζοπρεσίνη
<300 mosmολ/kg (Ειδικό βάρος < 1010)	
Κεντρογενής άποιος διαβήτης	+
Νεφρογενής άποιος διαβήτης	-
300-800 mosmολ/kg (Ειδικό βάρος 1010-1023)	
Ατελής κεντρογενής άποιος διαβήτης	+
Ατελής νεφρογενής άποιος διαβήτης	-
Ωσμωτική διουρηση	-
Υποογκαιμία σε ασθενείς με κεντρογενή άποιο διαβήτη	+
>800 mosmολ/kg (Ειδικό βάρος > 1023)	
Άδηλες απώλειες ή απώλειες από το γαστρεντερικό σωλήνα	-
Πρωτοπαθής υποδιψία	-
Υπερφόρτωση με Na ⁺	-



Πίνακας 13

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



*Urine osmole excretion rate



Πίνακας 14**ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΟΛΥΟΥΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Πολυουρία που οφείλεται σε αυξημένη απέκκριση νερού
($U_{osm} < 250 \text{ mosmol/Kg}$)

- Πρωτοπαθής πολυδιψία
- Ενδοφλέβια χορήγηση υπότονων διαλυμάτων
- Κεντρογενής άπτοιος διαβήτης
- Νεφρογενής άπτοιος διαβήτης

Πολυουρία που οφείλεται σε αυξημένη απέκκριση διαλυτών ουσιών
($U_{osm} > 300 \text{ mosmol/Kg}$)

- Υπεργλυκαιμία
- Φόρτιση με NaCl
- Μεταποφρακτική διούρηση
- Νεφροπάθεια με απώλεια νατρίου
- Παρεντερική σίτιση με αυξημένη ποσότητα πρωτεϊνών

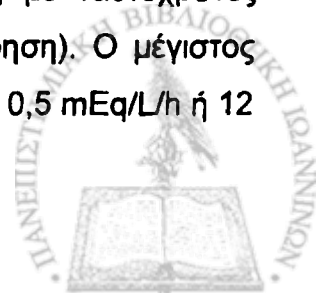
1.2.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Η θεραπευτική αγωγή της υπερνατριάιμιας καθορίζεται με βάση το ισοζύγιο νατρίου του ασθενή. Σε άτομα με αύξηση του όγκου του πλάσματος (οξεία φόρτιση με νάτριο) συνιστάται η χορήγηση φουροσεμίδης και η αναπλήρωση του νερού που χάνεται. Σε ασθενείς με μειωμένο ολικό νερό πρέπει να χορηγηθεί νερό για την αποκατάσταση της συγκέντρωσης του νατρίου στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο όγκος του νερού που απαιτείται για τη διόρθωση της υπερνατριάιμιας προσδιορίζεται από την εξίσωση:

$$\text{έλλειμα } H_2O = 0.5 \times \text{σωματικό βάρος} \times [Na^+ \text{ ορού}/140 - 1]$$

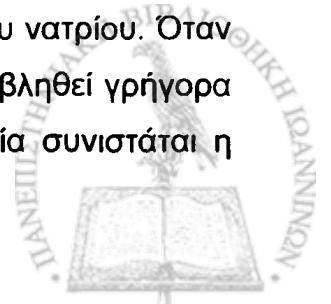
(για ηλικιωμένα άτομα, γυναίκες και καχεκτικούς ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιηθεί ο συντελεστής 0,4).

Ωστόσο, η εξίσωση αυτή υπολογίζει μόνο τον όγκο του νερού που απαιτείται για την αποκατάσταση της νορμονατριάιμιας και δεν περιλαμβάνει τυχόν επιπρόσθετες ισοσμωτικές απώλειες υγρών που παρατηρούνται σε ασθενείς με ταυτόχρονες απώλειες νερού και νατρίου (π.χ. σε ασθενείς με ωσμωτική διούρηση). Ο μέγιστος ρυθμός διόρθωσης της υπερνατριάιμιας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0,5 mEq/L/h ή 12



mEq/L/24h ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια υπερνατριαιμία. Οι ασθενείς αυτοί σε περιπτώσεις γρήγορης διόρθωσής της είναι δυνατό να εμφανίσουν λήθαργο, σπασμούς, μόνιμες νευρολογικές βλάβες ή και θάνατο εξαιτίας εγκεφαλικού οιδήματος.^{470,488,489} Κατά τη διάρκεια της διόρθωσης της χρόνιας υπερνατριαιμίας τα εγκεφαλικά κύτταρα σχετικά γρήγορα αποβάλλουν την περίσσεια K^+ και Na^+ που είχαν προσλάβει κατά τη διάρκεια της προσαρμογής τους στην υπερτονικότητα. Αντίθετα, η απώλεια της περίσσειας των ιδιογενών ωσμωλίων καθυστερεί πιθανά επειδή απαιτείται περισσότερος χρόνος για την αναστολή της σύνθεσης των νέων μεταφορέων (π.χ. του συνμεταφορέα Na^+ - ινοσιτόλης) και την απομάκρυνση των μεταφορέων που είχαν προηγουμένως εισέλθει στις κυτταρικές μεμβράνες.^{254,474} Κατά συνέπεια, η γρήγορη μείωση της $Posm$ έχει ως αποτέλεσμα την ωσμωτική είσοδο νερού στα εγκεφαλικά κύτταρα. Για να μειωθεί ο κίνδυνος του εγκεφαλικού οιδήματος κατά διάρκεια της θεραπείας της υπερνατριαιμίας το έλλειμμα νερού πρέπει να διορθώνεται αργά (σε χρονικό διάστημα ολίγων ημερών) και η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό πρέπει να προσδιορίζεται ανά συχνά χρονικά διαστήματα.

Το είδος των υγρών που πρέπει να χορηγηθούν εξαρτάται από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή και το αίτιο της υπερνατριαιμίας. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με υπερνατριαιμία που οφείλεται σε αμιγή απώλεια νερού πρέπει να χορηγηθεί διάλυμα γλυκόζης ενδοφλέβια (ή ακόμη και νερό από το στόμα σε ασθενείς με μικρές αυξήσεις των επιπέδων του νατρίου), ενώ σε καταστάσεις που συνοδεύονται από χαμηλές τιμές ολικού νατρίου και νερού, αλλά χωρίς ενδείξεις σημαντικής αιμοδυναμικής διαταραχής, συνιστάται η χορήγηση υπότονου διαλύματος $NaCl$. Τέλος, αν το έλλειμμα νερού και νατρίου είναι σημαντικό, ώστε να παρατηρούνται αιμοδυναμικές διαταραχές, πρέπει να χορηγηθεί ισότονο διάλυμα $NaCl$ για την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής ισορροπίας. Το διάλυμα αυτό θα προκαλέσει και μικρή μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου, αφού είναι υποωσμωτικό σε σύγκριση με το πλάσμα του ασθενούς. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για να διαπιστωθεί η βελτίωση της σπαργής του δέρματος, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της ποσότητας των ούρων, καθώς και η μείωση των σφύξεων. Στη συνέχεια μπορεί να χορηγηθεί με προσοχή υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5% ή υπότονο διάλυμα $NaCl$, για τη διόρθωση της υπερτονικότητας. Τέλος, σε ασθενείς με υπερογκαιμία η θεραπεία αποβλέπει στην αποβολή της περίσσειας του νατρίου. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική, το φορτίο του νατρίου θα αποβληθεί γρήγορα διαμέσου των ούρων. Σε περιπτώσεις με σοβαρότερη υπερνατριαιμία συνιστάται η



χορήγηση υδατικού διαλύματος γλυκόζης σε συνδυασμό με φουροσεμίδα, ενώ σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να απαιτηθεί περιτοναϊκή διάλυση.

1.2.6 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Η υπερνατρίαμια έχει ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση, ιδίως στα βρέφη και στα ηλικιωμένα άτομα, καθώς και σε περιπτώσεις γρήγορης αύξησης των επιπέδων του νατρίου. Αναλυτικότερα, η θνητότητα των παιδιών με οξεία υπερνατρίαμια είναι 43%, ενώ τα 2/3 των επιζώντων εμφανίζουν μόνιμες νευρολογικές βλάβες. Αντίθετα, η θνητότητα της χρόνιας υπερνατρίαμιας σε παιδιά είναι περίπου 10%. Στα ενήλικα άτομα, η οξεία αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου $> 160 \text{ meq/L}$ εμφανίζει θνητότητα 75%, ενώ η θνητότητα της χρόνιας υπερνατρίαμιας είναι περίπου 60%. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι πολλοί ασθενείς με χρόνια υπερνατρίαμια, και κυρίως τα ηλικιωμένα άτομα πάσχουν επίσης από σοβαρά νοσήματα, π.χ. κακοήθη νεοπλασμάτα, γενικευμένη αθηρωμάτωση, εγκεφαλικές αγγειακές βλάβες, μη κετωσικό υπερωσμωτικό κώμα κ.ά., τα οποία κυρίως ευθύνονται για την υψηλή θνητότητα που παρατηρείται σε υπερνατρίαμικούς ασθενείς.⁴⁹⁰



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το παρόν έγγραφο αποτελεί μέρος της έκθεσης...

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Αναφορικά με την κατάσταση...

Η κατάσταση στην Ελλάδα...

Οι προοπτικές για το μέλλον...

Επιπλέον, η κατάσταση...

Η κατάσταση στην Ελλάδα...

Οι προοπτικές για το μέλλον...

Επιπλέον, η κατάσταση...

Η κατάσταση στην Ελλάδα...

Οι προοπτικές για το μέλλον...

Επιπλέον, η κατάσταση...

Η κατάσταση στην Ελλάδα...

Οι προοπτικές για το μέλλον...



Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι διαταραχές της ομοιοστασίας του νερού (υπονατριαιμία και υπερνατριαιμία) παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μία παθολογική κλινική και εμφανίζουν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Έτσι, έχει ιδιαίτερη σημασία η αιτιολογική διάγνωση και αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών, διαδικασία που απαιτεί σωστή αξιολόγηση των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων και προσεκτική χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών

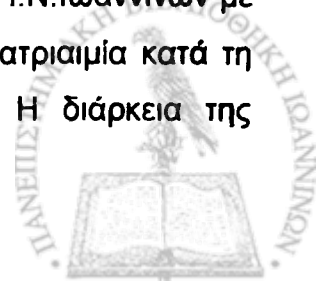
2.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν: 1) η εκτίμηση της επίπτωσης των δυσνατριαιμιών σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μία παθολογική κλινική, 2) η αιτιολογική διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών που εμφανίζουν διαταραχές της συγκέντρωσης του νατρίου είτε στην εισαγωγή τους είτε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, 3) η εκτίμηση της χρησιμότητας και των περιορισμών διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων στη διαγνωστική προσέγγιση των δυσνατριαιμικών ασθενών, 4) η ανεύρεση της συνύπαρξης άλλων ηλεκτρολυτικών διαταραχών, καθώς και διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς με διαταραχές της συγκέντρωσης του νατρίου και 5) η διαπίστωση της ορθότητας ή/και της χρησιμότητας μίας νέας προτεινόμενης μεθόδου (από τους H.Adrogue και N.Madias) που επιτρέπει στο θεράποντα ιατρό να εκτιμά την αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής παρέμβασης.

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

2.2 Ασθενείς και μέθοδοι

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν μη επιλεγμένοι διαδοχικοί ενήλικες ασθενείς (ηλικίας ≥ 14 ετών) που εισήχθησαν στην παθολογική κλινική του Π.Π.Ν.Ιωαννίνων με υπονατριαιμία (εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία) ή εμφάνισαν υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία). Η διάρκεια της



μελέτης ήταν 2,5 χρόνια. Η διάγνωση της υπονατριαιμίας τέθηκε όταν η συγκέντρωση του νατρίου του ορού ήταν μικρότερη από 135 meq/L σε δύο διαδοχικές μετρήσεις (για τον αποκλεισμό ενδεχόμενου εργαστηριακού λάθους). Σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία υπολογίστηκε η διορθωμένη, για το βαθμό της υπεργλυκαιμίας, τιμή νατρίου. Συγκεκριμένα, για κάθε αύξηση του σακχάρου κατά 100 mg/dl (πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 100mg/dl), το νάτριο αυξήθηκε κατά 1,6 meq/L. Για τιμές γλυκόζης > 400 mg/dl χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής διόρθωσης 2,4 meq/L. Διορθωμένη τιμή νατρίου ≥ 135 meq/L αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη. Κατά τη διάρκεια της λήψης του ιστορικού των ασθενών δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην πιθανή απώλεια υγρών (είδος και ποσότητα), στη χορήγηση διουρητικών ή ψυχοτρόπων φαρμάκων (είδος φαρμάκου και δοσολογία) και διερευνήθηκε η πιθανότητα ψυχογενούς πολυδιψίας. Η αρχική εξέταση των ασθενών συμπεριλάμβανε τη μέτρηση των σφύξεων και της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση, καθώς και τη μέτρηση της θερμοκρασίας και του σωματικού βάρους. Στους ασθενείς εκτιμήθηκε η κατάσταση του εξωκυττάριου όγκου (οίδημα, σπαργή του δέρματος, πίεση στις σφαγίτιδες φλέβες, ξηρότητα βλεννογόνων), η πιθανή διάρκεια της υπονατριαιμίας, ενώ αξιολογήθηκαν τα συμπτώματα που πιθανά συσχετιζόνταν με τα μειωμένα επίπεδα του νατρίου. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στην ανίχνευση παραγόντων κινδύνου που συσχετίζονται με δυσμενή έκβαση της υπονατριαιμίας (βαρύτητα της υπονατριαιμίας, υποξαιμία, προεμμηνοπαυσιακές μετεγχειρητικές γυναίκες, ηλικιωμένες γυναίκες που παίρνουν διουρητικά) ή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε περιπτώσεις γρήγορης διόρθωσης της (αλκοολισμός, υποθρεψία, υποκαλιαιμία, εγκαύματα, ηλικιωμένες γυναίκες που παίρνουν διουρητικά).

Πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση λαμβάνονταν από τους ασθενείς δείγματα αίματος και ούρων. Στον ορό μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης, της ουρίας (Ure), της κρεατινίνης (Cre), του νατρίου (Na), του καλίου (K), του χλωρίου (Cl), του ασβεστίου (Ca), του φωσφόρου (PO₄), του μαγνησίου (Mg), του ουρικού οξέος (U.A), των λευκωμάτων, της αλβουμίνης και των τριγλυκεριδίων. Επίσης, μετρήθηκαν τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), της κορτιζόλης και της ωσμωτικότητας του πλάσματος (Posm). Στο δείγμα ούρων μετρήθηκαν η ωσμωτικότητα (Uosm) και το ειδικό βάρος (E.B), καθώς και οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης και των λευκωμάτων. Επιπρόσθετα, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις του



νατρίου, του καλίου, του χλωρίου, του ασβεστίου, του φωσφόρου, του μαγνησίου, του ουρικού οξέος και της ουρίας και υπολογίσθηκαν οι κλασματικές τους απεκκρίσεις (F.E). Πρέπει να αναφερθεί ότι F.E καλίου > 9%, F.E μαγνησίου > 4%, F.E ουρικού οξέος > 10%, F.E φωσφόρου > 20% και F.E ασβεστίου > 3% υποσημαίνουν αυξημένη νεφρική απέκκριση αυτών των παραμέτρων.⁴⁹¹

Επίσης, ελήφθησαν αέρια αρτηριακού αίματος για τον καθορισμό του pH, της PCO_2 , της PO_2 και των HCO_3^- . Πρέπει να αναφερθεί ότι η μεταβολική οξέωση χαρακτηρίζεται από ελάττωση του pH του αρτηριακού αίματος, πρωτοπαθή ελάττωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- και αντιρροπιστική ελάττωση της PCO_2 . Η μεταβολική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από αύξηση του pH του αρτηριακού αίματος, πρωτοπαθή αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- και αντιρροπιστική αύξηση της PCO_2 . Η αναπνευστική οξέωση χαρακτηρίζεται από ελάττωση του pH του αρτηριακού αίματος, πρωτοπαθή αύξηση της PCO_2 και αντιρροπιστική αύξηση των HCO_3^- , ενώ η αναπνευστική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από αύξηση του pH του αρτηριακού αίματος, πρωτοπαθή ελάττωση της PCO_2 (υποκαπνία) και αντιρροπιστική ελάττωση των HCO_3^- . Τέλος, ετέθη η διάγνωση της μικτής διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας όταν η αντιρροπιστική μεταβολή μίας πρωτοπαθούς διαταραχής ήταν μεγαλύτερη ή μικρότερη αυτής που αναμένονταν. Σε όλους τους ασθενείς υπολογίσθηκε η σχέση ουρίας προς κρεατινίνη στον ορό (Ure/Cre) και ο λόγος του αθροίσματος της συγκέντρωσης του νατρίου και του καλίου στον ορό και στα ούρα (Us+p/Ss+p).

Επιπρόσθετα, συγκρίθηκαν οι κλινικές και βιοχημικές παράμετροι των ασθενών της μελέτης με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 153 υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου με τον υπό μελέτη πληθυσμό.

Ο προσδιορισμός των μεταβολικών παραμέτρων και των ιόντων στον ορό και τα ούρα έγινε σε αυτόματο αναλυτή OLYMPUS AU 600 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany).

Το νάτριο, το χλώριο και το κάλιο προσδιορίσθηκαν με ιοντοανταλλακτικά ηλεκτρόδια. Η γλυκόζη προσδιορίσθηκε με τη μέθοδο της εξοκινάσης, η ουρία με τη μέθοδο της ουρεάσης-GLDH, η κρεατινίνη με τη μέθοδο Jaffé, το ουρικό οξύ με τη μέθοδο της ουρικάσης, οι ολικές πρωτεΐνες του ορού με τη μέθοδο της διουρίας, ενώ η αλβουμίνη, το ασβέστιο και το μαγνήσιο μετρήθηκαν φωτομετρικά. Τα φωσφορικά ιόντα προσδιορίσθηκαν με την αντίδραση του μολυβδενικού. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) προσδιορίσθηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο με φθορίζον προϊόν, η οποία χρησιμοποιεί την τεχνική των μικροσωματιδίων (Microparticle Enzyme

Immunoassay, ABBOTT GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Germany). Ο προσδιορισμός της κορτιζόλης έγινε με συναγωνιστική ανοσοενζυμική τεχνική (competitive ELISA, Immulite, DPC, Los Angeles, CA, USA).

Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβια διαλύματα για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας υπολογίσθηκε η αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου ($\Delta[Na^+]$) σύμφωνα με την προτεινόμενη από τους Madias και Adrogue μέθοδο.⁴⁹²⁻⁴⁹⁴ Η αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου ως αποτέλεσμα της χορήγησης ενός λίτρου διαλύματος υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\Delta [Na^+] = ([Na^+]_{inf} - [Na^+]_s) / (TBW + 1) \quad (\text{εξίσωση 1})$$

όπου $\Delta [Na^+]$, $[Na^+]_{inf}$ και $[Na^+]_s$ υποδηλώνουν την αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου στον ορό του ασθενούς, τη συγκέντρωση του νατρίου στο χορηγούμενο διάλυμα και τη συγκέντρωση του νατρίου στον ορό του ασθενή, αντίστοιχα. Ο όρος TBW υποδηλώνει το ολικό νερό του οργανισμού. Όταν το χορηγούμενο διάλυμα περιέχει χλωριούχο κάλιο η εξίσωση 1 παίρνει την εξής μορφή:

$$\Delta [Na^+] = \{ ([Na^+]_{inf} + [K^+]_{inf}) - [Na^+]_s \} / (TBW + 1)$$

όπου $([Na^+]_{inf} + [K^+]_{inf})$ υποδηλώνει το άθροισμα της συγκέντρωσης του νατρίου και του καλίου στο χορηγούμενο διάλυμα.

Επιπρόσθετα, στη μελέτη εκτιμήθηκε ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του νατρίου και η έκβαση των ασθενών.

2.3 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρησιμοποίηση του λογισμικού προγράμματος statistica. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων μεταξύ των υποομάδων του πληθυσμού της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία unpaired student t-test. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική όταν η τιμή του p ήταν μικρότερη από 0.05. Οι τιμές των παραμέτρων εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (SD).



2.4 Αποτελέσματα

A) Εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία

Από τους ασθενείς που εμφάνισαν υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, οι 158 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, ενώ στο ίδιο χρονικό διάστημα 9100 ασθενείς εισήχθησαν στην παθολογική κλινική. Κατά συνέπεια, η επίπτωση της εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας ανέρχεται σε ποσοστό 1,74%. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 15.

Πίνακας 15. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (n=158)

		Στατιστική σημαντικότητα
Ηλικία (έτη)	70,29 ± 10,06	
Ηλικία ανδρών	67,03 ± 15,6	
Ηλικία γυναικών	73,64 ± 11,35	p=0.0028
Φύλο		
Άνδρες, n (%)	80 (50.6 %)	
Γυναίκες, n (%)	78 (49.4 %)	

Όπως φαίνεται στον πίνακα 15 οι άνδρες (Α) εμφάνισαν εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία σε μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με τις γυναίκες (Γ). Αντίθετα, η συχνότητα εμφάνισης της υπονατριαιμίας δεν διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων (σχέση Α: Γ=1:1). Πρέπει να επισημανθεί ότι μόνο το 29,1% των ασθενών με υπονατριαιμία είχε ηλικία μικρότερη των 65 ετών.

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία φαίνονται στον πίνακα 16



Πίνακας 16. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατρίαμια

Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Εύρος τιμών
<u>ΟΡΟΣ</u>		
Νάτριο (meq/L)	125.69 ± 7.07	103-134
Ουρία (mg/dl)	54.5 ± 46.17	8-228
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.13 ± 0.62	0.4-5.1
Κάλιο (meq/L)	4.26 ± 0.8	2.2-7
Χλώριο (meq/L)	90.93 ± 8.38	60-106
Ασβέστιο (mg/dl)	8.7 ± 0.84	6.5-11.9
Φωσφόρος (mg/dl)	3.19 ± 0.84	1.5-6.1
Μαγνήσιο (meq/L)	1.47 ± 0.26	0.6-2.1
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5.13 ± 2.83	1-13.7
Ure/Cre	44.7 ± 24.2	12.5-130
Λευκώματα (gr/dl)	7.1 ± 1.1	3.6-11.5
Αλβουμίνη (gr/dl)	3.5 ± 0.79	1.7-5.1
Posm (mosmol/Kg)	258.9 ± 19.2	221-293
Us+p/Ss+p	0.6 ± 0.31	0.07-1.68
<u>ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ</u>		
PH	7.46 ± 0.05	7.28-7.57
HCO ₃ ⁻	24 ± 4.35	8.7-36
PCO ₂	32.9 ± 5.78	16-65
<u>ΟΥΡΑ</u>		
Uosm (mosmol/Kg)	402.6 ± 181	50-776
Ειδικό βάρος	1016.94 ± 6.76	1001-1030
FENa (%)	0.87 ± 1.05	0.03-8.3
FEK (%)	18.03 ± 13.65	1.12-93.5
FECa (%)	1.45 ± 1.4	0.1-9.04
FEPO ₄ (%)	28.98 ± 15.12	1-76.7
FEMg (%)	6.03 ± 5.68	0.39-39.5
FECI (%)	1.32 ± 1.44	0.07-8.2
FEU.A (%)	15.6 ± 10	1.5-53
FEUre (%)	63.28 ± 33.8	12.5-159

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σε όλες τις βιοχημικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 17, τα πιο συχνά αίτια της υπονατρίαμιας ήταν η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH), η συστολή του εξωκυττάριου όγκου, η ηπατική κίρρωση και η καρδιακή ανεπάρκεια.



Πίνακας 17. Αίτια εξωνοσοκομειακής υπονατρίαιμίας

Αίτιο	Ασθενείς	Ποσοστό (%)
Διουρητικά	40	25,3
SIADH*	36	22,7
Συστολή εξωκ. όγκου	32	20,25
Κίρρωση ήπατος	22	13,9
Διάφορα **	11	7
Καρδική ανεπάρκεια	9	5,7
Αταξινόμητα***	8	5

* SIADH= σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH

** Στα διάφορα αίτια συμπεριλαμβάνονται η ψυχογενής πολυδιψία (3 ασθενείς), η επινεφριδιακή ανεπάρκεια (2 ασθενείς), η εγκεφαλοπάθεια με απώλεια άλατος (2 ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία), η βαρεία αναιμία-υπολευκωματιναιμία (2 ασθενείς), ο υποθυρεοειδισμός (1 ασθενής) και η νεφροπάθεια με απώλεια άλατος (1 ασθενής).

*** Αταξινόμητα χαρακτηρίστηκαν τα περιστατικά στα οποία δεν βρέθηκε το αίτιο της υπονατρίαιμίας παρά τον ενδελεχή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

Στον πίνακα 18 φαίνεται η σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων μεταξύ των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατρίαιμία και της ομάδας ελέγχου.



Πίνακας 18. Σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων μεταξύ των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία και της ομάδας ελέγχου.

	Εξωνοσοκομιακή υπονατριαιμία	Ομάδα ελέγχου	Στατιστική Σημαντικότητα
Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<u>ΟΡΟΣ</u>			
Νάτριο(meq/L)	125.69±7.07	141,3±1,9	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	54.5±46.17	32±8.2	p=0.000
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.13±0.62	0.9±0.14	p=0.000
Κάλιο (meq/L)	4.26±0.8	4.38±0.36	NS
Χλώριο(meq/L)	90.93±8.38	105±1.9	p=0.000
Ασβέστιο(mg/dl)	8.7±0.84	9.42±0.36	p=0.000
Φωσφόρος (mg/dl)	3.19±0.84	3.41±0.5	p=0.005
Μαγνήσιο(meq/L)	1.47±0.26	1.66±0.1	p=0.000
Ουρικό οξύ(mg/dl)	5.13±2.83	4.59±1.48	p=0.044
<u>ΟΥΡΑ</u>			
FENa(%)	0.87±1.05	0.73±0.49	NS
FEK(%)	18.03±13.65	11.8±6.4	p=0.000
FECa(%)	1.45±1.4	1.28±1.5	NS
FEPO ₄ (%)	28.98±15.12	15.6±7.3	p=0.000
FEMg(%)	6.03±5.68	3.27±4	p=0.000
FECI(%)	1.32±1.44	1.2±0.8	NS
FEU.A(%)	15.6±10	10.15±11.7	p=0.000

Οι υπονατριαιμικοί ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης και ουρικού οξέος και χαμηλότερα επίπεδα χλωρίου, ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου στον ορό. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με υπονατριαιμία εμφάνισαν αυξημένη κλασματική απέκκριση καλίου, φωσφόρου, μαγνησίου και ουρικού οξέος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία και συνυπάρχουσες διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας

Εβδομήντα δύο ασθενείς με υπονατριαιμία (ποσοστό 45,5%) εμφάνισαν μία ή και περισσότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Αναλυτικότερα:

Υπομαγνησισαιμία (συγκέντρωση του μαγνησίου στον ορό < 1,3 meq/L, εύρος τιμών 0.6-1.25 meq/L) παρατηρήθηκε σε 25 ασθενείς (ποσοστό 15,8%).



Αίτιο υπονατριαιμίας	ασθενείς	ποσοστό(%)
Διουρητικά	12	48
Συστολή εξωκ.όγκου	4	16
SIADH	3	12
Διάφορα	6	24

Υποκαλιαιμία (συγκέντρωση του καλίου στον ορό < 3,5 meq/L, εύρος τιμών 2.2-3.45 meq/L) παρατηρήθηκε σε 25 ασθενείς (ποσοστό 15,8%).

Αίτιο υπονατριαιμίας	ασθενείς	ποσοστό(%)
Διουρητικά	12	48
Συστολή εξωκ.όγκου	4	16
SIADH	3	12
Κίρρωση ήπατος	3	12

Υποφωσφαταιμία (συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό < 2,5 mg/dl, εύρος τιμών 1.5-2.4 mg/dl) παρατηρήθηκε σε 27 ασθενείς (ποσοστό 17%).

Αίτιο υπονατριαιμίας	ασθενείς	ποσοστό(%)
SIADH	10	37
Διουρητικά	5	18,5
Συστολή εξωκ.όγκου	5	18,5
Κίρρωση ήπατος	3	11
Καρδιακή ανεπάρκεια	2	7,4
Ψυχογενής πολυδιψία	2	7,4

Επιπρόσθετα, **υπερκαλιαιμία** (συγκέντρωση του καλίου στον ορό > 5,5 meq/L) εμφάνισαν 7 ασθενείς (ποσοστό 4,4%), **υπερφωσφαταιμία** (συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό > 5 mg/dl) εμφάνισαν 4 ασθενείς (ποσοστό 2,5%), ενώ **υπερασβεστιαίμια** (συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό > 10,8 mg/dl) παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς (ποσοστό 1,26%). Εκτός από τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών συχνές ήταν και οι διαταραχές της ομοιοστασίας του ουρικού οξέος. Συγκεκριμένα:

Υποουριχαιμία (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό <4 mg/dl, εύρος τιμών 1-3.9 mg/dl) εμφάνισαν 66 ασθενείς (ποσοστό 41,7%).

Αίτιο υπονατριαιμίας	ασθενείς	ποσοστό(%)
SIADH	28	42,4
Διουρητικά	13	19,6
Κίρρωση ήπατος	8	12,1
Συστολή εξωκ.όγκου	6	9
Διάφορα	6	9



Υπερουριχαιμία (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >6 mg/dl στις γυναίκες και >7 mg/dl στους άνδρες, εύρος τιμών 6,1-13.7 mg/dl) παρατηρήθηκε σε 50 ασθενείς (ποσοστό 31,6%).

Αίτιο υπονατριαιμίας	ασθενείς	ποσοστό(%)
Συστολή εξωκ.όγκου	17	34
Διουρητικά	16	32
Κίρρωση ήπατος	8	16

Επιπρόσθετα, συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >5 mg/dl παρατηρήθηκε σε 71 ασθενείς (ποσοστό 45%).

Συμπερασματικά, η πλειοψηφία των ασθενών (ποσοστό 92%) με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία εμφάνισε μία ή περισσότερες διαταραχές των ηλεκτρολυτών και των επιπέδων του ουρικού οξέος, ενώ τα πιο συχνά αίτια υπονατριαιμίας που συνοδεύονταν από πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές ήταν το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH και η χορήγηση διουρητικών. Συγκεκριμένα, υποφωσφαταιμία και υποουριχαιμία παρατηρήθηκαν κυρίως στο SIADH, ενώ υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία και υπερουριχαιμία σε ασθενείς που έπαιρναν διουρητικά. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι μεταβολικές διαταραχές συσχετίζονταν με την παθοφυσιολογία της υποκείμενης διαταραχής του ισοζυγίου του νερού. Αξίζει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι ορισμένοι ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου εμφάνισαν υποουριχαιμία που μπορούσε να αποδοθεί σε άλλα αίτια που επηρεάζουν την ομοιοστασία του ουρικού οξέος.

Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (58,8%) με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία παρατηρήθηκαν διαταραχές της οξεοβασικής ισοροπίας. Πράγματι, 91 ασθενείς εμφάνισαν $pH > 7,45$ (ποσοστό 57,6%). Σε 48 ασθενείς (ποσοστό 52,7%) παρατηρήθηκε αναπνευστική αλκάλωση, σε 12 ασθενείς (ποσοστό 13,2%) μεταβολική αλκάλωση, ενώ 31 ασθενείς (ποσοστό 34,1%) εμφάνισαν μικτή διαταραχή (μεταβολική και αναπνευστική αλκάλωση). Τέλος, 1 ασθενής εμφάνισε μεταβολική οξέωση και 1 ασθενής αναπνευστική οξέωση.



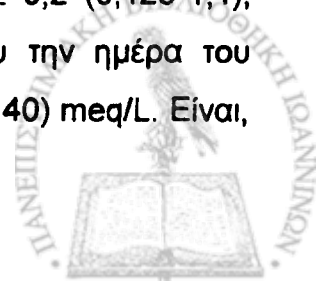
Αναμενόμενη διόρθωση – ρυθμός μεταβολής

Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη και τη δεύτερη ημέρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν $0,39 \pm 0,22$ (0,06-1,7) και $0,38 \pm 0,23$ (0,125-1,1), αντίστοιχα. Οι δύο μεγαλύτερες τιμές του ρυθμού αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (1,7 και 1,1 meq/L/h, αντίστοιχα) αφορούν ασθενείς με ψυχογενή πολυδιψία. Εάν εξαιρεθούν αυτές οι τιμές ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη και τη δεύτερη ημέρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν $0,37 \pm 0,15$ (0,06-0,77) και $0,32 \pm 0,14$ (0,125-0,66), αντίστοιχα

Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση που διατυπώθηκε από τους H.Adrogue και N.Madias συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της ενδοφλέβιας χορήγησης διαλυμάτων ήταν $127 \pm 6,6$ meq/L, ενώ η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου ήταν $129,92 \pm 6,55$ meq/L ($p=0.0052$). Το δεύτερο 24ωρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης η αναμενόμενη συγκέντρωση του νατρίου ήταν $129,46 \pm 5,23$ meq/L και η επιτευχθείσα $134,06 \pm 5,05$ meq/L ($p=0.00057$).

Έκβαση

Δέκα (5 άνδρες και 5 γυναίκες) από τους 158 ασθενείς πέθαναν (θνητότητα 6,3%). Η ηλικία των ασθενών και η συγκέντρωση του νατρίου όταν εισήχθησαν στο νοσοκομείο ήταν $68 \pm 14,3$ (40-85) έτη και $129,3 \pm 2,4$ (125-132) meq/L, αντίστοιχα, ενώ για τα μη θανατηφόρα περιστατικά ήταν $70,5 \pm 14,1$ (30-95) έτη και $125,45 \pm 7,2$ (103-134) meq/L, αντίστοιχα ($p=NS$). Επομένως, οι ασθενείς που πέθαναν δεν ήταν μεγαλύτερης ηλικίας ούτε η συγκέντρωση του νατρίου στην εισαγωγή τους ήταν μικρότερη σε σύγκριση με τα υπόλοιπα περιστατικά. Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη και τη δεύτερη ημέρα της αντιμετώπισης για τους ασθενείς που πέθαναν ήταν $0,26 \pm 0,16$ (0,08-0,5) και $0,28 \pm 0,09$ (0,2-0,41), αντίστοιχα (δηλαδή, σε καμία περίπτωση δεν ξεπερνούσε το 0,5 meq/L/h). Επιπρόσθετα, οι τιμές αυτές δεν διέφεραν από τις αντίστοιχες των περιστατικών με ευνοϊκή έκβαση { $0,4 \pm 0,2$ (0,06-1,7) και $0,41 \pm 0,2$ (0,125-1,1), αντίστοιχα, ($p=NS$)}. Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου την ημέρα του θανάτου για τα 10 θανατηφόρα περιστατικά ήταν $133,5 \pm 4,17$ (128-140) meq/L. Είναι,



επομένως, πολύ πιθανό ότι οι θάνατοι οφείλονται στα βαριά υποκείμενα νοσήματα και όχι στην υπονατριαιμία ή στη διόρθωση της. Αναλυτικότερα, στην υποομάδα του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης της ADH παρατηρήθηκαν 3 θάνατοι ασθενών που είχαν διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος από Non Hodgkin λέμφωμα, πνευμονία σε έδαφος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και τελικού σταδίου νόσο ατροφίας πολλαπλών συστημάτων με διαταραχές της θερμορύθμισης, αντίστοιχα. Οι δύο ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου που πέθαναν εμφάνισαν σηπτική καταπληξία. Τρεις θάνατοι παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους δεν ανιχνεύθηκε το αίτιο της υπονατριαιμίας παρά τον ενδελεχή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. Σε μία περίπτωση η ασθενής προσκομίσθηκε σε κωματώδη κατάσταση εξαιτίας αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στη δεύτερη περίπτωση ο ασθενής εισήχθη εξαιτίας επιδείνωσης ασκίτικης συλλογής (νεοπλασματικής αιτιολογίας), ενώ ο τρίτος ασθενής εμφάνισε λοίμωξη του ουροποιητικού (σε έδαφος υποκείμενης νεοπλασίας προστάτη). Τέλος, απεβίωσε ένας ασθενής με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια (μετά από πολυήμερη νοσηλεία για εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας) και ένας ασθενής με βαριά ηπατική κίρρωση, ο οποίος εμφάνισε οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά

Σαράντα ασθενείς εμφάνισαν υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά. Από αυτούς οι 13 ήταν άνδρες και οι 27 γυναίκες (σχέση Γ:Α=2:1). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $76,8 \pm 9,37$ (51-95) έτη. Μόνο 2 ασθενείς είχαν ηλικία μικρότερη των 65 ετών. Η μέση ηλικία των ανδρών ήταν $80,92 \pm 9,46$ έτη και των γυναικών $74,9 \pm 8,85$ έτη. Δώδεκα ασθενείς (30%) έπαιρναν υδροχλωροθειαζίδη, ένδεκα (27,5%) τον έτοιμο συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης/αμιλορίδης, έξι (15%) ινδαπαμίδη, πέντε (12,5%) χλωροθαλιδόνη, ενώ έξι ασθενείς (15%) έπαιρναν συνδυασμούς δύο ή τριών διουρητικών φαρμάκων.

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 19

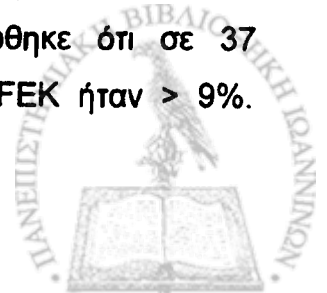


Πίνακας 19. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατρίαμια από θειαζιδικά διουρητικά

Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Εύρος τιμών
<u>ΟΡΟΣ</u>		
Νάτριο (meq/L)	121.72 ± 7.56	103-133
Ουρία (mg/dl)	50,32 ± 40.36	14-189
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.09 ± 0.47	0.5-3.1
Κάλιο (meq/L)	3.88 ± 0.78	2.2-6,25
Χλώριο (meq/L)	85 ± 9.4	60-100
Ασβέστιο (mg/dl)	9.3 ± 0.8	8.3-11.9
Φωσφόρος (mg/dl)	3 ± 0.64	1.7-4.3
Μαγνήσιο(meq/L)	1.35 ± 0.26	0.6-1.8
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5.5 ± 2.77	1,4-11.2
Λευκώματα(gr/dl)	7.4± 1.1	5.3-10.1
Αλβουμίνη(gr/dl)	4±0.7	2.2-5.1
Posm(mosmol/Kg)	259±18.2	233-275
Ure/Cre	43.17 ± 21	22-117
Us+p/Ss+p	0.74 ± 0.3	0.19-1.5
<u>ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ</u>		
PH	7.47 ± 0.04	7.39-7.55
HCO ₃ ⁻	26,16 ± 4,19	19,7-36
PCO ₂	35 ± 4.72	25.8-44
<u>ΟΥΡΑ</u>		
Uosm(mosmol/Kg)	477.5±142	234-776
Ειδικό βάρος	1014.6 ± 8.2	1001-1030
UNa	58.1 ± 34.8	10-167
FENa(%)	1.37 ± 1.04	0.09-4.6
FEK(%)	23.4 ± 12.7	4.1-55.6
FECa(%)	1.46 ± 1.14	0.3-5.9
FEPO ₄ (%)	33.35 ± 15.16	1-74.5
FEMg(%)	7.19 ± 5.06	0.39-20.3
FECI(%)	2.62 ± 2.27	0.11-8.2
FEU.A(%)	12.4 ± 7,1	2.3-30.8
FEUre(%)	70.72 ± 36.6	12.5-155.5

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σε όλες τις βιοχημικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν.

Όπως είναι γνωστό τα διουρητικά προκαλούν νατριούρηση. Πράγματι, νάτριο ούρων (UNa) > 40 meq/L εμφάνισαν είκοσι έξι (26) ασθενείς (65%), ενώ είκοσι τρεις (23) ασθενείς (57,5%) εμφάνισαν FENa > 1%. Ωστόσο, UNa < 20 meq/L εμφάνισαν επτά (7) ασθενείς (17,5%), ενώ σε 9 ασθενείς (22,5%) η FENa ήταν < 0,5%. Τα διουρητικά προκαλούν επίσης καλιούρηση. Πράγματι, διαπιστώθηκε ότι σε 37 υπονατρίαμικούς ασθενείς από θειαζιδικά διουρητικά (92,5%) η FEK ήταν > 9%.

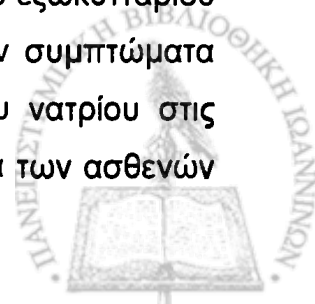


Επιπρόσθετα, σε 19 ασθενείς (47,5%) παρατηρήθηκε FEK > 20%, ενώ 26 ασθενείς (65%) είχαν FEK > 17%. Φωσφατουρία (FEPO₄ > 20%) εμφάνισαν 33 ασθενείς (82,5%). Είκοσι τέσσερις ασθενείς (60%) είχαν FEU.A > 10%. Μαγνησιουρία (FEMg > 4%) εμφάνισαν 28 ασθενείς (70%). Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι τα διουρητικά μπορεί να προκαλέσουν υπονατριαιμία διαμέσου συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Πράγματι, σε 18 ασθενείς (45%) η σχέση Ure/Cre ήταν > 40/1, ενώ κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σχέση Ure/Cre < 20/1. Ωστόσο, 25 ασθενείς (62,5%) είχαν αυξημένη κλασματική απέκκριση ουρίας (FEUre > 55%) που θεωρείται ότι είναι δείκτης έκπτωσης του εξωκυττάριου όγκου. Τέλος, επτά ασθενείς (17,5%) εμφάνισαν Us+p/Ss+p > 1. Συνοπτικά τα ευρήματα αυτά φαίνονται στον πίνακα 20

Πίνακας 20 Εργαστηριακοί δείκτες σε ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά

Παράμετρος	Ασθενείς	ποσοστό(%)
UNa < 20 meq/L	7	17,5
UNa > 40 meq/L	26	65
FENa(%) < 0,5	9	22,5
FENa(%) > 0,5	31	77,5
FENa(%) > 1	23	57,5
FEK(%) > 20	19	47,5
FEK(%) > 17	26	65
FEK(%) > 9	37	92,5
FEPO ₄ (%) > 20	33	82,5
FEMg(%) > 4	28	70
FEU.A(%) > 10	24	60
FEUre(%) > 55	25	62,5
Ure/Cre > 40/1	18	45
Ure/Cre < 20/1	0	0
Cre > 1.4 mg/dl	6	15
Us+p/Ss+p > 1	7	17,5

Σε τριάντα τρεις (33) ασθενείς (ποσοστό 82,5%) τα διουρητικά χορηγούνταν σε μακροχρόνια βάση (>1 μήνα). Είκοσι επτά (27) από αυτούς τους ασθενείς (81,8%) ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί, ενώ οι υπόλοιποι έξι (6) εμφάνισαν κλινικά σημεία υποογκαιμίας. Είκοσι οκτώ (28) ασθενείς (84,8%) ήταν ασυμπτωματικοί. Τρεις (3) ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα που συσχετιζόνταν με τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου (κόπωση και αδυναμία), ενώ μόνο δύο (2) ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα που μπορεί να αποδοθούν στην υπονατριαιμία (η συγκέντρωση του νατρίου στις περιπτώσεις αυτές ήταν 103 και 108 meq/L, αντίστοιχα). Η πλειοψηφία των ασθενών



με μακροχρόνια χορήγηση διουρητικών ανέφερε αυξημένη πρόσληψη ύδατος το αμέσως προηγούμενο διάστημα πριν από την εμφάνιση της υπονατριαιμίας. Η αυξημένη πρόσληψη νερού στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν αποτέλεσμα της σύστασης των θεραπόντων ιατρών που σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας διαπίστωσαν προνεφρική αζωθαιμία. Επτά (7) ασθενείς (17,5%) ανέφεραν πρόσφατη έναρξη της χορήγησης του διουρητικού (< 1 μήνα). Όλοι αυτοί οι ασθενείς ήταν κλινικά αιμοδυναμικά σταθεροί. Μόνο ένας (1) ασθενείς ήταν ασυμπτωματικός, ενώ οι υπόλοιποι έξι (6) είχαν συμπτώματα που οφείλονταν στη μείωση των επιπέδων του νατρίου.

Στον πίνακα 21 φαίνονται τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, καθώς και η σύγκριση αυτών των παραμέτρων στις υποομάδες των ασθενών με πρόσφατη και μακροχρόνια χορήγηση διουρητικών.

Πίνακας 21: Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχέση με τη διάρκεια χορήγησης των διουρητικών

	πρόσφατη έναρξη χορήγησης (n=7)	μακροχρόνια χορήγηση (n=33)	p-value
Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
Ηλικία	76,7±9,7	76±9,4	NS
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	114±2.8	123,3±7,2	p=0.019
Ουρία (mg/dl)	31±9.9	54±43	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.88±0.2	1.1±0.5	NS
Κάλιο (meq/L)	3.5±0.7	3.9±0.8	NS
Φωσφόρος (mg/dl)	2.8±0.6	2.9±0.5	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.4±0.2	1.34±0.3	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	3.6±2	5.9±2.7	p=0.045
Ure/Cre	34.6±6,3	44.9±23.1	NS
PH	7.48±0.03	7.46±0.47	NS
ΟΥΡΑ			
E.B	1015±5	1014.5±8.6	NS
FENa(%)	1.98±1.5	1.24±0.9	NS
FEK(%)	28±15.5	22±11	NS
FEPO ₄ (%)	35.7±4.8	32.9±15.5	NS
FEMg(%)	5.3±3.2	7.1±5.2	NS
FEU.A(%)	16.4±10	12.4±6.2	NS
FEUre(%)	72.9±29,5	69.9±36.1	NS
Us+p/Ss+p	0.79±0.3	0.73±0.3	NS



Όπως φαίνεται στον πίνακα 21 οι ασθενείς με πρόσφατη έναρξη χορήγησης διουρητικών είχαν χαμηλότερες τιμές νατρίου και ουρικού οξέος στον ορό σε σύγκριση με τους ασθενείς που εμφάνισαν υπονατριαιμία, ενώ έπαιρναν σε μακροχρόνια βάση διουρητικά. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι σε περιπτώσεις οξείας υπονατριαιμίας μετά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών παρατηρείται σύνδρομο που μοιάζει με το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH.

Συνυπάρχουσες διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας

Είκοσι τρεις ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά (ποσοστό 57,5%) εμφάνισαν τουλάχιστον μία ηλεκτρολυτική διαταραχή. Συγκεκριμένα, 12 ασθενείς εμφάνισαν **υποκαλιαιμία** (ποσοστό 30%, εύρος τιμών 2.2-3.4 meq/L). Ένδεκα ασθενείς (91,6%) είχαν FEK(%) >9%. Έξι ασθενείς με υποκαλιαιμία (50%) εμφάνισαν ταυτόχρονα και υπομαγνησισαιμία. Δώδεκα ασθενείς εμφάνισαν **υπομαγνησισαιμία** (ποσοστό 30%, εύρος τιμών 0.6-1.23 meq/L). Ένδεκα από τους ασθενείς με υπομαγνησισαιμία είχαν FEMg(%) > 4. **Υποφωσφαταιμία** εμφάνισαν 5 ασθενείς (12,5%) που επιπρόσθετα είχαν FEPO₄(%) > 20.

Σε αυτούς τους ασθενείς εκτός από τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών συχνές ήταν και οι διαταραχές της ομοιοστασίας του ουρικού οξέος. Πράγματι, **υποουριχαιμία** (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό <4 mg/dl) εμφάνισαν 14 ασθενείς (35%, εύρος τιμών 1,4-3,9 mg/dl). Δέκα τρεις ασθενείς (92,8%) είχαν FEU.A(%) > 10. Δέκα πέντε ασθενείς (37,5%) είχαν **υπερουριχαιμία** (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >6 mg/dl στις γυναίκες και >7 mg/dl στους άνδρες), ενώ συγκέντρωση ουρικού οξέος >5 mg/dl εμφάνισαν 22 ασθενείς (55%). Αξίζει να αναφερθεί ότι όλοι οι ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά είχαν τουλάχιστον μία επιπρόσθετη διαταραχή των ηλεκτρολυτών ή των επιπέδων του ουρικού οξέος.

Τέλος, 27 ασθενείς (67,5%) είχαν pH > 7.45. Από αυτούς, οι οκτώ είχαν μεταβολική αλκάλωση, οι τρεις αναπνευστική αλκάλωση και οι υπόλοιποι δέκα έξι



μεικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (μεταβολική και αναπνευστική αλκάλωση).

Η προσεκτική ανάλυση των κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων δείχνει ότι η υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να οφείλεται σε συστολή του εξωκυττάριου όγκου ή να συσχετίζεται με το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό αποτελούν ένα πολύτιμο δείκτη για τη διάκριση αυτών των δύο υποομάδων, αφού επίπεδα ουρικού οξέος < 4 mg/dl ανευρίσκονται κατά κανόνα στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH, ενώ επίπεδα ουρικού οξέος >5 mg/dl σε ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Στον πίνακα 22 φαίνονται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά και η σύγκριση αυτών των παραμέτρων στους υπονατριαιμικούς ασθενείς από θειαζιδικά διουρητικά που εμφάνισαν ταυτόχρονα συγκέντρωση του ουρικού οξέος (U.A) στον ορό <4 mg/dl και >5 mg/dl, αντίστοιχα.

Πίνακας 22: Βιοχημικά χαρακτηριστικά υπονατριαιμικών ασθενών από θειαζιδικά διουρητικά με συγκέντρωση ουρικού οξέος (U.A) στον ορό <4 mg/dl και >5 mg/dl

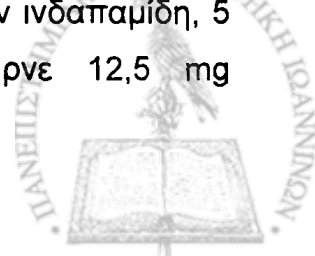
Παράμετρος	Ουρικό οξύ		p-value
	<4 mg/dl (n=14)	>5 mg/d (n=23)	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<u>ΟΡΟΣ</u>			
Νάτριο(meq/L)	115.5±6.8	125.5±5,5	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	28.4±8.6	68.2±47.2	p=0.005
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.82±0.15	1.27±0.5	p=0.003
Κάλιο (meq/L)	3.34±0.6	4.24±0.7	p=0.000
Φωσφόρος (mg/dl)	2.6±0.6	3.269±0.5	p=0.012
Μαγνήσιο(meq/L)	1.34±0.2	1.4±0.25	NS
Χλώριο (meq/L)	78.6±9.4	89.6±7.2	p=0.001
Ασβέστιο (mg/dl)	9±0.58	9.37±0.9	NS
Ure/Cre	34.1±7,3	51.6±25.5	p=0.017
<u>ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ</u>			
PH	7.49±0.03	7.45±0.42	p=0.016
HCO ₃ ⁻	26,7 ± 4,4	25,3 ± 4,1	p=0.41
PCO ₂	33.5 ± 5.5	35.6 ± 4	p=0.245
<u>ΟΥΡΑ</u>			
E.B	1010.7±4.9	1018.8±9.6	p=0.032
FENa(%)	1.23±0.9	1.37±1.1	NS
FEK(%)	22±13.7	23±11.9	NS
FEPO ₄ (%)	32.9±11.5	35.7±14.9	NS
FEMg(%)	5.1±3.8	7.3±5.1	NS



FECa(%)	1.25±0.8	1.4±1.2	NS
FECI(%)	1.9±1.4	2.8±2.5	NS
FEU.A(%)	19.6±7.3	9.4±4.6	p=0.000
FEUre(%)	77.5±32.6	66.2±38	NS
Us+p/Ss+p	0.79±0.26	0.7±0.3	NS

Ο πίνακας 22 επιβεβαιώνει τη σημασία του προσδιορισμού του ουρικού οξέος στην ανίχνευση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση της υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά. Οι ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό <4 mg/dl είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, φωσφόρου και σχέσης ουρίας προς κρεατινίνη στον ορό, ενώ είχαν υψηλότερα επίπεδα κλασματικής απέκκρισης ουρικού οξέος. Φαίνεται δηλαδή ότι οι ασθενείς με ουρικό οξύ <4 mg/dl εμφανίζουν εικόνα που μοιάζει με το SIADH, ενώ οι ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος >5 mg/dl εμφανίζουν συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με δύναμη έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου είχαν χαμηλότερα επίπεδα νατρίου και χλωρίου σε σύγκριση με τους ασθενείς που εμφάνισαν υποογκαιμία. Οι ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό >5 mg/dl είχαν υψηλότερα επίπεδα καλίου. Από αυτούς τους 23 ασθενείς, οι 12 έπαιρναν και καλιοσυντηρητικό διουρητικό, ενώ στην υποομάδα των ασθενών με χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό μόνο ένας ασθενής έπαιρνε αμιλορίδη. Ωστόσο, μεταξύ των δύο υποομάδων δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις κλασματικές απεκκρίσεις του καλίου, ενώ δεν αναφέρθηκαν γαστρεντερικές απώλειες υγρών. Είναι, επομένως, πιθανό ότι τα χαμηλότερα επίπεδα καλίου στους ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος <4 mg/dl οφείλονται σε είσοδο του καλίου στα κύτταρα. Η παρατηρούμενη διαφορά του αρτηριακού pH μεταξύ των δύο υποομάδων (7.49±0.03 vs 7.45±0.42, p=0.016) πιθανά συμβάλει σε αυτή την παθοφυσιολογική διαδικασία.

Από τους 40 ασθενείς που εμφάνισαν υπονατριαιμία από διουρητικά, οι 13 ασθενείς έπαιρναν συνδυασμό διουρητικών στον οποίο συμπεριλαμβάνονταν και καλιοσυντηρητικό διουρητικό (11 ασθενείς έπαιρναν 50 mg υδροχλωροθειαζίδης και 5 mg αμιλορίδης, ένας ασθενής έπαιρνε 75 mg υδροχλωροθειαζίδης και 5 mg αμιλορίδης, ενώ ένας ασθενής έπαιρνε 50 mg υδροχλωροθειαζίδης, 5 mg αμιλορίδης και 25 mg σπειροβολακτόνης). Οι υπόλοιποι 27 ασθενείς έπαιρναν μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά (8 ασθενείς έπαιρναν 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, 4 ασθενείς έπαιρναν 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης, 6 ασθενείς έπαιρναν ινδαπαμίδη, 5 ασθενείς έπαιρναν 50 mg χλωροθαλιδόνης, 1 ασθενής έπαιρνε 12,5 mg



υδροχλωροθειαζίδης και 50 mg χλωροθαλιδόνης, ενώ 3 ασθενείς έπαιρναν 25 mg υδροχλωροθειαζίδης και 40 mg φουροσεμίδης). Είναι εμφανές ότι η υποομάδα των ασθενών στην οποία χορηγούνταν καλιοσυντηρητικά διουρητικά έπαιρνε υψηλότερη δόση υδροχλωροθειαζίδης. Αυτό επισημαίνεται από τα υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό (7.1 ± 2.2 mg/dl vs 4.79 ± 2.73 mg/dl, $p=0.014$) και από τα χαμηλότερα επίπεδα κλασματικής απέκκρισης ουρικού οξέος (9.3 ± 5.5 % vs 14.7 ± 7.48 %, $p=0.05$) που εμφάνισαν αυτοί οι ασθενείς. Αντίθετα δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα του νατρίου (124.69 ± 5.58 meq/L vs 120.29 ± 8 meq/L, $p=0.08$), του ασβεστίου (9.3 ± 1.06 mg/dl vs 9.2 ± 0.65 mg/dl, $p=0.7$), του φωσφόρου (3.19 ± 0.6 mg/dl vs 2.9 ± 0.6 mg/dl, $p=0.22$), του μαγνησίου (1.41 ± 0.24 meq/L vs 1.32 ± 0.27 meq/L, $p=0.35$), της ουρίας (61 ± 40.8 mg/dl vs 45.1 ± 39.8 mg/dl, $p=0.24$), της κρεατινίνης (1.27 ± 0.57 mg/dl vs 1 ± 0.4 mg/dl, $p=0.08$), του λόγου ουρίας προς κρεατινίνη (47.5 ± 29 vs 41.08 ± 17 , $p=0.38$), καθώς και του λόγου του αθροίσματος της συγκέντρωσης του νατρίου και του καλίου στο πλάσμα και στα ούρα (U_{s+p}/S_{s+p}) (0.71 ± 0.02 vs 0.7 ± 0.01 , $p=0.97$) μεταξύ των ασθενών που έπαιρναν και των ασθενών που δεν έπαιρναν καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Όπως αναμένονταν οι ασθενείς που έπαιρναν καλιοσυντηρητικά διουρητικά είχαν υψηλότερα επίπεδα καλίου (4.34 ± 0.82 meq/L vs 3.66 ± 0.67 meq/L, $p=0.008$), ενώ η κλασματική απέκκριση του καλίου ήταν χαμηλότερη (19.58 ± 10.6 % vs 24.63 ± 12.8 %, $p=0.26$). Ωστόσο, το 82% των ασθενών (11/13) που έπαιρνε και καλιοσυντηρητικά διουρητικά εξακολουθούσε να εμφανίζει καλιουρία (FEK > 9%).

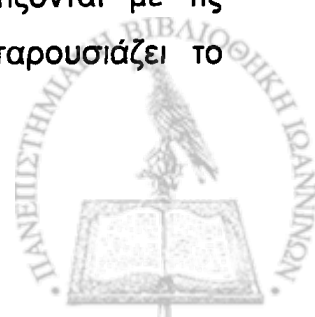
Στον πίνακα 23 συγκρίνονται τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά με τα αντίστοιχα των υπόλοιπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (πλην διουρητικών).



Πίνακας 23: Σύγκριση των κλινικοεργαστηριακών χαρακτηριστικών των ασθενών με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά με τα αντίστοιχα των υπολοίπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (πλην διουρητικών).

Παράμετρος	Εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία		p-value
	Διουρητικά (+)	Διουρητικά (-)	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
Ηλικία	76,8±9,3	68±14,7	p=0.000
ΠΛΑΣΜΑ			
Νάτριο(meq/L)	121.7±7.5	127±6,38	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	50.3±40.3	56±48.2	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.09±0.47	1.1±0.66	NS
Κάλιο (meq/L)	3.88±0.78	4.4±0.77	p=0.000
Χλώριο(meq/L)	85±9.4	92.8±7.1	p=0.000
Ασβέστιο(mg/dl)	9.3±0.8	8.49±0.76	p=0.000
Φωσφόρος (mg/dl)	3±0.64	3.25±0.9	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.35±0.26	1.52±0.24	p=0.001
Ουρικό οξύ(mg/dl)	5.5±2.7	5±2.85	NS
Ure/Cre	43.2±21	45.2±25.2	NS
PH	7.47±0.04	7.45±0.05	NS
ΟΥΡΑ			
E.B	1014.6±8.2	1017.5±6.2	p=0.046
FENa(%)	1.37±1.04	0.7±1	p=0.001
FEK(%)	23.4±12.7	16.5±13.7	p=0.013
FECa(%)	1.46±1.14	1.46±1.5	NS
FECI(%)	2.6±2.2	0.97±0.9	p=0.000
FEPO ₄ (%)	33.3±15.1	27.5±15.2	NS
FEMg(%)	7.2±5	5.7±5.9	NS
FEU.A(%)	12.4±7.1	16.3±10.6	NS
FEUre(%)	70.7±36,6	61.1±33.5	NS
Us+p/Ss+p	0.74±0.3	0.56±0.3	p=0.011

Όπως φαίνεται στον πίνακα 23 οι ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν χαμηλότερα επίπεδα καλίου, χλωρίου και μαγνησίου στον ορό. Επιπρόσθετα, είχαν υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου και μεγαλύτερες κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου, καλίου και χλωρίου σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με υπονατριαιμία. Τέλος, μεγαλύτερος ήταν ο λόγος του αθροίσματος της συγκέντρωσης του νατρίου και του καλίου στον ορό και στα ούρα (Us+p/Ss+p). Αυτές οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων συσχετίζονται με τις μεταβολικές επιδράσεις των διουρητικών. Ενδιαφέρον, ωστόσο, παρουσιάζει το



εύρημα ότι οι ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά είχαν χαμηλότερα επίπεδα νατρίου.

Αντιμετώπιση

Σε είκοσι (20) ασθενείς (50%) για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός \pm KCl με σκοπό τη διόρθωση της συνυπάρχουσας υποογκαιμίας ή/και υποκαλιαιμίας. Σε πέντε (5) ασθενείς με υποκαλιαιμία χορηγήθηκε KCl per os. Σε 13 ασθενείς που ανέφεραν αυξημένη πρόσληψη υγρών συστήθηκε μείωση της πρόσληψης υγρών per os. Τέλος, σε δύο ασθενείς με συμπτωματική υπονατριαιμία χορηγήθηκε υπέρτονο διάλυμα NaCl (2N και 3N, αντίστοιχα).

Αναμενόμενη διόρθωση – ρυθμός μεταβολής

Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη και τη δεύτερη ημέρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν $0,39 \pm 0,16$ (0,1-0,77) και $0,37 \pm 0,24$, αντίστοιχα. Την πρώτη ημέρα της θεραπείας σε τρία περιστατικά ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του νατρίου ήταν μεγαλύτερος από 0,5 meq/L/h.

Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της θεραπείας ήταν $124,1 \pm 6,06$ meq/L, ενώ η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου ήταν $127,37 \pm 6,14$ meq/L ($p=0.045$). Το δεύτερο 24ωρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης η αναμενόμενη συγκέντρωση του νατρίου ήταν $129,3 \pm 4,96$ meq/L και η επιτευχθείσα $133,18 \pm 5,3$ meq/L ($p=0.041$).

Έκβαση

Όλοι οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εξήλθαν από το νοσοκομείο χωρίς νευρολογικά συμπτώματα ή ευρήματα.



Υπονατριαιμία εξαιτίας του συνδρόμου της απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH)

Τριάντα έξι ασθενείς (18 άνδρες και 18 γυναίκες), σε σύνολο 158 ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία, εμφάνισαν υπονατριαιμία από SIADH (ποσοστό 22.7%). Η μέση ηλικία ήταν: $70,7 \pm 11,5$ (47-92) έτη, ενώ 12 ασθενείς (33.3%) είχαν ηλικία μικρότερη των 65 ετών. Η μέση ηλικία των ανδρών ήταν $67,8 \pm 8,9$ έτη και των γυναικών $73,6 \pm 13,4$ έτη. Όλοι οι ασθενείς ήταν κλινικά αιμοδυναμικά σταθεροί. Είκοσι εννέα (29) ασθενείς (80,5%) ήταν ασυμπτωματικοί, ενώ οι υπόλοιποι επτά ασθενείς (19,5%) είχαν συμπτώματα που συσχετιζόνταν με τη μείωση των επιπέδων του νατρίου.

Αιτιολογία

Οι μισοί περίπου ασθενείς με SIADH είχαν νεοπλασία (19 ασθενείς/52,7%). Το νεόπλασμα του πνεύμονα ήταν η πιο συχνή εντόπιση (7 ασθενείς). Μικροκυτταρικό νεόπλασμα πνεύμονα είχαν 4 ασθενείς (ποσοστό 21% στην ομάδα των ασθενών με νεοπλασία). Έξι (6) ασθενείς (16,6%) εμφάνισαν νευροψυχιατρική νόσο: λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ), πολλαπλή σκλήρυνση, διήθηση του Κ.Ν.Σ από λέμφωμα, σύνδρομο ατροφίας πολλαπλών οργάνων, αγγειίτιδα του Κ.Ν.Σ στα πλαίσια συστηματικού ερυθρηματώδη λύκου και ψύχωση. Τρεις (3) ασθενείς είχαν λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ενώ ένας ασθενής είχε λοίμωξη από τον ιό HIV. Τέλος, η αιτιολογία του συνδρόμου δεν βρέθηκε σε 4 ασθενείς (11%).

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 24

Πίνακας 24. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από SIADH

Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Εύρος τιμών
<u>ΟΡΟΣ</u>		
Νάτριο (meq/L)	$126,6 \pm 6,4$	112-134
Ουρία (mg/dl)	$25,6 \pm 12,78$	8-81
Κρεατινίνη (mg/dl)	$0,8 \pm 0,13$	0,6-1,3
Κάλιο (meq/L)	$4,25 \pm 0,63$	3,2-6
Χλώριο (meq/L)	$91 \pm 7,5$	76-102
Ασβέστιο (mg/dl)	$8,5 \pm 0,58$	7,8-9,7
Φωσφόρος (mg/dl)	$2,86 \pm 0,62$	1,7-4,5
Μαγνήσιο (meq/L)	$1,5 \pm 0,23$	0,9-2
Ουρικό οξύ (mg/dl)	$3,02 \pm 1,15$	1-6,1
Λευκώματα (g/dl)	$7 \pm 0,9$	5-8,7
Αλβουμίνη (g/dl)	$3,5 \pm 0,65$	2,3-5



Posm(mosmol/Kg)	260,2±17.3	221-283
Ure/Cre	31.14 ± 11.5	12.5-62.3
<u>ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ</u>		
PH	7.46 ± 0.04	7.4-7.57
HCO ₃ ⁻	24,8 ± 4,05	18-34
PCO ₂	34 ± 5	26-43
<u>ΟΥΡΑ</u>		
Uosm(mosmol/Kg)	498.5±144	295-627
Ειδικό βάρος	1014.8 ± 4.4	1005-1025
UNa	59.2 ± 43.4	9-195
FENa(%)	0.82 ± 0.64	0.04-2.3
FEK(%)	12.9 ± 9.4	1.1-44.7
FECa(%)	1.7 ± 1.48	0.14-6
FEPO ₄ (%)	23.48 ± 13.8	2.4-50.4
FEMg(%)	4.25 ± 3.76	0.5-17.8
FECI(%)	1.46 ± 0.9	0.16-3
FEU.A(%)	20.8 ± 10,7	4.76-45
FEUre(%)	80.9 ± 30.65	31.5-159
Us+p/Ss+p	0.7 ± 0.38	0.08-1.6

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σε όλες τις βιοχημικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν.

Όπως είναι γνωστό το SIADH χαρακτηρίζεται από υψηλό νάτριο ούρων. Πράγματι, είκοσι δύο (22) ασθενείς (61,2%) είχαν νάτριο ούρων (UNa) > 40 meq/L, είκοσι τρεις (23) ασθενείς (63,8%) είχαν FENa > 0.5%, ενώ σε 13 ασθενείς (36,1%) η FENa ήταν > 1%. Ωστόσο, επτά (7) ασθενείς (19,4%) είχαν UNa < 20 meq/L. Είναι επίσης γνωστό ότι το SIADH προκαλεί υποουριχαιμία και υποφωσφαταιμία πιθανά εξαιτίας της αύξησης της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος και του φωσφόρου που μπορούν να αποδοθούν τουλάχιστον εν μέρει στην έκπτωση του εξωκυττάριου όγκου. Έτσι, φωσφατουρία (FEPO₄ > 20%) εμφάνισαν 16 ασθενείς (45%), ενώ σε 33 ασθενείς (91%) η FEU.A ήταν > 10%. Επιπρόσθετα, υποουριχαιμία εμφάνισαν 31 ασθενείς (86%). Το εύρος τιμών ήταν: 1-3,9 mg/dl. Η FEU.A(%) ήταν 22,3 ± 10,1 (9-45). Οι 30/31 ασθενείς (96,7%) είχαν FEU.A(%) > 10. Τριάντα ένα ασθενείς (86,1%) είχαν FEUre > 55%, ενώ σε κανένα ασθενή (0%) η Cre δεν ήταν > 1,4 mg/dl. Ωστόσο, σε 6 ασθενείς (16,6%) η σχέση Ure/Cre ήταν > 40/1. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι 6 ασθενείς (16,6%) είχαν FEK > 20%, 17 ασθενείς (47,3%) είχαν FEK > 10%, 11 ασθενείς (30,5%) είχαν FEMg > 4%, ενώ δέκα(10) ασθενείς (27,7%) εμφάνισαν Us+p/Ss+p > 1. Συνοπτικά τα ευρήματα αυτά φαίνονται στον πίνακα 25.



Πίνακας 25. Εργαστηριακοί δείκτες σε ασθενείς με υπονατρίαμια από SIADH

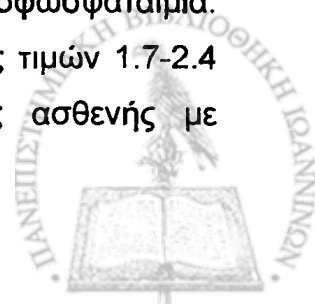
Παράμετρος	ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ(%)
UNa < 20 meq/L	7	19.4
20 > UNa < 40 meq/L	7	19.4
UNa > 40 meq/L	22	61.1
FENa(%) <0,5	13	36.1
FENa(%) >0,5	23	63.8
FENa(%) >1	12	33.3
FEK(%) >20	6	17.6
FEK(%) >17	8	23.5
FEK(%) >10	17	47.3
FEPO ₄ (%) >20	16	45
FEMg(%) >4	11	30.5
FEU.A(%) >10	33	91
FEUre(%) >55	31	86.1
Ure/Cre >40/1	6	16.6
Ure/Cre <40/1	30	83.4
Ure/Cre <30/1	25	69.4
Ure/Cre <20/1	5	13.9
Cre >1.4 mg/dl	0	0
Us+p/Ss+p >1	10	27.7

Αξίζει να αναφερθεί ότι το 53% των ασθενών εμφάνισε ταυτόχρονα FENa(%) >0,5, FEUre(%) >55 και FEU.A(%) >10. Επιπρόσθετα, FENa(%) >0,5 και FEUre(%) >55 εμφάνισε το 61,76%, FENa(%) >0,5 και FEU.A(%) >10 εμφάνισε το 63,8%, ενώ FEUre(%) >55 και FEU.A(%) >10 εμφάνισε το 85,3% των ασθενών με SIADH.

Πρέπει να επισημανθεί ότι οι 13 ασθενείς με SIADH και FENa(%) <0,5 είχαν χαμηλότερη κλασματική απέκκριση ουρίας σε σύγκριση με τους 23 ασθενείς με FENa(%) >0,5. Πράγματι, η FEUre(%) ήταν $67,1 \pm 22,2$ (31,5-109) και $89,6 \pm 31,7$ (52-159), αντίστοιχα ($\rho=0.032$).

Συνοπάρχουσες διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας

Δέκα τέσσερις ασθενείς με υπονατρίαμια εξαιτίας του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης της ADH εμφάνισαν μία τουλάχιστον ηλεκτρολυτική διαταραχή (ποσοστό 38,8%). Η πιο συχνή διαταραχή των ηλεκτρολυτών ήταν η υποφωσφαταιμία. Πράγματι, δώδεκα ασθενείς (33,4%) είχαν υποφωσφαταιμία (εύρος τιμών 1.7-2.4 mg/dl). Οκτώ ασθενείς (66,6%) είχαν FEPO₄(%) > 20. Ο ένας ασθενής με



υποφωσφαταιμία ($\text{PO}_4 = 2,1 \text{ mg/dl}$) χωρίς φωσφατουρία είχε αναπνευστική αλκάλωση (εξαιτίας λοίμωξης). Οι υπόλοιποι τρεις ασθενείς είχαν οριακή υποφωσφαταιμία ($\text{PO}_4 = 2,4 \text{ mg/dl}$). Το αίτιο του SIADH σε δύο από αυτούς τους ασθενείς ήταν τελικού σταδίου νεοπλασία (μεταστατικό νεόπλασμα πνεύμονα), ενώ η τρίτη ασθενής έπασχε από πολλαπλή σκλήρυνση. Τρεις ασθενείς (8,3%) είχαν υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία. Ο ένας ασθενής ήταν αλκοολικός, ενώ ο δεύτερος είχε αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη. Τέλος, μία ασθενής με SIADH άγνωστης αιτιολογίας εμφάνισε πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές. Συγκεκριμένα, η ασθενής είχε υποουριχαιμία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υποφωσφαταιμία με ταυτόχρονη ουρικοζουρία, καλιουρία, μαγνησιουρία, φωσφατουρία και ασβεστιουρία. Υπασβεστιαίμια παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς (5,5%), ενώ δεν παρατηρήθηκε υπερασβεστιαίμια. Τέλος, μόνο δύο ασθενείς (8,3%) είχαν ήπια αναπνευστική αλκάλωση.

Στον πίνακα 26 φαίνεται η σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατρίαίμια από SIADH με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου.

Πίνακας 26 Σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατρίαίμια από SIADH με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου.

	SIADH (n=36)	Ομάδα Ελέγχου (n=153)	p-value
Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<u>ΟΡΟΣ</u>			
Νάτριο(meq/L)	126.62±6.14	141,3±1,9	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	25.6±12.78	32±8.2	p=0.000
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.81±0.13	0.9±0.14	p=0.000
Κάλιο (meq/L)	4.25±0.63	4.38±0.36	NS
Χλώριο(meq/L)	91±7.5	105±1.9	p=0.000
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.6	9.42±0.36	p=0.000
Φωσφόρος (mg/dl)	2.86±0.62	3.41±0.5	p=0.000
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.23	1.66±0.1	p=0.000
Ουρικό οξύ(mg/dl)	3.02±1.15	4.59±1.48	p=0.000
<u>ΟΥΡΑ</u>			
FENa(%)	0.82±0.64	0.73±0.49	NS
FEK(%)	12.8±9.4	11.8±6.4	NS
FE _{Ca} (%)	1.7±1.48	1.28±1.5	NS
FE _{PO₄} (%)	23.48±13.8	15.6±7.3	p=0.000



FEMg(%)	4.25±3.76	3.27±4	NS
FECI(%)	1.46±0.9	1.2±0.8	NS
FEU.A(%)	20.8±10.7	10.15±11.7	p=0.000

Όπως φαίνεται στον πίνακα 26 οι ασθενείς με υπονατριαιμία από SIADH σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, χλωρίου, ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου και ουρικού οξέος στον ορό, ενώ είχαν μεγαλύτερες κλασματικές απεκκρίσεις φωσφόρου και ουρικού οξέος.

Στον πίνακα 27 συγκρίνονται τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με υπονατριαιμία από SIADH με τα αντίστοιχα των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (εκτός από το SIADH)

Πίνακας 27: Σύγκριση κλινικοεργαστηριακών χαρακτηριστικών των ασθενών με υπονατριαιμία από SIADH με τα αντίστοιχα των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (εκτός από το SIADH)

Παράμετρος	Εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία		p-value
	SIADH (+)	SIADH (-)	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
Ηλικία	70,7±11,5	70±14,8	NS
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	126.6±6.4	125.3±7.2	NS
Ουρία (mg/dl)	25.6±12.7	63.2±49.1	p=0.000
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.8±0.13	1.23±0.67	p=0.000
Κάλιο (meq/L)	4.25±0.63	4.26±0.8	NS
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.6	8.74±0.9	NS
Φωσφόρος (mg/dl)	2.86±0.6	3.29±0.9	p=0.016
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.23	1.46±0.27	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	3.02±1.15	5.8±2.88	p=0.000
Ure/Cre	31.1±11.6	48.7±25.6	p=0.000
PH	7.46±0.04	7.46±0.27	NS
ΟΥΡΑ			
E.B	1014.8±4.4	1015.5±6.7	NS
FENa(%)	0.82±0.64	0.9±1.1	NS
FEK(%)	12.9±9.4	19.8±14.3	p=0.007
FECa(%)	1.7±1.4	1.37±1.5	NS
FEPO ₄ (%)	23.5±13.8	30.9±15.1	p=0.012
FEMg(%)	4.2±3.7	6.6±6.1	p=0.047
FEU.A(%)	20.8±10.7	13.7±9.2	p=0.000
FEUre(%)	80.9±30.6	57.2±33.1	p=0.000
Us+p/Ss+p	0.7±0.38	0.57±0.28	NS



Όπως φαίνεται στον πίνακα 27 οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από SIADH είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, φωσφόρου και ουρικού οξέος στον ορό, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα του λόγου ουρίας προς κρεατινίνη. Παράλληλα, οι ασθενείς με SIADH είχαν υψηλότερες κλασματικές απεκκρίσεις ουρίας και ουρικού οξέος και χαμηλότερες κλασματικές απεκκρίσεις καλίου, φωσφόρου και μαγνησίου.

Στον πίνακα 28 συγκρίνονται τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με υπονατριαιμία από SIADH με τα αντίστοιχα των ασθενών με υπονατριαιμία που οφείλεται στα θειαζιδικά διουρητικά.

Πίνακας 28: Σύγκριση κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με υπονατριαιμία από SIADH με τα αντίστοιχα των ασθενών με υπονατριαιμία που οφείλεται στα θειαζιδικά διουρητικά.

Παράμετρος	Εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία		p-value
	SIADH(n=36)	Διουρητικά(n=40)	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
Ηλικία	70,7±11,5	76,8±9,4	p=0.01
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	126.6±6.4	121.7±7,5	p=0.003
Ουρία (mg/dl)	25.6±12.7	50.3±40.3	p=0.000
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.8±0.13	1.09±0.47	p=0.000
Κάλιο (meq/L)	4.25±0.63	3.88±0.8	p=0.029
Χλώριο(meq/L)	91±7.5	85±9.4	p=0.008
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.6	9.3±0.8	p=0.000
Φωσφόρος (mg/dl)	2.86±0.6	3±0.64	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.23	1.35±0.26	p=0.008
Ουρικό οξύ(mg/dl)	3.02±1.15	5.5±2.77	p=0.000
Ure/Cre	31.1±11.6	43.2±21	p=0.004
PH	7.46±0.04	7.47±0.04	NS
ΟΥΡΑ			
FENa(%)	0.82±0.64	1.4±1	p=0.012
FEK(%)	12.9±9.4	23.4±12.7	p=0.000
FECa(%)	1.7±1.4	1.46±1.1	NS
FEPO ₄ (%)	23.5±13.8	33.3±15.1	p=0.011
FEMg(%)	4.2±3.7	7.2±5	p=0.026
FECI(%)	1.46±0.9	2.6±2.2	p=0.029
FEU.A(%)	20.8±10.7	12.4±7.1	p=0.001
FEUre(%)	80.9±30,6	70.7±36.6	NS
Us+p/Ss+p	0.7±0.38	0.74±0.3	NS



Όπως φαίνεται στον πίνακα 28 οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από SIADH ήταν μικρότερης ηλικίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που εμφάνισαν υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά. Επιπρόσθετα, είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, ασβεστίου και ουρικού οξέος, ενώ είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου, καλίου, χλωρίου και μαγνησίου στον ορό. Επίσης, αυτοί οι ασθενείς είχαν μικρότερες κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου, καλίου, φωσφόρου, μαγνησίου και χλωρίου, ενώ είχαν μεγαλύτερη κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος.

Ωστόσο, οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων περιορίζονται σημαντικά όταν η σύγκριση των ασθενών με SIADH πραγματοποιηθεί με τους ασθενείς που εμφάνισαν υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά και ταυτόχρονα είχαν επίπεδα ουρικού οξέος <4 mg/dl (πίνακας 29).

Πίνακας 29: Σύγκριση βιοχημικών παραμέτρων των ασθενών με υπονατριαιμία από SIADH με τις αντίστοιχες των ασθενών με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά που ταυτόχρονα είχαν επίπεδα ουρικού οξέος <4 mg/dl

Παράμετρος	Εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία		p-value
	SIADH	Διουρητικά με U.A <4 mg/dl	
ΟΡΟΣ	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
Νάτριο(meq/L)	126.6±6.4	115.6±6.8	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	25.6±12.7	28.4±8.6	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.8±0.13	0.82±0.15	NS
Κάλιο (meq/L)	4.25±0.63	3.34±0.6	p=0.000
Χλώριο(meq/L)	91±7.5	78.6±9.4	p=0.000
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.6	9±0.58	p=0.014
Φωσφόρος (mg/dl)	2.86±0.6	2.6±0.66	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.23	1.34±0.2	p=0.023
Ουρικό οξύ(mg/dl)	3.02±1.15	2.67±0.8	NS
Ure/Cre	31.1±11.6	34.1±7.2	NS
PH	7.46±0.04	7.49±0.03	NS
ΟΥΡΑ			
FENa(%)	0.82±0.64	1.2±0.9	NS
FEK(%)	12.9±9.4	22.1±13.7	p=0.015
FECa(%)	1.7±1.4	1.25±0.8	NS
FEPO ₄ (%)	23.5±13.8	32.9±11.5	NS
FEMg(%)	4.2±3.7	5.1±3.8	NS
FECI(%)	1.46±0.9	1.9±1.4	NS
FEU.A(%)	20.8±10.7	19.6±7.3	NS
FEUre(%)	80.9±30.6	77.5±32.6	NS
Us+p/Ss+p	0.7±0.38	0.79±0.26	NS



Όπως φαίνεται στον πίνακα 29 οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από διουρητικά που εμφανίζουν ταυτόχρονα συγκέντρωση του ουρικού οξέος (U.A) στον ορό <4 mg/dl σε σύγκριση με τους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από SIADH είχαν χαμηλότερα επίπεδα στον ορό νατρίου, καλίου, χλωρίου και μαγνησίου. Επιπρόσθετα, είχαν υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου στον ορό και μεγαλύτερη κλασματική απέκκριση καλίου. Οι διαφορές αυτές μεταξύ των δύο ομάδων πιθανά αντανακλούν τις άμεσες μεταβολικές επιδράσεις των διουρητικών.

Αντιμετώπιση- ρυθμός μεταβολής

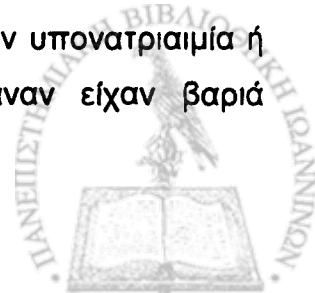
Οι 29 ασυμπτωματικοί ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με περιορισμό της πρόσληψης υγρών per os σε συνδυασμό με δίαιτα πλούσια σε NaCl και λευκώματα. Στους 7 συμπτωματικούς ασθενείς χορηγήθηκε υπέρτονο διάλυμα (1,2N έως 3N) με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών. Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη ημέρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν $0,44 \pm 0,08$ (0,3-0,5).

Αναμενόμενη διόρθωση- Έκβαση

Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της ενδοφλέβιας χορήγησης διαλυμάτων ήταν $129,42 \pm 6,35$ meq/L, ενώ η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου ήταν $131,4 \pm 6,45$ meq/L ($p=0,56$).

Η τελική τιμή του νατρίου στο σύνολο των ασθενών με SIADH ήταν $135,1 \pm 3,52$ meq/L.

Σε σύνολο 36 ασθενών παρατηρήθηκαν 3 θάνατοι (θνητότητα 8,3%). Η μέση ηλικία των ασθενών που πέθαναν δεν διέφερε από τη μέση ηλικία των υπολοίπων ασθενών με SIADH ($70,33 \pm 11$ (59-81) έτη vs $71,06 \pm 11,7$ (47-92) έτη, $p=0,9$). Οι ασθενείς που πέθαναν είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου εισαγωγής σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με SIADH ($129,6 \pm 4,04$ (125-132) meq/L vs $126,5 \pm 6,54$ (112-134) meq/L, $p=0,42$). Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου σε αυτούς τους ασθενείς ήταν μικρότερος από 0,5 meq/L/h, ενώ η τιμή του νατρίου στον ορό των ασθενών την ημέρα του θανάτου ήταν ≥ 130 meq/L. Είναι, επομένως, πολύ πιθανό οι θάνατοι να οφείλονται στην υποκείμενη νόσο και όχι στην υπονατριαιμία ή στο ρυθμό διόρθωσης της. Πράγματι, οι ασθενείς που πέθαναν είχαν βαριά



υποκείμενα νοσήματα (διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος από λέμφωμα, πνευμονία σε ασθενή με οξεία μυελογενή λευχαιμία και τελικού σταδίου νόσο ατροφίας πολλαπλών συστημάτων με διαταραχές της θερμορύθμισης).

Υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου

Τριάντα δύο ασθενείς (15 άνδρες και 17 γυναίκες), σε σύνολο 158 ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία, εμφάνισαν υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου (ποσοστό 20.25%). Η μέση ηλικία ήταν: $71,8 \pm 15$ (30-89) έτη, ενώ μόνο 9 ασθενείς (28.1%) είχαν ηλικία μικρότερη των 65 ετών. Η μέση ηλικία των ανδρών ήταν 71.15 ± 19.6 έτη και των γυναικών $72,35 \pm 10,87$ έτη.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων περισσότεροι του ενός παράγοντες συνέβαλλαν στην εμφάνιση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Αναλυτικότερα: 20 ασθενείς (62,5%) είχαν γαστρεντερικές απώλειες υγρών, 17 ασθενείς (53%) εμφάνισαν εμπύρετο νόσημα, 10 ασθενείς (31,5%) είχαν σακχαρώδη διαβήτη, 4 ασθενείς (12,5%) έπαιρναν διουρητικά (από τους οποίους οι 3 ασθενείς έπαιρναν φουροσεμίδη), ενώ σε τρεις περιπτώσεις (9,3%) δεν υπήρχε σαφές αίτιο συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Πρέπει να αναφερθεί ότι ασθενείς με ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας ή ηπατικής κίρρωσης αποτέλεσαν ξεχωριστές υποομάδες.

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 30

Πίνακας 30. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου

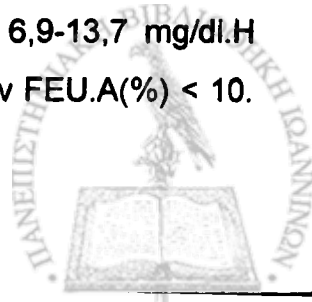
Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Εύρος τιμών
<u>ΟΡΟΣ</u>		
Νάτριο (meq/L)	128.4 ± 4.8	110-133
Ουρία (mg/dl)	$88,4 \pm 64.2$	15-228
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.38 ± 0.64	0.5-3.5
Κάλιο (meq/L)	4.38 ± 0.78	2.7-5,8
Χλώριο (meq/L)	$94,1 \pm 6.5$	77-105
Ασβέστιο (mg/dl)	8.5 ± 0.8	7.7-9.7



Φωσφόρος (mg/dl)	3.55 ± 1	2.1-6
Μαγνήσιο(meq/L)	1.52 ± 0.29	0.94-2.1
Ουρικό οξύ (mg/dl)	6.82± 2.86	2-13.7
Λευκώματα(gr/dl)	6,9± 1.6	4,9-11.5
Αλβουμίνη(gr/dl)	3,44±0.8	2-4,9
Posm(mosmol/Kg)	276,8±17	248-293
Ure/Cre	60 ± 30	15-130
<u>ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ</u>		
PH	7.45 ± 0.07	7.28-7.56
HCO ₃ ⁻	22,9 ± 5,3	8.7-32.7
PCO ₂	32,3± 8,7	16-65
<u>ΟΥΡΑ</u>		
Uosm(mosmol/Kg)	515±170	300-629
Ειδικό βάρος	1022 ± 5.2	1011-1030
UNa	24.4 ± 14.9	8-79
FENa(%)	0.46± 0.48	0.05-2.4
FEK(%)	18.3 ± 14.9	1.1-44.7
FEca(%)	0.97 ± 1	0.17-3.7
FEPO ₄ (%)	28.6 ± 17.3	7-76.7
FEMg(%)	7.29 ± 6.16	1.2-22
FECl(%)	0.94 ± 1.05	0.12-4.6
FEU.A(%)	10.96 ± 7	3.2-28.2
FEUre(%)	40.38 ± 21.3	13-80
Us+p/Ss+p	0.46 ± 0.23	0.07-1.07

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σε όλες τις βιοχημικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν.

Είναι γνωστό ότι η συστολή του εξωκυττάριου όγκου χαρακτηρίζεται από χαμηλό νάτριο ούρων και χαμηλές κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου, ουρίας και ουρικού οξέος. Πράγματι, νάτριο ούρων (UNa) < 20 meq/L εμφάνισαν 15 ασθενείς (46,8%), τριάντα (30) ασθενείς (93,7%) εμφάνισαν FENa < 1%, ενώ σε 23 ασθενείς (71,8%) η FENa ήταν < 0,5%. Αντίθετα, UNa > 40 meq/L εμφάνισαν μόνο 3 ασθενείς (9,3%). Επιπρόσθετα, FEUre < 55% παρατηρήθηκε σε 23 ασθενείς (71,8%), ενώ σε 12 ασθενείς (37,5%) η Cre ήταν > 1,4 mg/dl. Μόνο ένας ασθενής (3%) εμφάνισε σχέση Ure/Cre < 20/1, ενώ σε 21 ασθενείς (65,6%) η σχέση Ure/Cre ήταν > 40/1. Σε 18 ασθενείς (56,2%) η FEU.A ήταν < 10%. Είναι επίσης γνωστό ότι η συστολή του εξωκυττάριου όγκου προκαλεί συχνά υπερουριχαιμία. Πράγματι, δέκα επτά ασθενείς (53,5%) είχαν υπερουριχαιμία (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >6 mg/dl στις γυναίκες και >7 mg/dl στους άνδρες). Το εύρος τιμών ήταν 6,9-13,7 mg/dl. Η FEU.A(%) ήταν 8.2 ± 3,8 (3,2-18.9). Δώδεκα ασθενείς (70,6%) είχαν FEU.A(%) < 10.

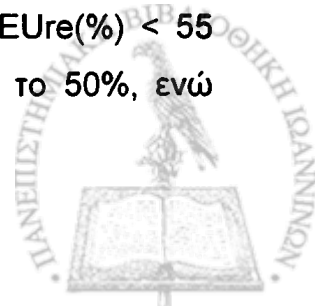


Συγκέντρωση ουρικού οξέος >5 mg/dl εμφάνισαν 20 ασθενείς (71,5%). Αντίθετα, υποουριχαιμία (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό <4 mg/dl) εμφάνισαν 6 ασθενείς (21,4%). Το εύρος τιμών ήταν: 2-3,6 mg/dl. Σε δύο ασθενείς το αίτιο της υποουριχαιμίας ήταν η χορήγηση αλλοπουρινόλης. Στις υπόλοιπες τέσσερις περιπτώσεις η FEU.A(%) ήταν $21.7 \pm 6,8$ (13,7-28,2). Τρεις από αυτούς τους ασθενείς είχαν απορρυθμισμένο σακχαρώδη διαβήτη, ενώ το τέταρτο περιστατικό αφορούσε νεαρό άνδρα (30 ετών) που εισήχθη στο νοσοκομείο εξαιτίας λοίμωξης του γαστρεντερικού συστήματος. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι σε 7 ασθενείς (21,8%) παρατηρήθηκε FEK $> 20\%$, ενώ σε 23 ασθενείς (71,8%) η FEK ήταν $> 10\%$. FEPO₄ $> 20\%$ εμφάνισαν 20 ασθενείς (62,5%). FEMg $> 4\%$ εμφάνισαν 19 ασθενείς (59,3%). Ένας ασθενής (3%) εμφάνισε Us+p/Ss+p >1 . Συνοπτικά τα ευρήματα αυτά φαίνονται στον πίνακα 31

Πίνακας 31 Εργαστηριακοί δείκτες σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου

Παράμετρος	ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ(%)
UNa < 20 meq/L	15	46.8
20 $>$ UNa < 40 meq/L	14	43.7
UNa > 40 meq/L	3	9.3
FENa(%) $<0,5$	23	71.8
FENa(%) <1	30	93.8
FENa(%) >1	2	6.2
FEK(%) >20	7	21.8
FEK(%) >17	11	35.7
FEK(%) >10	23	71.8
FEPO ₄ (%) >20	20	62.5
FEMg(%) >4	19	59.3
FEU.A(%) <10	18	56.2
FEUre(%) <55	23	71.8
Ure/Cre $>40/1$	21	65.6
Ure/Cre $>30/1$	28	87.5
Ure/Cre $>20/1$	31	96.8
Ure/Cre $<20/1$	1	3
Cre >1.4 mg/dl	12	37.5
Us+p/Ss+p >1	1	3

Αξίζει να αναφερθεί ότι το 35,7% των ασθενών ταυτόχρονα εμφάνισε FENa(%) $< 0,5$, FEUre(%) < 55 και FEU.A(%) <10 . FENa(%) $< 0,5$ και FEUre(%) < 55 εμφάνισε το 53,5%, FENa(%) $< 0,5$ και FEU.A(%) < 10 εμφάνισε το 50%, ενώ



FEUre(%) < 55 και FEU.A(%) < 10 εμφάνισε επίσης το 50% των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου.

Συνυπάρχουσες διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας

Δεκατρείς (13) ασθενείς (ποσοστό 40,6%) με υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου είχαν τουλάχιστον μία επιπρόσθετη ηλεκτρολυτική διαταραχή. **Υπερφωσφαταιμία** είχαν 2 ασθενείς (6,25%). Το εύρος τιμών ήταν 5.2-6 mg/dl. **Υποφωσφαταιμία** (συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό < 2,5 mg/dl, εύρος τιμών 2.1-2.4 mg/dl) είχαν 5 ασθενείς (15,6%). Η FEPO₄(%) ήταν 37,9 ± 18,6 (15,6-59,7). Αναλυτικότερα, ο πρώτος ασθενής είχε μεταβολική αλκάλωση εξαιτίας υποκαλιαιμικής νεφροπάθειας (FEPO₄ 44%), ο δεύτερος ασθενής είχε σακχαρώδη διαβήτη και υπομαγνησιαιμία εξαιτίας μαγνησιουρίας (FEPO₄ 32,6%), ο τρίτος ασθενής είχε γενικευμένη καρκινωμάτωση(FEPO₄ 17,3%), ο τέταρτος ασθενής είχε σύνδρομο Fanconi εξαιτίας πολλαπλού μυελώματος(η FEPO₄ ήταν 59,7%), ενώ ο πέμπτος ασθενής παρουσίασε μετά από χημειοθεραπεία λευκοπενικό πυρετό (FEPO₄ 15,6%) **Υποκαλιαιμία** εμφάνισαν 5 ασθενείς (15.6%). Το εύρος τιμών ήταν:2.7-3.42 meq/L. Η FEK(%) ήταν 28.8±28.3 (7.7-75.4). **Υπομαγνησιαιμία** εμφάνισαν 4 ασθενείς (12,5%). Το εύρος τιμών ήταν 0.94-1.25 meq/L, ενώ η FEMg(%) ήταν 10,3±5,3(5,6-17,6). **Υπασβεστιαίμία** παρατηρήθηκε σε 2 περιστατικά (6,25%), ενώ δεν παρατηρήθηκε υπερασβεστιαίμία.

pH > 7.45 εμφάνισαν 18 ασθενείς (56,2%). Από αυτούς, οι δύο είχαν μεταβολική αλκάλωση, οι τέσσερις αναπνευστική αλκάλωση και οι υπόλοιποι δώδεκα μεικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (μεταβολική και αναπνευστική αλκάλωση). Τέλος, ένας ασθενής εμφάνισε μεταβολική οξέωση και ένας αναπνευστική οξέωση.

Στον πίνακα 32 συγκρίνονται οι βιοχημικές παράμετροι των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου.



Πίνακας 32 Σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου.

Παράμετρος	Συστολή εξωκυττάριου όγκου Μέση τιμή±SD	Ομάδα ελέγχου Μέση τιμή±SD	p-value
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	128.43±4.81	141,3±1,9	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	88.4±64.21	32±8.2	p=0.000
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.38±0.64	0.9±0.14	p=0.000
Κάλιο (meq/L)	4.38±0.78	4.38±0.36	NS
Χλώριο(meq/L)	94±6.5	105±1.9	p=0.000
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.8	9.42±0.36	p=0.000
Φωσφόρος (mg/dl)	3.55±1	3.41±0.5	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.29	1.66±0.1	p=0.000
Ουρικό οξύ(mg/dl)	6.82±2.86	4.59±1.48	p=0.000
ΟΥΡΑ			
FENa(%)	0.46±0.48	0.73±0.49	p=0.004
FEK(%)	18.3±14.9	11.8±6.4	p=0.001
FECa(%)	0.97±1	1.28±1.5	NS
FEPO ₄ (%)	28.6±17.3	15.6±7.3	p=0.000
FEMg(%)	7.29±6.16	3.27±4	p=0.000
FECI(%)	0.94±1.05	1.2±0.8	NS
FEU.A(%)	10.96±7,05	10.15±11.7	NS

Όπως φαίνεται στον πίνακα 32 οι ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης και ουρικού οξέος, ενώ είχαν χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου και μαγνησίου στον ορό.

Στον πίνακα 33 συγκρίνονται τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου με τα αντίστοιχα των υπολοίπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (εκτός της συστολής του εξωκυττάριου όγκου).



Πίνακας 33: Σύγκριση των κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου με τα αντίστοιχα των υπολοίπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (εκτός της συστολής του εξωκυττάριου όγκου).

Παράμετρος	Εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία		p-value
	Συστολή (+)	Συστολή (-)	
Ηλικία	71,8±14,9	70±13,6	NS
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	128.4±4.8	125±7,36	p=0.018
Ουρία (mg/dl)	88.4±64.2	46.7±36.9	p=0.000
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.38±0.6	1.08±0.6	p=0.011
Κάλιο (meq/L)	4.38±0.78	4.2±0.8	NS
Χλώριο(meq/L)	94±6.5	90±8.6	p=0.014
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.8	8.77±0.84	p=0.037
Φωσφόρος (mg/dl)	3.55±1	3.1±0.8	p=0.016
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.29	1.47±0.25	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	6.82±2.86	4.77±2.7	p=0.000
Ure/Cre	60±30	41.3±20.9	p=0.000
PH	7.45±0.07	7.46±0.04	NS
ΟΥΡΑ			
E.B	1022±5.2	1015.6±6.5	p=0.000
FENa(%)	0.46±0.48	0.97±1.1	p=0.019
FEK(%)	18.3±14.9	18.1±13.5	NS
FECa(%)	0.97±1	1.58±1.46	p=0.042
FEPO ₄ (%)	28.6±17.3	29.2±14.6	NS
FEMg(%)	7.3±6.1	5.7±5.6	NS
FECI(%)	0.94±1.05	1.4±1.5	NS
FEU.A(%)	10.9±7	16.4±10.3	p=0.035
FEUre(%)	40.3±21,3	68.7±34	p=0.000
Us+p/Ss+p	0.46±0.23	0.63±0.32	p=0.044

Όπως φαίνεται στον πίνακα 33 οι ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, ουρικού οξέος και φωσφόρου, ενώ είχαν μικρότερες κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου, ασβεστίου, ουρίας και ουρικού οξέος. Όλα αυτά τα ευρήματα συσχετίζονται με τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Επιπρόσθετα, αυτοί οι ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου και χλωρίου.

Στον πίνακα 34 συγκρίνονται τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου με τα αντίστοιχα των ασθενών που εμφάνισαν υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά.



Πίνακας 34: Σύγκριση των κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με υπονατρία από συστολή του εξωκυττάρου όγκου με τα αντίστοιχα των ασθενών που εμφάνισαν υπονατρία από θειαζιδικά διουρητικά.

Παράμετρος	Εξωνοσοκομειακή υπονατρία		p-value
	Συστολή του εξωκυττάρου όγκου	Διουρητικά	
Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD		
Ηλικία	71,8±14,9	76,8±9,4	NS
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	128.4±4.8	121.7±7,5	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	88.4±64.2	50.3±40.3	p=0.007
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.38±0.64	1.09±0.47	p=0.039
Κάλιο (meq/L)	4.38±0.78	3.88±0.8	p=0.014
Χλώριο(meq/L)	94.±6.5	85±9.4	p=0.000
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.8	9.3±0.8	p=0.000
Φωσφόρος (mg/dl)	3.5±1	3±0.64	p=0.014
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.3	1.35±0.26	p=0.024
Ουρικό οξύ(mg/dl)	6.82±2.86	5.5±2.77	NS
Ure/Cre	60±30	43.2±21	p=0.000
PH	7.45±0.07	7.47±0.04	NS
ΟΥΡΑ			
E.B	1022±5.2	1014.6±8.2	p=0.000
FENa(%)	0.46±0.48	1.4±1	p=0.000
FEK(%)	18.3±14.9	23.4±12.7	NS
FECa(%)	0.97±1	1.46±1.1	NS
FEPO ₄ (%)	28.6±17.3	33.3±15.1	NS
FEMg(%)	7.3±6.1	7.2±5	NS
FECl(%)	0.94±1	2.6±2.2	p=0.001
FEU.A(%)	10.9±7	12.4±7.1	NS
FEUre(%)	40.3±21,3	70.7±36.6	p=0.000
Us+p/Ss+p	0.46±0.23	0.74±0.3	p=0.000

Όπως φαίνεται στον πίνακα 34 οι ασθενείς με συστολή του εξωκυττάρου όγκου είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου, ουρίας, κρεατινίνης, καλίου, χλωρίου, φωσφόρου, μαγνησίου και ουρικού οξέος στον ορό, καθώς και ειδικού βάρους των ούρων. Επιπρόσθετα, είχαν χαμηλότερες κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου, χλωρίου και ουρίας.

Ωστόσο, οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων περιορίζονται σημαντικά όταν η σύγκριση των ασθενών με συστολή του εξωκυττάρου όγκου πραγματοποιηθεί με τους



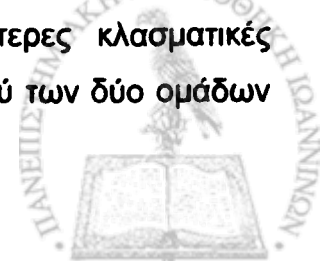
ασθενείς που εμφάνισαν υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά και ταυτόχρονα είχαν επίπεδα ουρικού οξέος > 5 mg/dl (πίνακας 35).

Στον πίνακα 35 συγκρίνονται τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου με τα αντίστοιχα των ασθενών που εμφάνισαν υπονατριαιμία εξαιτίας θειαζιδικών διουρητικών, οι οποίοι είχαν συγκέντρωση του ουρικού οξέος (U.A) στον ορό > 5 mg/dl.

Πίνακας 35: Σύγκριση των κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου με τα αντίστοιχα των ασθενών με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά, οι οποίοι είχαν συγκέντρωση ουρικού οξέος (U.A) στον ορό > 5 mg/dl.

Παράμετρος	Εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία		p-value
	Συστολή του εξωκυττάριου όγκου	Διουρητικά με U.A > 5 mg/dl	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<u>ΟΡΟΣ</u>			
Νάτριο(meq/L)	128.4±4.8	125.5±5.5	p=0.039
Ουρία (mg/dl)	88.4±64.2	68.2±47.2	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.38±0.64	1.27±0.57	NS
Κάλιο (meq/L)	4.38±0.78	4.24±0.7	NS
Χλώριο(meq/L)	94.±6.5	89.6±7.1	p=0.025
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.8	9.7±0.8	p=0.000
Φωσφόρος (mg/dl)	3.5±1	3.26±0.55	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.3	1.4±0.25	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	6.82±2.86	7.4±1.9	NS
Ure/Cre	60±30	51.5±25.5	NS
PH	7.45±0.07	7.45±0.42	NS
<u>ΟΥΡΑ</u>			
E.B	1022±5.2	1018.8±9.6	NS
FENa(%)	0.46±0.48	1.37±1.1	p=0.000
FEK(%)	18.3±14.9	23±11.9	NS
FECa(%)	0.97±1	1.41±1.2	NS
FEPO ₄ (%)	28.6±17.3	35.7±14.9	NS
FEMg(%)	7.3±6.1	7.32±5.1	NS
FECI(%)	0.94±1	2.8±2.5	p=0.001
FEU.A(%)	10.9±7	9.4±4.6	NS
FEUre(%)	40.3±21.3	66.2±38	p=0.011
Us+p/Ss+p	0.46±0.23	0.7±0.31	p=0.008

Όπως φαίνεται στον πίνακα 35 οι ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχαν χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου στον ορό και χαμηλότερες κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου, χλωρίου και ουρίας. Αυτές οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων



πιθανά αντανακλούν τις άμεσες μεταβολικές επιδράσεις των διουρητικών. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου και χλωρίου.

Από το σύνολο των 32 ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου οι 15 ήταν κλινικά αιμοδυναμικά σταθεροί, ενώ οι υπόλοιποι 17 εμφάνισαν κλινικά σημεία υποογκαιμίας (ελαττωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα βλεννογόνων, ελαττωμένη πίεση στις σφαγίτιδες φλέβες και επιπρόσθετα δύο λεπτά μετά την έγερση από την ύπτια θέση εμφάνισαν πτώση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση των σφύξεων τουλάχιστον κατά 10%). Στον πίνακα 36 φαίνονται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά, καθώς και οι συγκρίσεις αυτών των παραμέτρων στις δύο υποομάδες ασθενών που σχηματίσθηκαν με βάση τα κλινικά κριτήρια εκτίμησης του εξωκυττάριου όγκου.

Πίνακας 36: Βιοχημικές παράμετροι σε ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου: Συγκρίσεις μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με κλινικά εμφανή συστολή του εξωκυττάριου όγκου και των ασθενών χωρίς κλινικά εμφανή συστολή του εξωκυττάριου όγκου

Παράμετρος	Κλινική εκτίμηση εξωκυττάριου όγκου		p-value
	Συστολή (+)	Συστολή (-)	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	128.3±5.5	128.6±3.8	NS
Ουρία (mg/dl)	115.3±68	53.2±37.3	p=0.006
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.44±0.7	1.3±0.4	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	7.75±2.9	5.48±2.2	p=0.004
Ure/Cre	76.9±29.5	38±14.7	p=0.000
PH	7.44±0.08	7.46±0.04	NS
ΟΥΡΑ			
E.B	1023±4	1019±6.7	NS
FENa(%)	0.36±0.3	0.6±0.6	NS
FEU.A(%)	9.96±6.6	12.3±7.7	NS
FEUre(%)	35.5±19.9	48.1±22.3	NS

Όπως φαίνεται στον πίνακα 36 οι ασθενείς με κλινικά εμφανή συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας και ουρικού οξέος, καθώς και του λόγου ουρία προς κρεατινίνη. Αντίθετα, η συγκέντρωση του νατρίου δεν φαίνεται να αποτελεί δείκτη βαρύτητας της συστολής του εξωκυττάριου όγκου.



Επτά ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχαν υποκείμενη νεοπλασία. Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου στον ορό των ασθενών αυτών ($126,3 \pm 2,58$ meq/L) δεν διέφερε σημαντικά ($p=0.23$) με την αντίστοιχη τιμή των υπολοίπων ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου ($128,9 \pm 5,1$ meq/L). Ωστόσο, μετά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας η ομάδα των ασθενών με υποκείμενη νεοπλασία εμφάνισε μέση τιμή συγκέντρωσης του νατρίου $133,6 \pm 1,2$ meq/L (η μείωση των επιπέδων του νατρίου πληρούσε τα κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς $138 \pm 2,87$ meq/L ($p=0.001$). Επομένως, σε ασθενείς με νεοπλασία και υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου πρέπει να τίθεται η υπόνοια του υποκείμενου SIADH όταν η συγκέντρωση του νατρίου μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση (διόρθωση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου) παραμένει στα κατώτερα φυσιολογικά ή και σε ελαφρώς υπονατριαιμικά επίπεδα.

Αναμενόμενη διόρθωση – ρυθμός μεταβολής-έκβαση

Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη και τη δεύτερη ημέρα της αντιμετώπισης ήταν $0,31 \pm 0,12$ (0,06-0,5) και $0,37 \pm 0,18$ (0,2-0,66), αντίστοιχα.

Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της ενδοφλέβιας χορήγησης διαλυμάτων ήταν $131,14 \pm 4,67$ meq/L, ενώ η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου ήταν $133,76 \pm 5,41$ meq/L ($p=0.049$). Το δεύτερο 24ωρο της αντιμετώπισης η αναμενόμενη συγκέντρωση του νατρίου ήταν $130,4 \pm 4,54$ meq/L και η επιτευχθείσα $136,2 \pm 3,6$ meq/L ($p=0.005$). Η τελική τιμή του νατρίου (μετά τη θεραπευτική παρέμβαση με χορήγηση φυσιολογικού ορού για 2 ημέρες) ήταν $137 \pm 3,22$ (132-147) meq/L.

Από το σύνολο των 32 ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου κατέληξαν 2 ασθενείς (θνητότητα 6,25%). Η αιτία θανάτου και στις δύο περιπτώσεις ήταν η σηπτική καταπληξία. Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) σε αυτούς τους 2 ασθενείς ήταν 0,41 και 0,5, αντίστοιχα.



Υπονατριαιμία εξαιτίας κίρρωσης του ήπατος

Είκοσι δύο ασθενείς (19 άνδρες και 3 γυναίκες), σε σύνολο 158 ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία, εμφάνισαν υπονατριαιμία εξαιτίας κίρρωσης του ήπατος (ποσοστό 14%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $57,95 \pm 14$ (37-79), ενώ των υπόλοιπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία ήταν $72,35 \pm 13,1$ (30-95) ($p=0.000$). Δέκα τέσσερις ασθενείς (63,6%) είχαν ηλικία μικρότερη από 65 έτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν ασκίτη ή/και οιδήματα. Δώδεκα ασθενείς έπαιρναν διουρητικά (σπειρονολακτόνη ή/και φουροσεμίδη).

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 37

Πίνακας 37. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία εξαιτίας κίρρωσης του ήπατος

Παράμετρος	Μέση τιμή \pm SD	Εύρος τιμών
<u>ΟΡΟΣ</u>		
Νάτριο (meq/L)	127.6 ± 6.3	110-134
Ουρία (mg/dl)	59.8 ± 36.9	19-142
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.3 ± 0.9	0.4-5.1
Κάλιο (meq/L)	4.6 ± 0.99	2.85-6.1
Χλώριο (meq/L)	95.7 ± 5.1	84-106
Ασβέστιο (mg/dl)	8.25 ± 0.83	7.4-9.6
Φωσφόρος (mg/dl)	3.3 ± 0.96	2-6,1
Μαγνήσιο (meq/L)	1.54 ± 0.21	1.2-2
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5.28 ± 2.4	1-8.5
Ure/Cre	48 ± 21.8	21-118
PH	7.46 ± 0.04	7.4-7.56
HCO₃⁻	$22,9 \pm 5,3$	17-31.2
<u>ΟΥΡΑ</u>		
Ειδικό βάρος	1018.7 ± 6.9	1010-1030
FENa(%)	0.26 ± 0.33	0.03-1.4
FEK(%)	15.4 ± 18.56	5.5-93.5
FECa(%)	1.15 ± 1.25	0.15-4.78
FEPO ₄ (%)	27.8 ± 13.6	4.5-56.8
FEMg(%)	4.33 ± 4.25	0.6-19.3
FECI(%)	0.48 ± 0.6	0.07-2.05
FEU.A(%)	16.28 ± 12	3.5-53
FEUre(%)	43.23 ± 21.8	15.4-110
Us+p/Ss+p	0.52 ± 0.28	0.23-1.34



Τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών μοιάζουν με τα αντίστοιχα των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου όπως φαίνεται στον πίνακα 30.

Πίνακας 38: Σύγκριση των βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με κίρρωση με τα αντίστοιχα των ασθενών με υπονατρίαμια από συστολή του εξωκυττάριου όγκου

Παράμετρος	Εξωνοσοκομειακή υπονατρίαμια		p-value
	Συστολή του εξωκυττάριου όγκου	Κίρρωση	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<u>ΟΡΟΣ</u>			
Νάτριο(meq/L)	128.4±4.8	127.6±6.3	NS
Ουρία (mg/dl)	88.4±64.2	59.8±36.9	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.38±0.64	1.3±0.9	NS
Κάλιο (meq/L)	4.38±0.78	4.6±0.99	NS
Χλώριο(meq/L)	94.±6.5	97.5±5.1	NS
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.8	8.2±0.8	NS
Φωσφόρος (mg/dl)	3.5±1	3.3±0.9	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.3	1.5±0.21	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	6.82±2.86	5.28±2.4	NS
Αλβουμίνη(gr/dl)	3.4±0.8	2.9±0.69	p=0.01
PH	7.45±0.07	7.46±0.4	NS
<u>ΟΥΡΑ</u>			
FENa(%)	0.46±0.48	0.26±0.33	NS
FEK(%)	18.3±14.9	15.4±18.5	NS
FECa(%)	0.97±1	1.15±1.2	NS
FEPO ₄ (%)	28.6±17.3	27.8±13.6	NS
FEMg(%)	7.3±6.1	4.3±4.2	NS
FECI(%)	0.94±1	0.48±0.6	NS
FEU.A(%)	10.9±7	16.3±12	NS
FEUre(%)	40.3±21,3	43.2±21.8	NS

Όπως φαίνεται στον πίνακα 38 οι ασθενείς με ηπατική κίρρωση είχαν χαμηλότερα μόνο τα επίπεδα της αλβουμίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς με υπονατρίαμια από συστολή του εξωκυττάριου όγκου.



Συνυπάρχουσες διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας

Υποφωσφαταιμία με απρόσφορη φωσφατουρία ($\text{FEP}O_4 > 20\%$) εμφάνισαν 3 ασθενείς (13,6%). **Υποκαλιαιμία** εμφάνισαν 3 ασθενείς (13,6%) με $\text{FEK}(\%) = 15 \pm 2.3$ (13.3-17.7). **Υπομαγνησταιμία** εμφάνισε 1 ασθενής (4,5%) με $\text{FEMg}(\%) = 5.6$. **Υπασβεστιαίμια** παρατηρήθηκε σε 2 περιστατικά (9%), ενώ δεν παρατηρήθηκε υπερασβεστιαίμια. Δώδεκα ασθενείς (54,5%) είχαν $\text{pH} > 7.45$. Από αυτούς, οι οκτώ είχαν αναπνευστική αλκάλωση και οι υπόλοιποι τέσσερεις είχαν μεικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (μεταβολική και αναπνευστική αλκάλωση).

Οι ασθενείς με κίρρωση εμφανίζουν συνήθως ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος και κατά συνέπεια εργαστηριακά ευρήματα συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Πράγματι, 19 ασθενείς (86,3%) εμφάνισαν $\text{FENa}(\%) < 0.5$, 18 ασθενείς (81,8%) εμφάνισαν $\text{UNa} < 20 \text{ meq/L}$, 17 ασθενείς (77%) είχαν $\text{FEUre}(\%) < 55$, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σχέση $\text{Ure/Cre} < 20/1$, ενώ σε 12 ασθενείς (54,5%) η σχέση Ure/Cre ήταν $> 40/1$. Τέλος, μόνο 8 ασθενείς (36,5%) εμφάνισαν $\text{FEU.A}(\%) < 10$. Αξίζει να αναφερθεί ότι το 68,2% των ασθενών εμφάνισε ταυτόχρονα $\text{FENa}(\%) < 0.5$ και $\text{FEUre}(\%) < 55$. **Υπερουριχαιμία** (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό $> 6 \text{ mg/dl}$ στις γυναίκες και $> 7 \text{ mg/dl}$ στους άνδρες) εμφάνισαν 7 ασθενείς (31,8%), Το εύρος τιμών του ουρικού οξέος ήταν 6-8,5 mg/dl . Συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό $> 5 \text{ mg/dl}$ παρατηρήθηκε σε 12 ασθενείς (55%). Αντίθετα, 8 ασθενείς (36,5%) είχαν **υποουριχαιμία** (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό $< 4 \text{ mg/dl}$, εύρος τιμών 1-3,8 mg/dl). Η $\text{FEU.A}(\%)$ ήταν 22.9 ± 14.2 (8,1-53). Σε επτά ασθενείς η $\text{FEU.A}(\%)$ ήταν $> 10\%$.

Αντιμετώπιση-Έκβαση

Σε δύο ασθενείς χορηγήθηκε υπέρτονο διάλυμα εξαιτίας συμπτωμάτων που συσχετιζόνταν με τα χαμηλά επίπεδα του νατρίου, ενώ σε δύο ασθενείς χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός εξαιτίας αιμορραγίας πεπτικού ή διαρροιών. Σε αυτούς τους τέσσερεις ασθενείς ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη ημέρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν $0,41 \pm 0,16$ (0,22-0,62).



Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της ενδοφλέβιας χορήγησης διαλυμάτων ήταν 125.85 ± 4.8 meq/L, ενώ η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου ήταν $126,75 \pm 5,56$ meq/L ($p=0.72$).

Η μέση τελική τιμή του νατρίου στο σύνολο των ασθενών ήταν 132.58 ± 3.57 meq/L.

Από το σύνολο των 22 ασθενών με υπονατριαιμία εξαιτίας ηπατικής κίρρωσης κατέληξε 1 ασθενής (θνητότητα 4,5%). Ο ασθενής ήταν 40 ετών και είχε τελικού σταδίου αλκοολική κίρρωση. Το νάτριο εισαγωγής ήταν 130 meq/L, ενώ παράλληλα ο ασθενής εμφάνισε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού 5,1 mg/dl). Ο ασθενής πέθανε την τέταρτη μέρα της νοσηλείας του. Το νάτριο την ημέρα του θανάτου ήταν 139 meq/L, ενώ ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου δεν ξεπέρασε το 0,5 meq/L/h.

Υπονατριαιμία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας

Εννέα ασθενείς (5 άνδρες και 4 γυναίκες), σε σύνολο 158 ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία, εμφάνισαν υπονατριαιμία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας (ποσοστό 5,7%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $65,66 \pm 14,39$ (39-86) έτη, ενώ των υπολοίπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία ήταν: $70,64 \pm 14$ (30-95) ($p=0.305$). Όλοι οι ασθενείς είχαν οιδήματα, ενώ οι ασθενείς δεν εμφάνισαν συμπτώματα που συσχετιζόνταν με τα μειωμένα επίπεδα του νατρίου. Επτά ασθενείς έπαιρναν φουροσεμίδη, ενώ 6 ασθενείς έπαιρναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA).

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 39

Πίνακας 39. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας

Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Εύρος τιμών
<u>ΟΡΟΣ</u>		
Νάτριο (meq/L)	128.6 ± 5.1	118-133
Ουρία (mg/dl)	87.5 ± 51.6	24-190
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.37 ± 0.4	0.7-2.1
Κάλιο (meq/L)	4.6 ± 0.72	3.87-6
Χλώριο (meq/L)	90.3 ± 6.2	80-99
Ασβέστιο (mg/dl)	8.7 ± 0.47	8-9.4
Φωσφόρος (mg/dl)	3.5 ± 1.04	2-4,9



Μαγνήσιο(meq/L)	1.62 ± 0.29	1.2-1,94
Ουρικό οξύ (mg/dl)	8.5± 3.2	3,2-13.5
Ure/Cre	59,3 ± 19.2	24-90,5
PH	7.45 ± 0.55	7.37-7.52
<u>ΟΥΡΑ</u>		
Ειδικό βάρος	1017.5 ± 3.7	1010-1020
FENa(%)	0.54± 0.66	0.11-1.7
FEK(%)	19.6 ± 7.23	7.7-29.2
FECa(%)	1.17 ± 0.85	0.2-2.66
FEPO ₄ (%)	36.2 ± 10.2	24.1-56.8
FEMg(%)	6.66 ± 4.5	1-14.7
FECI(%)	0.91 ± 0.93	0.18-3
FEU.A(%)	7.66 ± 4,05	1.5-14,8
FEUre(%)	51.2 ± 4.05	26.2-78,6
Us+p/Ss+p	0.41 ± 0.12	0.21-0.56

Τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μοιάζουν με τα αντίστοιχα των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου (πίνακας 30) και των ασθενών με ηπατική κίρρωση (πίνακας 37). Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είχαν σε σύγκριση με τους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό (8.5±3,2 mg/dl vs 5.28±2.4 mg/dl, $p=0.005$).

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν συνήθως ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος και κατά συνέπεια εργαστηριακά ευρήματα συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Πράγματι, 7 ασθενείς (77,8%) εμφάνισαν FENa(%)<0,5, 5 ασθενείς (55,5%) είχαν FEUre(%) <55, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σχέση Ure/Cre < 20/1, ενώ σε 8 ασθενείς (88,9%) η σχέση Ure/Cre ήταν > 40/1. Τέλος, 7 ασθενείς (77,8%) εμφάνισαν FEU.A(%) < 10. **Υπερουριχαιμία** (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >6 mg/dl στις γυναίκες και >7 mg/dl στους άνδρες) εμφάνισαν 7 ασθενείς (77,8%). Συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >5 mg/dl παρατηρήθηκε σε 8 ασθενείς (88,9%). Αντίθετα, 1 ασθενής είχε **υποουριχαιμία** με απρόσφορη ουρικοζουρία πιθανά εξαιτίας αρρυθμιστου σακχαρώδη διαβήτη.

Αντιμετώπιση – έκβαση

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αντιμετωπίστηκαν με περιορισμό της πρόσληψης υγρών και άναλο δίαιτα. Σε δύο ασθενείς που δεν έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή χορηγήθηκαν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) και φουροσεμίδα. Στους υπόλοιπους ασθενείς τροποποιήθηκε η αγωγή με τη



χορήγηση της μέγιστης δυνατής δόσης AMEA και φουροσεμίδης, ενώ επιλεκτικά χορηγήθηκε δακτυλίτιδα ή/και σπειρονολακτόνη. Η μέση τελική τιμή του νατρίου στο σύνολο των ασθενών ήταν 133.22 ± 4.76 meq/L.

Από το σύνολο των 9 ασθενών με υπονατριαιμία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας κατέληξε 1 ασθενής (θνητότητα 11,1%). Ο ασθενής πέθανε την εικοστή μέρα της νοσηλείας του από εμπύρετο νόσημα άγνωστης αιτιολογίας. Το νάτριο την ημέρα του θανάτου ήταν 132 meq/L, ενώ ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου δεν ξεπέρασε το 0,5 meq/L/h.

Τρεις ασθενείς εμφάνισαν εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία εξαιτίας ψυχογενούς πολυδιψίας. Σε ένα ασθενή η υπονατριαιμία (νάτριο εισαγωγής 129 meq/L) αντιμετωπίστηκε με περιορισμό της πρόσληψης υγρών. Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου την πρώτη ημέρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν 0,5 meq/L/h. Στους άλλους δύο ασθενείς (νάτριο εισαγωγής 113 meq/L και 119 meq/L, αντίστοιχα) χορηγήθηκε υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της ενδοφλέβιας χορήγησης διαλυμάτων ήταν 122 meq/L και 123 meq/L, αντίστοιχα, ενώ η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου ήταν 128 meq/L και 130 meq/L, αντίστοιχα. Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου την πρώτη ημέρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν 1,1 meq/L/h και 1,7 meq/L/h, αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία εξαιτίας ψυχογενούς πολυδιψίας εξήλθαν από το νοσοκομείο χωρίς νευρολογικά συμπτώματα ή ευρήματα.

Τέλος, στο σύνολο των 158 ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία παρατηρήθηκαν 10 θάνατοι (θνητότητα 6,3%). Η μέση ηλικία των ασθενών που πέθαναν ήταν μικρότερη από τη μέση ηλικία των υπολοίπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία ($68 \pm 14,3(40-85)$ έτη vs $70,42 \pm 14,1(30-95)$ έτη, $p=0.59$). Η μέση συγκέντρωση του νατρίου εισαγωγής των ασθενών που πέθαναν ήταν υψηλότερη από την αντίστοιχη των ασθενών που επέζησαν ($129,3 \pm 2.4$ meq/L vs $125,45 \pm 7,2$ meq/L, $p=0.095$). Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη και τη δεύτερη ημέρα της αντιμετώπισης ήταν $0,26 \pm 0,16$ (0,08-0,5) και $0,28 \pm 0,09$ (0,2-0,41), αντίστοιχα.



ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Από τους ασθενείς που εμφάνισαν υπονατρίαμια κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσοκομείο 46 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη (επίπτωση ενδοноσοκομειακής υπονατρίαμιας 0,5%). Από αυτούς οι 24 ήταν άνδρες και οι 22 γυναίκες (σχέση Α:Γ=1:1). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 65.96 ± 16.14 (32-89) έτη, των ανδρών 66.4 ± 15.5 (40-89) έτη και των γυναικών 65.46 ± 17.4 (32-87) έτη. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ηλικία μεταξύ των ασθενών με εξωνοσοκομειακή και ενδοноσοκομειακή υπονατρίαμια ($p=0.147$).

Είκοσι ένα ασθενείς (45,6%) εμφάνισαν υπονατρίαμια εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου, 19 ασθενείς (41,3%) εξαιτίας SIADH, ενώ στα υπόλοιπα 6 περιστατικά (13%) η αιτιολογία ποικίλλει. Τα κύρια αίτια του SIADH ήταν οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς και οι νεοπλασίες. Όλοι οι ασθενείς ήταν κλινικά αιμοδυναμικά σταθεροί, ενώ κανένας ασθενής δεν εμφάνισε συμπτώματα που να μπορούν να αποδοθούν στη μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου.

Στον πίνακα 40 φαίνονται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών τη στιγμή της διάγνωσης της υπονατρίαμιας και στον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο (το μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο εργαστηριακών ελέγχων ήταν $3,2 \pm 0,99$ (2-5) ημέρες).

Πίνακας 40: Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών τη στιγμή της διάγνωσης της υπονατρίαμιας και στον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο

Παράμετρος	Κατά την εμφάνιση	Πριν την εμφάνιση	p-value
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	128.9±3	137.4±2,5	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	67.2±58.3	46.6±30.8	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.38±1.09	1.05±0.45	NS
Κάλιο (meq/L)	4.49±0.77	4.32±0.4	NS
Χλώριο(meq/L)	96.3±4.3	100.2±4.4	p=0.021
Ασβέστιο(mg/dl)	8.02±0.8	8.4±0.7	NS
Φωσφόρος (mg/dl)	4.2±2.1	3.95±1	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.56±0.2	1.6±0.3	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	5.18±3.4	4.5±2.4	NS



Ure/Cre	47.6±28.2	43.6±22.1	NS
PH	7.44±0.05	7.45±0.02	NS
ΟΥΡΑ			
Ε.Β	1020.5±6.1		
FENa(%)	1.93±1.92		
FEK(%)	24.4±17.3		
FECa(%)	2.6±2.5		
FEPO ₄ (%)	29.4±17.6		
FEMg(%)	9.7±12.7		
FECI(%)	1.82±1.7		
FEU.A(%)	21±16.6		
FEUre(%)	64.6±35,1		
Us+p/Ss+p	0.82±0.52		

Όπως φαίνεται στον πίνακα 40 δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις τιμές των βιοχημικών παραμέτρων (εκτός βέβαια του νατρίου και του χλωρίου) μεταξύ αυτών των δύο χρονικών στιγμών. Η απουσία διαφορών αφορά τόσο τους ασθενείς με το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH όσο και τους υποογκαιμικούς ασθενείς (οι οποίοι ωστόσο είχαν κατά την εμφάνιση της υπονατριαιμίας υψηλότερα επίπεδα ουρίας (97,6 ± 60 mg/dl vs 54,1 ± 27.3 mg/dl, p=0.032)

Ήδη, πριν τη διάγνωση της υπονατριαιμίας οι ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου σε σύγκριση με τους ασθενείς με SIADH είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου (138±1.7 meq/L vs 136±1,6 meq/L, p=0.009), ουρίας (54.1±27,3 mg/dl vs 31.3±20.3 mg/dl, p=0.035), κρεατινίνης (1.24±0,57 mg/dl vs 0.8±0.14 mg/dl, p=0.022), καθώς και ουρικού οξέος (5.84±2,4 mg/dl vs 2.9±1.5 mg/dl, p=0.001). Αντίθετα δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα του καλίου (4,38±0.56 meq/L vs 4,29±0,3 meq/L, p=0.63), του ασβεστίου (8.48±0,8 mg/dl vs 8.4±0.4 mg/dl, p=0.92), του φωσφόρου (3.8±1,1 mg/dl vs 3.9±0.8 mg/dl, p=0.89), του μαγνησίου (1,73±0.3 meq/L vs 1,58±0,2 meq/L, p=0.28), καθώς και στο λόγο ουρίας προς κρεατινίνη (46,5±24.9 vs 37,3±18,2, p=0.32).

Στον πίνακα 41 συγκρίνονται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου με τα αντίστοιχα των ασθενών με SIADH τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της ενδοοσοκομειακής υπονατριαιμίας.



Πίνακας 41: Σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν ενδονοσοκομειακή υπονατρίαμια από συστολή του εξωκυττάριου όγκου και των ασθενών που εμφάνισαν ενδονοσοκομειακή υπονατρίαμια εξαιτίας SIADH

Κατά την εμφάνιση της υπονατρίαμιας

	Συστολή του εξωκυττάριου όγκου	SIADH	p-value
Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<u>ΠΛΑΣΜΑ</u>			
Νάτριο(meq/L)	128.6±2.4	128.9±3,8	NS
Ουρία (mg/dl)	97.6±60	27.5±11.3	p=0.000
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.96±1.4	0.81±0.14	p=0.009
Κάλιο (meq/L)	4.7±1	4.37±0.45	NS
Χλώριο(meq/L)	97.7±2.6	97.8±2.3	NS
Ασβέστιο(mg/dl)	7.7±0.6	8.04±0.5	NS
Φωσφόρος (mg/dl)	5.3±2.6	3.2±0.57	p=0.017
Μαγνήσιο(meq/L)	1.55±0.3	1.54±0.18	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	6.84±2.87	2.98±1.2	p=0.000
Ure/Cre	54±30.3	33.3±13.7	p=0.041
<u>ΟΥΡΑ</u>			
FENa(%)	1.82±2.65	2.32±1.2	NS
FEK(%)	24.9±21.7	21.3±15.4	NS
FECa(%)	2.13±2.4	3.41±2.7	NS
FEPO ₄ (%)	31.9±14.2	21.8±9.6	NS
FEMg(%)	9.5±10.3	11.18±16.6	NS
FECl(%)	0.83±0.8	2.99±1.8	p=0.014
FEU.A(%)	12.7±12.6	29.1±14.5	p=0.012
FEUre(%)	46.1±34,1	82.9±27.1	p=0.015
Us+p/Ss+p	0.5±0.26	1.17±0.57	p=0.009

Οι ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, φωσφόρου και ουρικού οξέος, ενώ είχαν χαμηλότερες κλασματικές απεκκρίσεις χλωρίου, ουρίας και ουρικού οξέος σε σύγκριση με τους ασθενείς με SIADH. Επιπρόσθετα, είχαν υψηλότερη τελική τιμή νατρίου (μετά τη θεραπευτική παρέμβαση) και συγκεκριμένα $137,8 \pm 2,6$ (134-142) meq/L έναντι $134,33 \pm 3,79$ (129-140) meq/L ($p=0,019$)

Στον πίνακα 42 φαίνονται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ενδονοσοκομειακό και εξωνοσοκομειακό SIADH



Πίνακας 42: Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ενδονοσοκομειακό και εξωνοσοκομειακό SIADH

Παράμετρος	Εξω-νοσοκομειακό Ενδο-νοσοκομειακό SIADH		p-value
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	126.6±6.4	128.9±3.8	NS
Ουρία (mg/dl)	25.6±12.7	27.5±11.3	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.8±0.13	0.8±0.14	NS
Κάλιο (meq/L)	4.37±0.45	4.25±0.6	NS
Χλώριο(meq/L)	91±7.5	97.8±2.3	p=0.008
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.6	8.04±0.5	p=0.011
Φωσφόρος (mg/dl)	2.86±0.6	3.2±0.57	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.23	1.54±0.18	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	3.02±1.15	2.98±1.27	NS
Ure/Cre	31.1±11.6	37.3±18.2	NS
Αλβουμίνη(gr/dl)	3.5±0.65	3.±0.53	p=0.049
ΟΥΡΑ			
FENa(%)	0.82±0.64	2.3±1.23	p=0.000
FEK(%)	12.9±9.4	21.3±15.4	p=0.031
FECa(%)	1.7±1.4	3.41±2.7	p=0.017
FEPO ₄ (%)	23.5±13.8	21.8±9.6	NS
FEMg(%)	4.2±3.7	11.2±16.7	p=0.041
FECI(%)	1.46±0.9	3±1.8	p=0.004
FEU.A(%)	20.8±10.7	29.1±14.5	p=0.049
FEUre(%)	80.9±30.6	82.9±27.1	NS
Us+p/Ss+p	0.7±0.38	1.174±0.5	p=0.003

Οι ασθενείς με ενδονοσοκομειακό SIADH είχαν υψηλότερες τιμές χλωρίου και χαμηλότερες ασβεστίου και αλβουμίνης. Επίσης, είχαν υψηλότερες κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου, καλίου, ασβεστίου, μαγνησίου, χλωρίου και ουρικού οξέος σε σύγκριση με τους ασθενείς με εξωνοσοκομειακό SIADH.

Στον πίνακα 43 φαίνονται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ενδονοσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή συστολή του εξωκυττάρου όγκου



Πίνακας 43: Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου (ενδονοσοκομειακή vs εξωνοσοκομειακή συστολή του εξωκυττάριου όγκου)

Παράμετρος	Εξω-νοσοκομειακή Ενδο-νοσοκομειακή συστολή εξωκυττάριου όγκου		p-value
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<u>ΟΡΟΣ</u>			
Νάτριο(meq/L)	128.4±4.8	128.6±2,46	NS
Ουρία (mg/dl)	88.4±64.2	97.6±60	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.38±0.6	1.96±1.4	NS
Κάλιο (meq/L)	4.38±0.78	4.7±1	NS
Χλώριο(meq/L)	94±6.5	97.7±2.6	NS
Ασβέστιο(mg/dl)	8.5±0.8	7.78±0.63	p=0.019
Φωσφόρος (mg/dl)	3.55±1	5.3±2.6	p=0.005
Μαγνήσιο(meq/L)	1.5±0.29	1.55±0.27	NS
Ουρικό οξύ(mg/dl)	6.82±2.86	6.84±2.87	NS
Ure/Cre	60±30	54±30.3	NS
Αλ βουμίνη	3.46±0.8	2.49±0.6	p=0.000
<u>ΟΥΡΑ</u>			
FENa(%)	0.46±0.48	1.82±2.65	p=0.012
FEK(%)	18.3±14.9	24.9±21.7	NS
FECa(%)	0.97±1	2.13±2.4	p=0.044
FEPO ₄ (%)	28.6±17.3	31.9±14.2	NS
FEMg(%)	7.3±6.1	9.4±10.3	NS
FECl(%)	0.94±1.05	0.8±0.8	NS
FEU.A(%)	10.9±7	12.7±12.6	NS
FEUre(%)	40.3±21,3	46.1±34.	NS

Οι ασθενείς με ενδονοσοκομειακή συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχαν χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου και αλβουμίνης και υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου. Επίσης, είχαν υψηλότερες κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου και ασβεστίου σε σύγκριση με τους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή συστολή του εξωκυττάριου όγκου.

Συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Το 28.5% των ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπονατρίαμια είχε τουλάχιστον μία συνυπάρχουσα ηλεκτρολυτική διαταραχή. Έξι ασθενείς (13%) είχαν **υπερφωσφαταιμία** (όλοι ανήκαν στην υποομάδα των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου). **Υποφωσφαταιμία** εμφάνισαν 2 ασθενείς (4,3%), **υποκαλιαιμία**



εμφάνισαν 2 ασθενείς (4.3%), ενώ υπομαγνησισαιμία παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς (6,5%).

Υποουριχαιμία (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό <4 mg/dl) εμφάνισαν 19 ασθενείς (41.3%). Οι 17/19 ασθενείς με υποουριχαιμία ανήκαν στην υποομάδα των ασθενών με SIADH.

Στην ομάδα της συστολής του εξωκυττάριου όγκου

FENa(%) <0.5 εμφάνισε το 60% των ασθενών, FEUre(%) < 55 το 80% των ασθενών, FEU.A(%) <10 το 63,6%, ενώ στο 75% των περιστατικών παρατηρήθηκε συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >5 mg/dl. Τέλος, Ure/Cre $> 20/1$ παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ Ure/Cre $> 40/1$ παρατηρήθηκε στο 42% των περιστατικών.

Στην ομάδα του SIADH

FENa(%) >0.5 εμφάνισε το 75% των ασθενών, FEUre(%) > 55 το 90% των περιστατικών, FEU.A(%) >10 το 90% των ασθενών, ενώ στο 82% των περιστατικών παρατηρήθηκε συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό < 4 mg/dl. Τέλος, UNa < 20 meq/L παρατηρήθηκε στο 9% των περιστατικών, ενώ UNa > 40 meq/L στο 91% των ασθενών.

Αναμενόμενη διόρθωση – ρυθμός μεταβολής-έκβαση

Οι ασθενείς με SIADH αντιμετωπίστηκαν με περιορισμό της πρόσληψης υγρών. Στους ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου χορηγήθηκε ενδοφλέβια φυσιολογικός ορός.

Ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη ημέρα της αντιμετώπισης ήταν $0,24 \pm 0,08$ (0,125-0,4).

Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της ενδοφλέβιας χορήγησης διαλυμάτων ήταν 132.18 ± 2.7 meq/L, ενώ η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου ήταν $136,33 \pm 4,82$ meq/L, ($p=0.038$). Η μέση τελική τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου στους ασθενείς με SIADH ήταν $134,33 \pm 3,79$ ενώ στους ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου ήταν 137.8 ± 2.6 , ($p=0.019$).

Από το σύνολο των 46 ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία κατέληξαν 5 ασθενείς (θνητότητα 10,8%). Η μέση ηλικία των ασθενών που πέθαναν δεν διέφερε από τη μέση ηλικία των υπόλοιπων ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία



{74,6 ± 13(61-87) έτη vs 66 ± 15,8(32-89) έτη, $p=0.37$). Οι ασθενείς που πέθαναν είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της υπονατριαιμίας σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία {130,3±2,88 (125-132) meq/L vs 128.7±3 (122-133) meq/L, $p=0.39$ }. Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου σε αυτούς τους ασθενείς ήταν μικρότερος από 0,5 meq/L/h. Μία ασθενής πέθανε την ημέρα της διάγνωσης της υπονατριαιμίας (τιμή νατρίου 125 meq/L) εξαιτίας λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε έδαφος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, ενώ η τιμή του νατρίου στον ορό των υπόλοιπων ασθενών την ημέρα του θανάτου ήταν ≥ 130 meq/L. Ο πρώτος από αυτούς τους ασθενείς είχε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (η κρεατινίνη ήταν 6,3 mg/dl), η δεύτερη ασθενής είχε οξεία νεφρική ανεπάρκεια εξαιτίας ραβδομύλυσης (πιθανή παρανεοπλασματική εκδήλωση νεοπλασίας ωοθηκών), η τρίτη ασθενής εμφάνισε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία εξαιτίας βαριάς θρομβοπενίας (απλασία μυελού μετά από χημειοθεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία), ενώ ο τέταρτος ασθενής εμφάνισε σηπτική καταπληξία.

Στο σύνολο των 204 υπονατριαιμικών ασθενών με εξω- και ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία παρατηρήθηκαν 15 θάνατοι (θνητότητα υπονατριαιμίας 7,35%). Τέλος, η συνολική επίπτωση της υπονατριαιμίας ήταν 2,2%.

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Ασθενείς και μέθοδοι

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν μη επιλεγμένοι διαδοχικοί ενήλικες ασθενείς (ηλικίας ≥ 14 ετών) που εισήχθησαν στην παθολογική κλινική του Π.Π.Ν. Ιωαννίνων με υπερνατριαιμία (εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία) ή εμφάνισαν υπερνατριαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία). Η διάρκεια της μελέτης ήταν 2,5 χρόνια. Η διάγνωση της υπερνατριαιμίας τέθηκε όταν η συγκέντρωση του νατρίου του ορού ήταν μεγαλύτερη από 147 meq/L σε δύο διαδοχικές μετρήσεις (για τον αποκλεισμό ενδεχόμενου εργαστηριακού λάθους). Σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία υπολογίσθηκε η διορθωμένη, για το βαθμό της υπεργλυκαιμίας, τιμή νατρίου (όπως αναφέρεται στο κεφάλαιο της υπονατριαιμίας). Διορθωμένη τιμή



νατρίου $<148 \text{ meq/L}$ αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη. Κατά τη διάρκεια της λήψης του ιστορικού των ασθενών δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην ενδεχόμενη μειωμένη πρόσληψη υγρών, στην ύπαρξη πολυουρίας ή διαρροϊκού συνδρόμου, στη χορήγηση διουρητικών ή ψυχοτρόπων φαρμάκων (είδος φαρμάκου και δοσολογία), στη χορήγηση ωσμωτικά δραστικών ουσιών ή στην υπερφόρτωση με νάτριο και διερευνήθηκε η πιθανότητα ψυχογενούς υποδιψίας. Η αρχική εξέταση των ασθενών συμπεριλάμβανε τη μέτρηση των σφύξεων και της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση, καθώς και τη μέτρηση της θερμοκρασίας και του σωματικού βάρους. Στους ασθενείς εκτιμήθηκε η κατάσταση του εξωκυττάριου όγκου (οίδημα, σπαργή του δέρματος, πίεση στις σφαγιτιδες φλέβες, ξηρότητα βλεννογόνων) και αξιολογήθηκαν τα συμπτώματα που πιθανά συσχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα του νατρίου.

Πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση λαμβάνονταν από τους ασθενείς δείγματα αίματος και ούρων. Στον ορό μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης, της ουρίας (Ure), της κρεατινίνης (Cre), του νατρίου (Na), του καλίου (K), του χλωρίου (Cl), του ασβεστίου (Ca), του φωσφόρου (PO_4), του μαγνησίου (Mg), του ουρικού οξέος (U.A), των λευκωμάτων και της αλβουμίνης. Επίσης, μετρήθηκε η ωσμωτικότητα του πλάσματος (Posm). Στο δείγμα ούρων μετρήθηκαν η ωσμωτικότητα (Uosm) και το ειδικό βάρος (E.B) και οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης και των λευκωμάτων. Επιπρόσθετα, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις του νατρίου, του καλίου, του χλωρίου, του ασβεστίου, του φωσφόρου, του μαγνησίου, του ουρικού οξέος και της ουρίας και υπολογίσθηκαν οι κλασματικές τους απεκκρίσεις (F.E). Επίσης, ελήφθησαν αέρια αρτηριακού αίματος για τον καθορισμό του pH, της PCO_2 , της PO_2 και των HCO_3^- .

Σε όλους τους ασθενείς υπολογίσθηκε η σχέση ουρίας προς κρεατινίνη στον ορό (Ure/Cre).

Επιπρόσθετα, συγκρίθηκαν οι κλινικές και βιοχημικές παράμετροι των ασθενών της μελέτης με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 153 υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου με τον υπό μελέτη πληθυσμό.

Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβια διαλύματα για τη διόρθωση της υπερνατριαιμίας υπολογίσθηκε η αναμενόμενη διόρθωση της συγκέντρωσης του νατρίου ($\Delta[\text{Na}^+]$) σύμφωνα με την προτεινόμενη από τους Madias και Adrogue μέθοδο (όπως αναφέρεται στο κεφάλαιο της υπονατριαιμίας).

Επιπρόσθετα, στη μελέτη εκτιμήθηκε ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του νατρίου και η έκβαση των ασθενών.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Α) Εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία

Από τους ασθενείς που εμφάνισαν υπερνατριαιμία κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, 50 ασθενείς (30 γυναίκες και 20 άνδρες) πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, ενώ στο ίδιο χρονικό διάστημα 9100 ασθενείς εισήχθησαν στην παθολογική κλινική. Κατά συνέπεια, η επίπτωση της εξωνοσοκομειακής υπερνατριαιμίας ανέρχεται σε ποσοστό 0,55%. Σαράντα έξι ασθενείς (92%) είχαν ηλικία μεγαλύτερη από 65 έτη. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $76,32 \pm 12,26$ (37-100) έτη [άνδρες $73,4 \pm 10,04$, γυναίκες $78,26 \pm 10,7$, $p=0.17$]. Πέντε ασθενείς (10%) ήταν ασυμπτωματικοί, είκοσι ασθενείς (40%) εμφάνιζαν ήπια συμπτώματα, ενώ 15 ασθενείς (30%) ήταν σε κωματώδη κατάσταση. Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου στον ορό των ασθενών με ήπια συμπτώματα ήταν $160,37 \pm 10,16$ (148-182) meq/L, ενώ των ασθενών που βρίσκονταν σε κωματώδη κατάσταση ήταν $162 \pm 9,9$ (148-183) meq/L, $p=0.58$. Τέλος, η μέση τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου στον ορό των 5 ασυμπτωματικών ασθενών ήταν μικρότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή του συνόλου ($n=45$) των ασθενών που εμφάνισε συμπτώματα [$152 \pm 6,8$ (148-164) meq/L vs $161,2 \pm 9,95$ meq/L, $p=0.058$]. Με βάση την κλινική εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου έξι (6) ασθενείς (12%) ήταν νορμοογκαιμικοί, 19 ασθενείς (38%) εμφάνιζαν ήπια υποογκαιμία, 24 ασθενείς (48%) σοβαρή υποογκαιμία, ενώ ένας ασθενής είχε περιφερικά οιδήματα.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων περισσότεροι του ενός παράγοντες συνέβαλλαν στην εμφάνιση της υπερνατριαιμίας. Αναλυτικότερα: 42 ασθενείς (84%) εμφάνισαν εμπύρετο νόσημα (οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος καλύπτουν το 26,2% των περιστατικών με υποκείμενη λοίμωξη), 16 ασθενείς (32%) είχαν υποκείμενη νευρολογική πάθηση (κυρίως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή άνοια), 20 ασθενείς (40%) είχαν αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη, 2 ασθενείς (4%) έπαιρναν διουρητικά (ένας φουροσεμίδη και ένας θειαζιδικό διουρητικό), ένας ασθενής έπασχε από ψυχογενή υποδιψία και ένας από κεντρογενή άπιοιο διαβήτη. Τέλος, σε 18 ασθενείς (36%) η υπερνατριαιμία παρατηρήθηκε τους θερινούς μήνες με αυξημένη θερμοκρασία του περιβάλλοντος.

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 44

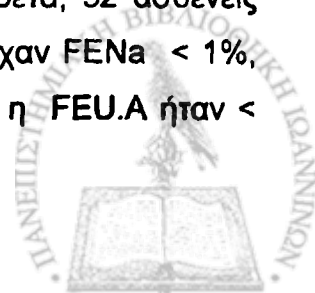


Πίνακας 44. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατρίαμια

Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Εύρος τιμών
<u>ΟΡΟΣ</u>		
Νάτριο (meq/L)	160.4 ± 9.9	148-183
Ουρία (mg/dl)	155,3 ± 89.6	23-498
Κρεατινίνη (mg/dl)	2.05 ± 1.06	0.8-4.2
Κάλιο (meq/L)	4.25 ± 0.71	2.3-5,8
Χλώριο (meq/L)	117,1 ± 12	77-105
Ασβέστιο (mg/dl)	8.9 ± 1.1	7.8-11.1
Φωσφόρος (mg/dl)	4.03 ± 1,3	1.31-6,9
Μαγνήσιο(meq/L)	2.09 ± 0.43	0.99-2.7
Ουρικό οξύ (mg/dl)	9.81± 3.94	3,8-18
Λευκώματα(gr/dl)	7,6± 0.9	5,4-9.3
Αλβουμίνη(gr/dl)	3,85±0.7	2,6-5,1
Γλυκόζη(mg/dl)	329,22±306,5	76-1301
Posm(mosmol/Kg)	369,8±20,6	347-392
Ure/Cre	77 ± 25,9	28,7-156,9
<u>ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ</u>		
PH	7.4 ± 0.08	7.1-7.52
HCO ₃ ⁻	21,6 ± 5,8	6-34
PCO ₂	33,9± 7,5	14-52,6
<u>ΟΥΡΑ</u>		
Uosm(mosmol/Kg)	552±103	433-615
Ειδικό βάρος	1025,5± 6	1011-1030
FENa(%)	0.52± 0.89	0.08-4.6
FEK(%)	22.9 ± 12.1	8-52.3
FECa(%)	1 ± 1,15	0.3-3.8
FEPO ₄ (%)	36.9 ± 36.2	12.3-105
FEU.A(%)	6.39 ± 2.5	3.2-9.45
FEUre(%)	36.48 ± 25.9	28.7-157

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σε όλες τις βιοχημικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν.

Οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατρίαμια εμφανίζουν συχνά συστολή του εξωκυττάριου όγκου, οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή προνεφρική αζωθαιμία. Πράγματι, διαπιστώθηκε ότι 34 ασθενείς (68%) είχαν κρεατινίνη μεγαλύτερη από 1,4 mg/dl, σε 47 ασθενείς (94%) η σχέση Ure/Cre ήταν >40/1, ενώ κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σχέση Ure/Cre < 20/1. Επιπρόσθετα, 32 ασθενείς (64%) είχαν νάτριο ούρων (UNa) < 20 meq/L, 46 ασθενείς (92%) είχαν FENa < 1%, ενώ 40 ασθενείς (80%) είχαν FENa < 0,5%. Σε 49 ασθενείς (98%) η FEU.A ήταν <



10%, ενώ σε 44 ασθενείς (88%) η FEUre ήταν < 55%. Υπερουριχαιμία (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >6 mg/dl στις γυναίκες και >7 mg/dl στους άνδρες) εμφάνισαν 39 ασθενείς (78%), Το εύρος τιμών του ουρικού οξέος ήταν 7.4-18 mg/dl. Συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >5 mg/dl παρατηρήθηκε σε 46 ασθενείς (92%). Αντίθετα, υποουριχαιμία (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό <4 mg/dl) εμφάνισαν μόνο 2 ασθενείς (4%). Συνοπτικά τα ευρήματα αυτά φαίνονται στον πίνακα 45

Πίνακας 45 Εργαστηριακοί δείκτες σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία

Παράμετρος	ασθενείς	ποσοστό(%)
UNa < 20 meq/L	32	64
FENa(%) <0,5	40	80
FENa(%) <1	46	92
FEU.A(%) <10	49	98
FEUre(%) <55	44	88
Ure/Cre >40/1	47	94
Ure/Cre >30/1	49	98
Ure/Cre >20/1	50	100
Cre >1.4 mg/dl	34	64

Οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία φαίνεται ότι εμφανίζουν σημαντικότερου βαθμού υποογκαιμία σε σύγκριση με τους ασθενείς με υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Πράγματι, οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας ($155,3 \pm 89,6$ mg/dl vs $88,4 \pm 64,2$ mg/dl, $p=0.000$) κρεατινίνης ($2,05 \pm 1,06$ mg/dl vs $1,38 \pm 0,64$ mg/dl, $p=0.002$), ουρικού οξέος ($9,81 \pm 0,9$ mg/dl vs $6,82 \pm 2,86$ mg/dl, $p=0.003$) καθώς και του λόγου ουρίας προς κρεατινίνη ($77 \pm 25,9$ vs 60 ± 30 , $p=0.005$). Επιπρόσθετα, είχαν χαμηλότερες τιμές κλασματικής απέκκρισης ουρικού οξέος ($6,39 \pm 2,5$ vs $10,96 \pm 7$, $p=0.03$). Αντίθετα δεν υπήρξαν διαφορές στις κλασματικές απεκκρίσεις του νατρίου ($0,52 \pm 0,89$ vs $0,46 \pm 0,48$, $p=0.66$) και της ουρίας ($36,48 \pm 25,9$ vs $40,38 \pm 21,3$, $p=0.3$).

Συνοπτικές διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας

Είκοσι επτά ασθενείς (ποσοστό 54%) με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχαν τουλάχιστον μία επιπρόσθετη ηλεκτρολυτική διαταραχή **Υπερφωσφαταιμία**



(συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό > 5 mg/dl) εμφάνισαν 14 ασθενείς (ποσοστό 28%). Η μέση τιμή της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στον ορό των ασθενών με υπερφωσφαταιμία ήταν $2,4 \pm 0,8$ (1,5-3,7) mg/dl. **Υπερμαγνησισαιμία** (συγκέντρωση του μαγνησίου στον ορό > 2,1 meq/L) παρατηρήθηκε σε 22 ασθενείς (ποσοστό 44%). Σε 20 από τους ασθενείς με υπερμαγνησισαιμία (91%) η κρεατινίνη του ορού ήταν μεγαλύτερη από 1,4 mg/dl. **Υποφωσφαταιμία** εμφάνισαν 5 ασθενείς (10%), **υποκαλιαιμία** 7 ασθενείς (14%), **υπομαγνησισαιμία** εμφάνισαν 2 ασθενείς (4%), ενώ ένας ασθενής εμφάνισε **υπερασβεστιαίμία**. Δεκαοκτώ ασθενείς (36%) είχαν pH > 7.45. Από αυτούς, οι τρεις είχαν μεταβολική αλκάλωση, οι επτά αναπνευστική αλκάλωση και οι υπόλοιποι οκτώ είχαν μεικτή διαταραχή (μεταβολική και αναπνευστική αλκάλωση). Τέλος, εννέα ασθενείς (18%) εμφάνισαν pH < 7.35. Από αυτούς, μεταβολική οξέωση παρουσίασαν 5 ασθενείς, ενώ 4 ασθενείς εμφάνισαν μεικτή μεταβολική και αναπνευστική οξέωση (οι δύο περιπτώσεις οξέωσης αφορούσαν ασθενείς με διαβητική κετοοξέωση, ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούσαν ασθενείς με σηπτική καταπληξία (γαλακτική οξέωση ή/και νεφρική ανεπάρκεια)).

Στον πίνακα 46 φαίνεται η σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων μεταξύ των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατρίαίμία και της ομάδας ελέγχου.

Πίνακας 46 Σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων μεταξύ των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατρίαίμία και της ομάδας ελέγχου.

	Εξωνοσοκομιακή υπερνατρίαίμία	Ομάδα ελέγχου	Στατιστική σημαντικότητα
Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<u>ΟΡΟΣ</u>			
Νάτριο(meq/L)	160.39±9.99	141,3±1,9	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	155.3±89.6	32±8.2	p=0.000
Κρεατινίνη (mg/dl)	2.05±1.06	0.9±0.14	p=0.000
Κάλιο (meq/L)	4.25±0.7	4.38±0.36	NS
Χλώριο(meq/L)	117.2±12.06	105±1.9	p=0.000
Ασβέστιο(mg/dl)	8.9±1.09	9.42±0.36	p=0.000
Φωσφόρος (mg/dl)	4.03±1.3	3.41±0.5	p=0.000
Μαγνήσιο(meq/L)	2.09±0.43	1.66±0.1	p=0.000
Ουρικό οξύ(mg/dl)	9.8±3.94	4.59±1.48	p=0.044
<u>ΟΥΡΑ</u>			
FENa(%)	0.52±0.89	0.73±0.49	NS



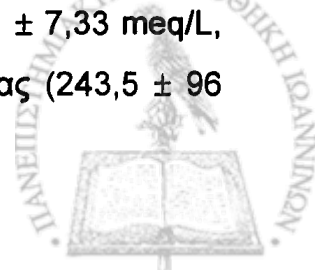
FEK(%)	22.9±12.04	11.8±6.4	p=0.000
FECa(%)	1±1.15	1.28±1.5	NS
FEPO ₄ (%)	36.9±36.2	15.6±7.3	p=0.000
FEU.A(%)	6.39±2,5	10.15±11.7	p=0.000

Οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου, ουρίας, κρεατινίνης, χλωρίου, φωσφόρου, μαγνησίου και ουρικού οξέος, ενώ είχαν χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Παράλληλα, οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερες κλασματικές απεκκρίσεις καλίου και φωσφόρου, αλλά και μικρότερες κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου και ουρικού οξέος πιθανά στα πλαίσια συστολής του εξωκυττάριου όγκου.

Αναμενόμενη διόρθωση – ρυθμός μεταβολής-έκβαση

Ο ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη και τη δεύτερη ημέρα της αντιμετώπισης ήταν $0,38 \pm 0,25$ (0,04-1,6) και $0,38 \pm 0,15$ (0,08-0,7), αντίστοιχα. Ο ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη μέρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης [αν δεν υπολογισθεί μία ιδιαίτερα αυξημένη τιμή (1,6 meq/L/h)] ήταν $0,35 \pm 0,15$ (0,04-0,7).

Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου (σε meq/L) το πρώτο 24ωρο της ενδοφλέβιας χορήγησης διαλυμάτων ήταν $156,66 \pm 8,19$, ενώ η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου ήταν $159,72 \pm 9,12$ (p=0.09). Το δεύτερο 24ωρο της αντιμετώπισης η αναμενόμενη συγκέντρωση του νατρίου ήταν $152,8 \pm 7,47$ και η επιτευχθείσα $154,37 \pm 8,6$ (p=0.43), ενώ το τρίτο 24ωρο $145,7 \pm 3,8$ και $146,4 \pm 3,57$, αντίστοιχα (p=0.71). Ωστόσο, υπήρχε μία υποομάδα 7 ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε μεγάλη απόκλιση μεταξύ της αναμενόμενης και της επιτευχθείσας συγκέντρωσης του νατρίου. Οι ασθενείς αυτοί σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους επιβεβαιώθηκε η εξίσωση 1 είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας ($290 \pm 109,6$ mg/dl vs $133,4 \pm 64,3$ mg/dl, p=0.000) και κρεατινίνης ($3,3 \pm 1$ mg/dl vs $1,8 \pm 0,93$ mg/dl, p=0.000), ενώ είχαν χαμηλότερα επίπεδα νατρίου ($155,1 \pm 7,3$ meq/L vs $161,2 \pm 10,1$ meq/L, p=0.135). Έτσι, ενώ με βάση την εξίσωση 1 αναμένονταν το πρώτο 24ωρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης πτώση της συγκέντρωσης του νατρίου, παρατηρήθηκε αντίθετα αύξηση της συγκέντρωσης του ($161,8 \pm 4,87$ meq/L vs $155,1 \pm 7,33$ meq/L, p=0.06). Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης της ουρίας ($243,5 \pm 96$

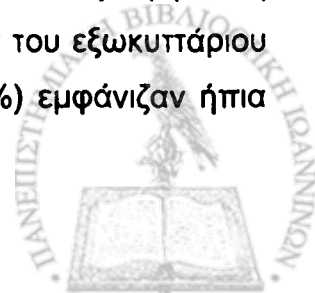


mg/dl vs 290.4 ± 109.6 mg/dl, $p=0.4$) και της κρεατινίνης ($2.57 \pm 0,94$ mg/dl vs 3.3 ± 1 mg/dl, $p=0.18$).

Από το σύνολο των 50 ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία κατέληξαν 14 ασθενείς (θνητότητα 28%). Η μέση ηλικία των ασθενών που πέθαναν ήταν μεγαλύτερη από τη μέση ηλικία των υπολοίπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία ($81,35 \pm 14,3(37-95)$ έτη vs $74,36 \pm 10,97(40-100)$ έτη, $p=0.069$). Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου εισαγωγής των ασθενών που πέθαναν ήταν $160,28 \pm 9,72$ (148-178), ενώ στα μη θανατηφόρα περιστατικά $160,44 \pm 10,23$. Ένας θάνατος μπορεί να αποδοθεί στη γρήγορη διόρθωση της υπερνατριαιμίας (1,6 meq/L/h) και αυτό επιβεβαιώθηκε ακτινολογικά. Πράγματι, εξαιτίας της επιδείνωσης του επιπέδου συνείδησης του ασθενή έγινε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, η οποία έδειξε εγκεφαλικό οίδημα. Στα υπόλοιπα θανατηφόρα περιστατικά ο ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) ήταν $0,39 \pm 0,136$ (0,08-0,56). Πέντε από τους ασθενείς που πέθαναν είχαν την ημέρα του θανάτου φυσιολογική συγκέντρωση νατρίου. Πέντε ασθενείς πέθαναν πριν τη διόρθωση της υπερνατριαιμίας (ο ρυθμός, όμως, της μείωσης του νατρίου ήταν ο επιθυμητός), ενώ σε τρεις ασθενείς η συγκέντρωση του νατρίου αυξήθηκε ή παρέμεινε σταθερή (αδυναμία διόρθωσης της υπερνατριαιμίας).

ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Από τους ασθενείς που εμφάνισαν υπερνατριαιμία κατά τη νοσηλεία τους στο νοσοκομείο 63 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη (επίπτωση ενδονοσοκομειακής υπερνατριαιμίας 0,7%). Από αυτούς οι 44 ήταν άνδρες και οι 29 γυναίκες (σχέση Α:Γ=1:1). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 73.95 ± 14.45 (31-96) έτη, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στη μέση ηλικία μεταξύ των ανδρών και των γυναικών (74.32 ± 13.58 έτη vs 73.5 ± 15.44 έτη, $p=0.82$). Πενήντα τρεις ασθενείς (84,2%) είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών. Σε 21 ασθενείς (33,3%) η κλινική κατάσταση επιδεινώθηκε με την εμφάνιση της υπερνατριαιμίας, ενώ σε 17 (27%) παρέμεινε αμετάβλητη. Είκοσι πέντε ασθενείς (39,6%) ήταν κωματώδεις πριν από την εμφάνιση της υπερνατριαιμίας. Με βάση την κλινική εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου 44 ασθενείς (70%) ήταν νορμοογκαιμικοί, 10 ασθενείς (16%) εμφάνιζαν ήπια



υποογκαιμία, 4 ασθενείς (6%) σοβαρή υποογκαιμία, ενώ 5 ασθενείς (8%) είχαν περιφερικά οίδημα. Οι ασθενείς με οίδημα είχαν ταυτόχρονα αζωθαιμία (η ουρία ήταν $150.2 \pm 59,3$ mg/dl) και υποαλβουμιναιμία (η αλβουμίνη ήταν $3 \pm 0,44$ g/dl).

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων περισσότεροι του ενός παράγοντες συνέβαλλαν στην εμφάνιση της υπερνατριαιμίας. Αναλυτικότερα: 43 ασθενείς (68,2%) εμφάνισαν εμπύρετο νόσημα (οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος καλύπτουν το 30% των περιστατικών με υποκείμενη λοίμωξη), 19 ασθενείς (30%) εμφάνισαν αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη, σε 13 ασθενείς (20,6%) χορηγήθηκε μαννιτόλη, ενώ 8 ασθενείς (12,7%) έπαιρναν διουρητικά (6 έπαιρναν φουροσεμίδα και 2 θειαζιδικά διουρητικά). Σε 8 ασθενείς (12,7%) υπήρχαν γαστρεντερικές απώλειες υγρών, ενώ σε 18 ασθενείς (28,5%) η υπερνατριαιμία παρατηρήθηκε τους θερινούς μήνες με αυξημένη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Σε 57 ασθενείς (87,3%) η πρόσληψη υγρών per os ήταν ελαττωμένη ή και μηδενική εξαιτίας της βαριάς κατάστασης των ασθενών ή και εξαιτίας ιατρικής εντολής (π.χ αντιμετώπιση παγκρεατίτιδας ή αιμορραγίας πεπτικού). Συμπερασματικά, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν αυξημένες υπότονες απώλειες, η αναπλήρωση των οποίων γίνονταν κυρίως (στο 87,3% των περιπτώσεων) με την ενδοφλέβια χορήγηση ισότονων ή και υπέρτονων διαλυμάτων.

Στον πίνακα 47 φαίνονται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας

Πίνακας 47 Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία τη χρονική στιγμή της διάγνωσης

Παράμετρος	Μέση τιμή \pm SD	Εύρος τιμών
<u>ΟΡΟΣ</u>		
Νάτριο (meq/L)	154.4 ± 5.9	148-173
Ουρία (mg/dl)	$101,8 \pm 67.2$	23-348
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.47 ± 0.74	0.6-4.4
Κάλιο (meq/L)	4.1 ± 0.7	2.7-5,6
Χλώριο (meq/L)	$117,5 \pm 5.8$	104-135
Ασβέστιο (mg/dl)	8.7 ± 1.2	6.7-13.8
Φωσφόρος (mg/dl)	$3.31 \pm 1,4$	1.1-9,1
Μαγνήσιο (meq/L)	1.71 ± 0.3	1.1-2.4
Ουρικό οξύ (mg/dl)	7 ± 3.36	1,8-15,3
Αλβουμίνη (gr/dl)	$3,32 \pm 0.63$	2-4,6
Γλυκόζη (mg/dl)	$160,6 \pm 67,5$	78-440
Ure/Cre	$68.4 \pm 25,8$	28,7-143,7
<u>ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ</u>		
PH	7.4 ± 0.05	7.29-7.51



HCO ₃ ⁻	21,8 ± 5,85	21.8-33
PCO ₂	32 ± 8	15.8-50
ΟΥΡΑ		
Ειδικό βάρος	1024 ± 5.2	1015-1035
UNa (meq/L)	82 ± 61.1	13-199
FENa(%)	1.48 ± 1.74	0.2-8.1
FEK(%)	37.1 ± 23.7	7.5-103.7
FECa(%)	1.68 ± 2,12	0.1-9.8
FEPO ₄ (%)	48.4 ± 22.4	8.2-88.2
FEMg(%)	10 ± 11.29	0.7-57.5
FECI(%)	2.6 ± 2.7	0.3-11.4
FEU.A(%)	60.4 ± 20.7	33.4-120
FEUre(%)	43.23 ± 21.8	15.4-110

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σε όλες τις βιοχημικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν.

Συνοπάρχουσες διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας

Τριάντα ένα ασθενείς (ποσοστό 49,2%) με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχαν τουλάχιστον μία επιπρόσθετη ηλεκτρολυτική διαταραχή. Υποφωσφαταιμία εμφάνισαν 16 ασθενείς (25,4%) με FEPO₄(%) 46,8 ± 25,2(18.9-85). Το 87,5% των ασθενών (14/16) είχαν FEPO₄(%) > 20. Υπερφωσφαταιμία (συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό > 5 mg/dl) εμφάνισαν 5 ασθενείς (ποσοστό 8%). Η μέση τιμή της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στον ορό των ασθενών με υπερφωσφαταιμία ήταν 2,9 ± 1,22 (1,4-4,9) mg/dl. Υποκαλιαιμία εμφάνισαν 8 ασθενείς (12,7%) με FEK(%) 57,8 ± 22,9 (26.7-92.5). Υπομαγνησισαιμία εμφάνισαν 4 ασθενείς (6,3%). Υπερμαγνησισαιμία (συγκέντρωση του μαγνησίου στον ορό > 2,1 meq/L) παρατηρήθηκε σε 6 ασθενείς (ποσοστό 9,5%). Σε όλες τις περιπτώσεις υπερμαγνησισαιμίας η κρεατινίνη του ορού ήταν μεγαλύτερη από 1,4 mg/dl. Υπασβεστιαίμια παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή, ενώ σε δύο ασθενείς παρατηρήθηκε υπερασβεστιαίμια.

Εκτός από τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές συχνές ήταν και οι διαταραχές της ομοιοστασίας του ουρικού οξέος. Συγκεκριμένα, υποουριχαιμία (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό <4 mg/dl) εμφάνισαν 10 ασθενείς (15,8%). Η FEU.A(%) ήταν



17.2 ± 9,88 (7,9-34,9). Σε επτά ασθενείς η FEU.A(%) ήταν >15%. Υπερουριχαιμία (συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >6 mg/dl στις γυναίκες και >7 mg/dl στους άνδρες) εμφάνισαν 32 ασθενείς (50,8%), με εύρος τιμών 6,5-15,3 mg/dl. Συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό >5 mg/dl παρατηρήθηκε σε 44 ασθενείς (70%).

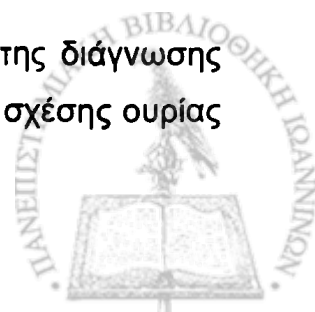
Είκοσι ασθενείς (31,7%) είχαν pH > 7.45. Από αυτούς, οι δώδεκα είχαν αναπνευστική αλκάλωση, οι δύο είχαν μεταβολική αλκάλωση και οι υπόλοιποι έξι είχαν μεικτή διαταραχή (μεταβολική και αναπνευστική αλκάλωση). Τέλος, πέντε ασθενείς (14,2%) εμφάνισαν μεταβολική οξέωση.

Στον πίνακα 48 φαίνεται η σύγκριση των βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας και στον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο {το μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο εργαστηριακών ελέγχων ήταν 2,2 ± 1,12 (1-5) ημέρες}.

Πίνακας 48 : Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας και στον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο

Παράμετρος	Κατά την εμφάνιση	Πριν την εμφάνιση	p-value
	της υπερνατριαιμίας	της υπερνατριαιμίας	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
ΟΡΟΣ			
Νάτριο(meq/L)	154.4±5.9	142.5±3,6	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	101.8±67.2	80.3±69	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.47±0.74	1.34±0.68	NS
Κάλιο (meq/L)	4.12±0.7	4.12±0.6	NS
Χλώριο(meq/L)	117.5±5.8	105.7±4.6	p=0.000
Ασβέστιο(mg/dl)	8.6±1.2	8.9±1.4	NS
Φωσφόρος (mg/dl)	3.3±1.4	3.95±1	NS
Μαγνήσιο(meq/L)	1.73±0.3	1.6±0.32	p=0.038
Ουρικό οξύ(mg/dl)	7±3.3	6.4±2.8	NS
Γλυκόζη(mg/dl)	160,6 ±67,5	159,4±94	NS
Αλβουμίνη	3.3±0.6	3.6±0.7	p=0.022
Ure/Cre	68,4±25.8	56.3±28.4	p=0.015

Όπως φαίνεται στον πίνακα 48 οι ασθενείς τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας είχαν υψηλότερα επίπεδα χλωρίου, μαγνησίου και σχέσης ουρίας



προς κρεατινίνη, ενώ είχαν χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν στον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο.

Φαίνεται ότι υπάρχουν δύο υποομάδες ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Η πρώτη υποομάδα (n=27) εμφάνισε νάτριο ούρων (UNa) >100 meq/L (τιμή που υποδηλώνει υπερφόρτωση με νάτριο). Σε αυτούς τους ασθενείς οι τιμές των βιοχημικών παραμέτρων, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου, δεν διέφεραν τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας με τις αντίστοιχες του αμέσως προηγούμενου εργαστηριακού ελέγχου { ουρία 57.8 ± 20.6 mg/dl vs 63.6 ± 26.1 mg/dl, $p=0.5$, κρεατινίνη 1.01 ± 0.26 mg/dl vs 1.1 ± 0.31 mg/dl, $p=0.2$, ουρικό οξύ 6.8 ± 3.6 mg/dl vs 5.7 ± 2.9 mg/dl, $p=0.42$ και λόγος ουρίας προς κρεατινίνη 59.7 ± 22.6 vs 57.4 ± 23.1 , $p=0.77$ }. Την υποομάδα αυτή αποτέλεσαν 27 ασθενείς (ποσοστό 42,8%), ενώ η κλασματική απέκκριση του νατρίου ήταν $\geq 0,7\%$. Την δεύτερη υποομάδα αποτέλεσαν 28 ασθενείς (ποσοστό 44,8%) με κλασματική απέκκριση νατρίου < 0,5% (UNa < 40 meq/L) εύρημα που υποδηλώνει συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Οι ασθενείς αυτοί τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας είχαν σε σύγκριση με τον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο υψηλότερες τιμές ουρίας (118.78 ± 43.4 mg/dl vs 80.1 ± 55.1 mg/dl, $p=0.03$), κρεατινίνης (1.7 ± 0.6 mg/dl vs 1.5 ± 0.9 mg/dl, NS), ουρικού οξέος (8.5 ± 3.8 mg/dl vs 7.4 ± 2.7 mg/dl, NS) και του λόγου ουρίας προς κρεατινίνη (70.92 ± 19.64 vs 49 ± 17.9 , $p=0.001$). Τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας οι ασθενείς με UNa < 40 meq/L σε σύγκριση με τους ασθενείς με UNa >100 meq/L είχαν υψηλότερες τιμές ουρίας (118.78 ± 43.4 mg/dl vs 57.87 ± 20.64 mg/dl, $p=0.000$), κρεατινίνης (1.7 ± 0.6 mg/dl vs 1.01 ± 0.26 mg/dl, $p=0.000$), ουρικού οξέος (8.5 ± 3.8 mg/dl vs 5.7 ± 2.97 mg/dl, $p=0.043$) και λόγου ουρίας προς κρεατινίνη (70.92 ± 19.64 vs 59.78 ± 22.6 , $p=0.14$), ενώ είχαν χαμηλότερες τιμές κλασματικών απεκκρίσεων νατρίου (0.34 ± 0.1 vs 2.65 ± 2.08 , $p=0.000$), χλωρίου (0.6 ± 0.37 vs 4.32 ± 3.2 , $p=0.01$), ουρίας (50.15 ± 14.8 vs 75.13 ± 23.4 , $p=0.003$) και ουρικού οξέος (9.3 ± 6 vs 11.82 ± 5.8 , $p=0.41$). Αντίθετα, η τιμή του νατρίου του ορού δεν διέφερε μεταξύ αυτών των δύο υποομάδων (155.5 ± 5.54 meq/L vs 153.43 ± 6.9 meq/L, $p=0.34$).

Στον πίνακα 49 γίνεται η σύγκριση των κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με εξωνοσοκομειακή και ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία.



Πίνακας 49: Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με υπερνατριαιμία (εξωνοσοκομειακή vs ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία).

Παράμετρος	Εξω-νοσοκομειακή Ενδο-νοσοκομειακή υπερνατριαιμία		p-value
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
Ηλικία	76,3±12,2	73,9±14,4	NS
<u>ΟΡΟΣ</u>			
Νάτριο(meq/L)	160.4±9.9	154.4±2,46	p=0.000
Ουρία (mg/dl)	155.3±89.6	101.8±67.2	p=0.000
Κρεατινίνη (mg/dl)	2.05±1.06	1.47±0.7	p=0.00
Κάλιο (meq/L)	4.25±0.7	4.1±0.7	NS
Χλώριο(meq/L)	117.2±12	117.5±5.8	NS
Ασβέστιο(mg/dl)	8.9±1.3	8.68±1.2	NS
Φωσφόρος (mg/dl)	4.03±1.3	3.34±1.4	p=0.035
Μαγνήσιο(meq/L)	2.1±0.43	1.73±0.3	p=0.000
Ουρικό οξύ(mg/dl)	9.8±3.94	7±3.36	p=0.007
Ure/Cre	76.9±25.9	68.4±25.8	NS
Αλβουμίνη	3.85±0.7	3.3±0.6	p=0.000
Γλυκόζη(mg/dl)	329,22 ±306,5	160,6±67,5	p=0.000
PH	7.4±0.08	7.41±0.05	NS
<u>ΟΥΡΑ</u>			
E.B	1025.5±6	1024±5.2	NS
FENa(%)	0.52±0.89	1.48±1.74	p=0.013
FEK(%)	22.9±12	37.1±23.7	p=0.014
FECa(%)	1±1.15	1.6±2.1	p=0.044
FEPO ₄ (%)	36.9±36.2	48.4±22.4	NS
FEMg(%)	7.3±6.1	9.4±10.3	NS
FEU.A(%)	6.39±2.5	11.9±7.9	p=0.041
FEUre(%)	36.48±25,9	60.4±20.7	p=0.000

Οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου, ουρίας, κρεατινίνης, γλυκόζης, φωσφόρου, μαγνησίου και ουρικού οξέος. Επιπρόσθετα, είχαν χαμηλότερα επίπεδα κλασματικών απεκκρίσεων νατρίου, καλίου, ουρίας και ουρικού οξέος σε σύγκριση με τους ασθενείς με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία εμφανίζουν μεγαλύτερου βαθμού συστολή του εξωκυττάρου όγκου και προνεφρική αζωθαιμία σε σύγκριση με τους ασθενείς με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία.



Αναμενόμενη διόρθωση – ρυθμός μεταβολής-έκβαση

Ο ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) την πρώτη και τη δεύτερη ημέρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν $0,24 \pm 0,1$ (0,04-0,5) και $0,29 \pm 0,13$ (0,08-0,58), αντίστοιχα.

Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου (σε meq/L) το πρώτο 24ωρο της ενδοφλέβιας χορήγησης διαλυμάτων ήταν $150,3 \pm 5,25$, ενώ η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου ήταν $153 \pm 7,64$ ($p=0.067$). Το δεύτερο 24ωρο της αντιμετώπισης η αναμενόμενη συγκέντρωση του νατρίου ήταν $149,8 \pm 4,62$ και η επιτευχθείσα $152,37 \pm 7,9$ ($p=0.179$), ενώ το τρίτο 24ωρο $146,8 \pm 1,87$ και $146,25 \pm 4,57$, αντίστοιχα ($p=0.83$).

Από το σύνολο των 63 ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία κατέληξαν 30 ασθενείς (θνητότητα 47,6%). Η μέση ηλικία των ασθενών που πέθαναν ήταν μεγαλύτερη από τη μέση ηλικία των υπολοίπων ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία ($75,7 \pm 13,9(31-95)$ έτη vs $72,36 \pm 14,96(34-96)$ έτη, $p=0.36$). Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας στον ορό των ασθενών που πέθαναν ήταν $154,46 \pm 5,87$ (149-173) meq/L, ενώ στα μη θανατηφόρα περιστατικά $154,42 \pm 6$ (148-171) meq/L [$p=0,97$]. Ο ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης του νατρίου (σε meq/L/h) για τα θανατηφόρα περιστατικά την πρώτη και τη δεύτερη ημέρα της αντιμετώπισης ήταν $0,2 \pm 0,08$ (0,08-0,33) και $0,2 \pm 0,14$ (0,08-0,4), αντίστοιχα. Δέκα ασθενείς (33,3%) πέθαναν την ημέρα της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας, ενώ για τους υπόλοιπους 20 ασθενείς που κατέληξαν η μέση τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου στον ορό την ημέρα του θανάτου ήταν $154,5 \pm 7,11$ (144-172) meq/L (επτά ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα νατρίου).

Στο σύνολο των 113 ασθενών με εξω- και ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία παρατηρήθηκαν 44 θάνατοι (θνητότητα υπερνατριαιμίας 38,9%).

Η συνολική επίπτωση της υπερνατριαιμίας ήταν 1,24%. Τέλος, η μέση ηλικία των υπερνατριαιμικών ασθενών ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των υπονατριαιμικών ασθενών ($75 \pm 13,5(31-100)$ έτη vs $69,64 \pm 14,4(30-95)$ έτη, $p=0.001$).



2.5 Συζήτηση

A) Υπονατριαιμία

Στη μελέτη αυτή εκτιμήσαμε την επίπτωση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς που εισήχθησαν στην κλινική μας με υπονατριαιμία ή εμφάνισαν υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η επίπτωση ανήλθε σε ποσοστό 2,2% και συμφωνεί με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας (αναφερόμενη επίπτωση 1-3%). Αναφέρεται επίσης ότι περίπου στα δύο τρίτα των περιπτώσεων η υπονατριαιμία εγκαθίσταται μετά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο.^{1,495} Αντίθετα, στη μελέτη μας μόνο το 25% των υπονατριαιμικών ασθενών εμφάνισε υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η διαφορά αυτή θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθεί στο γεγονός ότι στη μελέτη μας δεν συμπεριλήφθησαν μετεγχειρητικοί ασθενείς, στους οποίους, όπως είναι γνωστό, η επίπτωση της υπονατριαιμίας είναι αυξημένη. Επιπρόσθετα, η ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία είναι μία δυνητικά προβλέψιμη διαταραχή, η οποία μπορεί να αποφευχθεί και ως εκ τούτου η επίπτωση της είναι μικρότερη σε ένα εξειδικευμένο κέντρο.

Οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία είχαν μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με τους ασθενείς με ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία. Ωστόσο, η διαφορά στην ηλικία δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία παρατηρήθηκε κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, αφού μόνο το 29% των ασθενών είχε ηλικία μικρότερη των 65 ετών. Αν και η συχνότητα εμφάνισης της υπονατριαιμίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων (Α/Γ=1/1), οι άνδρες εμφάνισαν εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία σε μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με τις γυναίκες. Ωστόσο, η διαφορά αυτή, η οποία είναι στατιστικά σημαντική, μπορεί να αντικατοπτρίζει μόνο τη διαφορά στο μέσο όρο ζωής μεταξύ των δύο φύλων. Πράγματι, σύμφωνα με τα στοιχεία της εθνικής στατιστικής υπηρεσίας της Ελλάδας για τη δεκαετία 1990-2000, το προσδόκιμο επιβίωσης ήταν 74,6 έτη για τους άνδρες και 79,4 έτη για τις γυναίκες.

Στο σύνολο των ασθενών με υπονατριαιμία (ενδο- και εξωνοσοκομειακή) το πιο συχνό αίτιο ήταν το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH (SIADH). Παρόμοια είναι και τα δεδομένα της βιβλιογραφίας.⁴⁹⁶ Ωστόσο, ένα ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι τα θειαζιδικά διουρητικά ήταν το πιο συχνό αίτιο εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας, ενώ δεν διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην



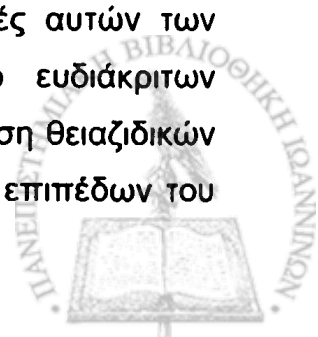
αιτιολογία της ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας. Το εύρημα αυτό υποσημαίνει τη σημασία της διάκρισης της υπονατριαιμίας σε εξω- και ενδονοσοκομειακή όσον αφορά τη διαγνωστική προσέγγιση των υπονατριαιμικών ασθενών. Επιπρόσθετα, καθιστά αναγκαία την επίμονη αναζήτηση ενδεχόμενης χορήγησης διουρητικών για την αιτιολογική διάγνωση και τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία. Αντίθετα, η συχνότητα των ενδοκρινοπαθειών (υποθυρεοειδισμός και ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων) ήταν ιδιαίτερα χαμηλή και κατά συνέπεια η αναζήτησή τους πρέπει να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις ανερμήνευτης υπονατριαιμίας.

Η πλειοψηφία των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία εμφάνισε μία ή περισσότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ωστόσο, η διαπίστωση μίας μεμονωμένης ηλεκτρολυτικής διαταραχής δεν βοηθά ιδιαίτερα στην ανεύρεση του αιτίου της υπονατριαιμίας. Πρέπει να αναφερθεί ότι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH και η υπονατριαιμία που οφείλεται στη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών συνοδεύονταν από πολλαπλές διαταραχές των ηλεκτρολυτών και των επιπέδων του ουρικού οξέος. Συγκεκριμένα, η συνύπαρξη υποουριχαιμίας και υποφωσφαταιμίας κάνει πολύ πιθανή τη διάγνωση του SIADH, ενώ η ανεύρεση υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας υποδηλώνει ότι η χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού είναι πιθανά το υποκείμενο αίτιο της υπονατριαιμίας.

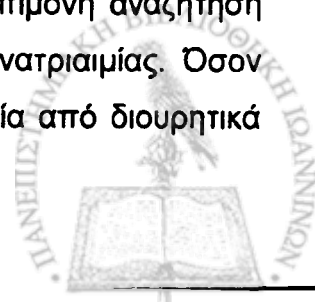
Οι ασθενείς με υπονατριαιμία που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (76,8 vs 68 έτη, $p=0.001$). Επιπρόσθετα, η υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίσθηκε κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (το 95% των ασθενών είχε ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών), ενώ η επίπτωσή της ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες (σχέση Γ/Α=2/1). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας.^{27,32-35,41-45} Πράγματι, πολλές μελέτες έδειξαν ότι οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά αφορούν ηλικιωμένες γυναίκες (το ποσοστό των γυναικών σε μερικές σειρές ανέρχεται στο 80%).^{27,40} Πρέπει να επισημανθεί ότι στη μελέτη μας οι γυναίκες εμφάνισαν υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά σε μικρότερη ηλικία συγκριτικά με τους άνδρες (74,9 vs 80,9 έτη). Η διαφορά αυτή, αν και δεν είναι στατιστικά σημαντική, ενισχύεται από τη διαφορά στο μέσο όρο ζωής μεταξύ των δύο φύλων και από τη μικρότερη ηλικία εμφάνισης της υπονατριαιμίας στους άνδρες στο σύνολο των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία.



Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υπονατριαιμίας από διουρητικά (82,5%) το φάρμακο χορηγούνταν σε μακροχρόνια βάση (> 1 μήνα). Οι πιο σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της υπονατριαιμίας σε αυτούς τους ασθενείς ήταν η αυξημένη πρόσληψη νερού (συνήθως μετά από ιατρική οδηγία για την αντιμετώπιση προνεφρικής αζωθαιμίας που διαπιστώθηκε σε βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας ή για την αντιμετώπιση δυσουρικών συμπτωμάτων) και η παρουσία συμπτωμάτων, όπως ναυτίας, ζάλης ή εμέτων, εξαιτίας μίας συνοδού πάθησης. Κατά συνέπεια, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην αξιολόγηση αυτών των συμπτωμάτων σε ασθενείς με υπονατριαιμία που παίρνουν μακροχρόνια διουρητικά, αφού αυτά τα συμπτώματα συσχετίζονται περισσότερο με την αιτιοπαθογένεια της υπονατριαιμίας (διαμέσου της αύξησης της έκκρισης της ADH) και λιγότερο με τη μείωση των επιπέδων του νατρίου. Επιπρόσθετα, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του νατρίου όταν για οποιοδήποτε λόγο αυξάνεται η πρόσληψη υγρών σε ασθενείς που παίρνουν διουρητικά σε μακροχρόνια βάση. Αντίθετα, η μελέτη μας έδειξε ότι όταν η μείωση των επιπέδων του νατρίου παρατηρηθεί σε βραχύ χρονικό διάστημα από τη χορήγηση των διουρητικών, οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως συμπτώματα που οφείλονται στην υπονατριαιμία. Εκτός από τη διαφορετική κλινική εικόνα αυτές οι δύο υποομάδες ασθενών εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα του νατρίου και του ουρικού οξέος. Πράγματι, οι υπονατριαιμικοί ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν διουρητικά για βραχύ χρονικό διάστημα είχαν χαμηλότερες τιμές νατρίου και ουρικού οξέος σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους τα διουρητικά χορηγούνταν σε μακροχρόνια βάση. Οι διαφορές αυτές πρέπει να αποδοθούν στο διαφορετικό υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό εμφάνισης της υπονατριαιμίας σε αυτές τις δύο υποομάδες των ασθενών. Στην πρώτη περίπτωση η υπονατριαιμία πιθανότατα συσχετίζεται με απρόσφορη έκκριση της ADH, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η υπονατριαιμία συσχετίζεται με την υποκείμενη συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Πράγματι, εκτός από τη διαφορά στα επίπεδα του ουρικού οξέος που αποτελεί πολύτιμο δείκτη για τη διάκριση μεταξύ συστολής και έκπτυξης του εξωκυττάριου όγκου,¹⁶⁸ όπως φαίνεται στον πίνακα 21, οι ασθενείς στους οποίους χορηγούνται διουρητικά σε μακροχρόνια βάση είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης και σχέσης ουρίας προς κρεατινίνη. Ωστόσο, οι διαφορές αυτών των παραμέτρων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Η παρουσία δύο ευδιάκριτων υποομάδων ασθενών με υπονατριαιμία που συσχετίζεται με τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών γίνεται περισσότερο εμφανής με τη χρησιμοποίηση των επιπέδων του



ουρικού οξέος στον ορό. Πράγματι, οι ασθενείς με συγκέντρωση ουρικού οξέος < 4 mg/dl εμφανίζουν εικόνα που μοιάζει με το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH (SIADH), ενώ οι ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος > 5 mg/dl εμφανίζουν εικόνα συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Επιπρόσθετα, από τους πίνακες 28 και 29 προκύπτει ότι ενώ μεταξύ των ασθενών με υπονατριαιμία από SIADH και των ασθενών με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε όλες τις βιοχημικές παραμέτρους (εκτός του φωσφόρου) που μελετήθηκαν, αυτές οι διαφορές περιορίστηκαν σημαντικά όταν η σύγκριση έγινε μεταξύ ασθενών με SIADH και ασθενών με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά που ταυτόχρονα είχαν επίπεδα ουρικού οξέος < 4 mg/dl. Έτσι, μεταξύ αυτών των δύο ομάδων ασθενών δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα της ουρίας, της κρεατινίνης, του ουρικού οξέος και της σχέσης ουρίας προς κρεατινίνη, παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου, ενώ οι διαφορές που υπήρχαν (υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου και χαμηλότερα επίπεδα καλίου και μαγνησίου στην ομάδα των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά) πιθανά αντανακλούν τις άμεσες μεταβολικές επιδράσεις των διουρητικών. Επιπρόσθετα, η ανάλυση των δεδομένων των πινάκων 34 και 35 έδειξε ότι ενώ μεταξύ των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου και των ασθενών με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε όλες τις βιοχημικές παραμέτρους (εκτός του ουρικού οξέος) που μελετήθηκαν, αυτές οι διαφορές περιορίστηκαν σημαντικά όταν η σύγκριση έγινε μεταξύ των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου και των ασθενών με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά που ταυτόχρονα είχαν επίπεδα ουρικού οξέος > 5 mg/dl. Τα υψηλότερα επίπεδα του ασβεστίου στην ομάδα των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά πιθανά αντανακλούν την άμεση επίδραση των διουρητικών στο μεταβολισμό του ασβεστίου. Η αναγνώριση αυτών των δύο υποομάδων ασθενών με υπονατριαιμία που συσχετίζεται με τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών αφενός μεν συμβάλει στην κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, αφετέρου δε έχει ιδιαίτερη σημασία στη διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Έτσι, σε ένα ασθενή με υπονατριαιμία, νατριούρηση, υποουριχαιμία και υποφωσφαταιμία (ευρήματα που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με SIADH) είναι αναγκαία η επίμονη αναζήτηση ενδεχόμενης χορήγησης διουρητικών ως πιθανού αιτίου της υπονατριαιμίας. Όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά

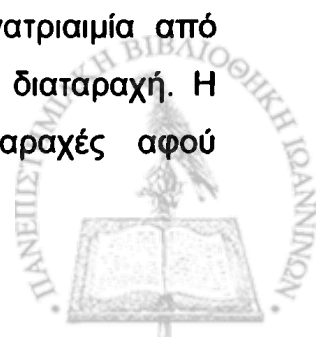


που μοιάζει με το SIADH, η διακοπή του διουρητικού, ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών per os και η διόρθωση του ισοζυγίου του καλίου έχουν ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της νορμονατριαιμίας. Αντίθετα, σε ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά και ευρήματα συστολής του εξωκυττάριου όγκου συχνά απαιτείται η ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού.^{27,40,41,45,49,50-53}

Αξίζει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά και χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος σε σύγκριση με τους ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά και υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος είχαν χαμηλότερα επίπεδα νατρίου και καλίου, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις κλασματικές απεκκρίσεις του νατρίου και του καλίου. Τα χαμηλότερα επίπεδα του καλίου πιθανότατα συσχετίζονται με την είσοδο του στα κύτταρα, μία διαδικασία στην οποία συμβάλει η αλκάλωση που εμφάνισαν αυτοί οι ασθενείς.

Πολλοί ερευνητές τονίζουν ιδιαίτερα τη σημασία της υποκαλιαιμίας στην εμφάνιση υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά. Για παράδειγμα, οι Fichman και συνεργάτες αναφέρουν ότι η χορήγηση καλίου είχε ως αποτέλεσμα τη διόρθωση της υπονατριαιμίας σε 4 ασθενείς με υπονατριαιμία και υποκαλιαιμία, ενώ συνεχίζονταν η χορήγηση του διουρητικού και ο περιορισμός της πρόσληψης νατρίου. Οι ερευνητές αυτοί διατύπωσαν την άποψη ότι η ένδεια καλίου προκαλεί μετακίνηση του νατρίου στον ενδοκυττάριο χώρο με αποτέλεσμα την περαιτέρω συστολή του εξωκυττάριου χώρου και τη διέγερση της απελευθέρωσης της ADH.²⁷ Ωστόσο, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η συμβολή της υποκαλιαιμίας στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας από διουρητικά δεν είναι σημαντική, αφού υπονατριαιμία παρατηρείται και μετά τη χορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών χωρίς την παρουσία υποκαλιαιμίας.⁴⁹⁷ Στη μελέτη μας ένα σημαντικό ποσοστό (32,5%) ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά έπαιρνε και καλιοσυντηρητικό διουρητικό και είχε φυσιολογικά επίπεδα καλίου (κανένας, όμως, ασθενής δεν έπαιρνε καλιοσυντηρητικά διουρητικά ως μονοθεραπεία). Ωστόσο, τα επίπεδα του νατρίου ήταν χαμηλότερα ($117,58 \pm 6,62 \text{ meq/L}$ vs $123,5 \pm 7,3 \text{ meq/L}$, $p=0,02$) στους 12 ασθενείς με υπονατριαιμία που ταυτόχρονα είχαν και υποκαλιαιμία. Έτσι, φαίνεται ότι η υποκαλιαιμία μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση ή την επιδείνωση της υπονατριαιμίας.

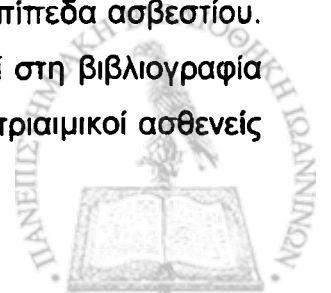
Πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι όλοι οι ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά είχαν τουλάχιστον μία επιπρόσθετη μεταβολική διαταραχή. Η υπερουριχαιμία και η υποουριχαιμία ήταν οι πιο συχνές διαταραχές αφού



παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 37,5% και 35% των ασθενών, αντίστοιχα. Επίσης, το 1/3 περίπου των ασθενών εμφάνισε υποκαλιαιμία που συνοδεύονταν από απρόσφορη καλιουρία (FEK>9%). Αξίζει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι η καλιουρία δεν ήταν χαρακτηριστικό μόνο των υποκαλιαιμικών ασθενών, αφού παρατηρήθηκε στο 92,5% των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά. Επιπρόσθετα, στο 30% των ασθενών παρατηρήθηκε υπομαγνησαιμία που συνοδεύονταν από απρόσφορη μαγνησιουρία (FEMg> 4%) ενώ, στο 15% των ασθενών συνυπήρχε υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιμία. Τέλος, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών είχε υποφωσφαταιμία και φωσφατουρία.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η κλασματική απέκκριση του καλίου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένδειξη χορήγησης διουρητικών σε υπονατριαιμικούς ασθενείς στους οποίους η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι γνωστή ή σε ασθενείς που αρνούνται τη λήψη διουρητικών. Συγκεκριμένα, οι W. Musch και συνεργάτες έδειξαν ότι FEK> 17% ή καλύτερα FEK > 20% παρατηρείται πολύ συχνά σε ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά και πολύ σπάνια σε ασθενείς με υπονατριαιμία από άλλα αίτια.²⁹⁰ Ωστόσο, στη μελέτη μας μόνο το 47,5% των ασθενών με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά είχε FEK > 20%, ενώ μόνο το 65% των ασθενών είχε FEK> 17%. Επιπρόσθετα, αυτά τα ευρήματα δεν ήταν σπάνια στους ασθενείς με το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH (πίνακας 25), καθώς και στους ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου (πίνακας 31). Πρέπει, επίσης, να αναφερθεί ότι το 12,5% των ατόμων που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου είχε FEK> 17%. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν την αδυναμία μίας μόνο βιοχημικής παραμέτρου να βοηθήσει σημαντικά στη σωστή διάγνωση του αιτίου της υπονατριαιμίας. Συνήθως απαιτείται συνδυασμός περισσότερων παραμέτρων που μειώνει μεν την ευαισθησία αλλά αυξάνει την ειδικότητα. Για παράδειγμα, αν για τη διάγνωση της υπονατριαιμίας από διουρητικά έπρεπε να πληρούνται τα κριτήρια FEK> 17% και FENa> 0,5%, τότε το 52% των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά και μόνο το 15% των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου θα ικανοποιούσαν αυτά τα κριτήρια.

Όπως αναμένονταν οι ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία είχαν χαμηλότερα επίπεδα καλίου και μαγνησίου, ενώ είχαν υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου. Ένα ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης μας που δεν έχει επισημανθεί στη βιβλιογραφία ήταν τα χαμηλότερα επίπεδα του νατρίου που εμφάνισαν οι υπονατριαιμικοί ασθενείς



από διουρητικά όχι μόνο σε σύγκριση με το σύνολο των υπολοίπων ασθενών με υπονατριαιμία όσο και με την κάθε υποομάδα ξεχωριστά (πίνακες 23,28,34). Πρέπει, επίσης, να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με υπονατριαιμία που συσχετίζονταν με τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών είχαν σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία αλλά και με τους ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου υψηλότερα επίπεδα του λόγου του αθροίσματος της συγκέντρωσης του νατρίου και του καλίου στον ορό και στα ούρα (Us+p/Ss+p). Το εύρημα αυτό δείχνει τη σημασία της αυξημένης απέκκρισης διαλυτών ουσιών (καλιούρησης και νατριούρησης) στην παθογένεια της υπονατριαιμίας από διουρητικά. Ωστόσο, Us+p/Ss+p >1 εμφάνισε μόνο το 17,5% των ασθενών. Επιπρόσθετα, το εύρημα αυτό στερείται ειδικότητας, αφού παρατηρήθηκε επίσης σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με SIADH.

Είναι γνωστό ότι η βαρύτητα της υπονατριαιμίας, η ηλικία και το φύλο αποτελούν παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με δυσμενή έκβαση της υπονατριαιμίας (με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να παρατηρείται σε ηλικιωμένες γυναίκες που παίρνουν διουρητικά).^{35,269,275-277,281} Επιπρόσθετα, η υποκαλιαιμία, η ηλικία και το φύλο συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε περιπτώσεις γρήγορης διόρθωσης της υπονατριαιμίας.^{265,295-300,304,313} Στη μελέτη μας οι ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά είχαν μεγαλύτερη ηλικία και χαμηλότερα επίπεδα νατρίου σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία. Επιπρόσθετα, το 30% των ασθενών είχε υποκαλιαιμία, ενώ σε τρεις ασθενείς ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου ήταν μεγαλύτερος από 0,5 meq/L/h. Ωστόσο, μεταξύ των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά δεν παρατηρήθηκε κανένας θάνατος. Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς εξήλθαν χωρίς νευρολογικά συμπτώματα ή ευρήματα. Έτσι, φαίνεται ότι η έκβαση της υπονατριαιμίας καθορίζεται κυρίως από την υποκείμενη νόσο, ιδιαίτερα όταν η διόρθωση της υπονατριαιμίας πραγματοποιείται με προσοχή και αποφεύγεται η απότομη αύξηση των επιπέδων του νατρίου. Η θνητότητα της υπονατριαιμίας από θειαζιδικά διουρητικά στη διεθνή βιβλιογραφία ανέρχεται περίπου στο 10%.⁴⁹⁷

Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο και το δεύτερο 24ωρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά ήταν σχετικά μικρότερη από την επιτευχθείσα (σελίδα 118).⁴⁹²⁻⁴⁹⁴ Στην πλειοψηφία των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά στους οποίους ήταν απαραίτητη η χορήγηση ενδοφλέβιων διαλυμάτων χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός ±

KCI με σκοπό τη διόρθωση της συνυπάρχουσας υποογκαιμίας ή/και υποκαλιαιμίας. Η εξίσωση 1 υποεκτιμά κάπως την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου, ιδιαίτερα όταν επιτευχθεί η διόρθωση του ισοζυγίου του όγκου και αυτό αναμένεται, αφού η χορήγηση φυσιολογικού ορού σε ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου έχει ως αποτέλεσμα (μετά την αποκατάσταση της νορμοογκαιμίας) τη μείωση της απελευθέρωσης ADH, την ταχεία αποβολή αραιών ούρων και τη γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας.

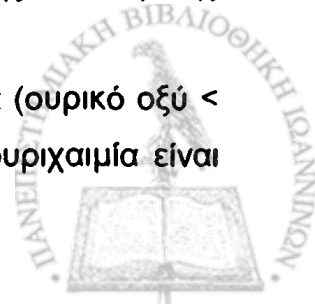
Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH ήταν το δεύτερο συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας (22,7%). Η συχνότητα εμφάνισης του δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων (σχέση ΑΓ=1/1). Οι άνδρες εμφάνισαν υπονατριαιμία από SIADH σε μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με τις γυναίκες. Ωστόσο, η διαφορά στην ηλικία δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η υπονατριαιμία από SIADH δεν παρατηρείται μόνο στα ηλικιωμένα άτομα, αφού το 1/3 των ασθενών είχε ηλικία μικρότερη των 65 ετών. Η ηλικία των ασθενών με SIADH δεν διέφερε από την ηλικία των υπολοίπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία. Η συχνότερη αιτία του SIADH ήταν οι νεοπλασίες και το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ Υπάρχουν ορισμένες αναφορές που ανεβάζουν στο 75% τη συχνότητα του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των νεοπλασματικών αιτιών του SIADH.⁴⁹⁸ Το ποσοστό αυτό στη μελέτη μας ήταν 21%. Επίσης, αναφέρεται ότι το SIADH στους ηλικιωμένους είναι συχνά ιδιοπαθές με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 26% και 60%.⁴⁹⁹ Στη μελέτη μας μόνο στο 11% των ασθενών δεν βρέθηκε η αιτιολογία του συνδρόμου. Ίσως, ο ενδεδειγμένος κλινικοεργαστηριακός έλεγχος βοηθά στην αναγνώριση της υποκείμενης αιτίας σε πολλές περιπτώσεις. Επιπρόσθετα, είχαμε την ευκαιρία να περιγράψουμε μία σπάνια περίπτωση SIADH εξαιτίας πολλαπλής σκλήρυνσης στη φάση έξαρσης της νόσου.⁵⁰⁰ Όπως είναι γνωστό, πολλές νευρολογικές παθήσεις συσχετίζονται με το SIADH. Ωστόσο, το σύνδρομο αυτό έχει περιγραφεί πολύ σπάνια σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (τρεις περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία). Όπως είναι επίσης γνωστό, η θεοφυλλίνη πολύ σπάνια προκαλεί υπονατριαιμία (συνήθως σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων του φαρμάκου) διαμέσου της αναστολής της επαναρρόφησης διαλυτών ουσιών τόσο στα εγγύς σωληνάρια όσο και στις θέσεις αραίωσης των νεφρών. Ωστόσο, είχαμε την ευκαιρία να περιγράψουμε μία σπάνια περίπτωση υπονατριαιμίας που οφείλονταν στη χορήγηση θεοφυλλίνης. Η μείωση των επιπέδων του νατρίου οφείλονταν στο SIADH.¹³⁵



Στη βιβλιογραφία τιμές FEουρικού οξέος $>10\%$, FEουρίας $> 55\%$, FENa $> 0.5\%$ καθώς και συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό μικρότερη από 4 mg/dl έχουν χρησιμοποιηθεί ως κριτήρια για την εργαστηριακή διάγνωση της έκπτωσης του εξωκυττάριου όγκου.^{53,169,290,302,322,501} Οι ασθενείς με SIADH βρίσκονται σε δυνάμει έκπτωση του εξωκυττάριου όγκου. Πράγματι, στη μελέτη μας το 91% των ασθενών με SIADH είχε FEουρικού οξέος $>10\%$, το $86,1\%$ των ασθενών είχε FEουρίας $> 55\%$ και το $83,4\%$ των ασθενών είχε σχέση ουρίας προς κρεατινίνη $< 40/1$, ενώ FENa $> 0.5\%$ παρατηρήθηκε μόνο στο $63,8\%$ των ασθενών. Τέλος, υψηλό νάτριο ούρων ($> 40 \text{ meq/L}$) παρατηρήθηκε μόνο στο 61.1% των ασθενών. Ωστόσο, όλοι οι δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου στερούνται ικανοποιητικής ευαισθησίας ή ειδικότητας. Για παράδειγμα, συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό μικρότερη από 4 mg/dl παρατηρήθηκε στο 86% των ασθενών με SIADH, αλλά και στο $21,4\%$ των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Μεγαλύτερη αξία για τη διάγνωση έχει ο συνδυασμός αυτών των εργαστηριακών δεικτών (σελίδα 121). Από την ανάλυση αυτών των δεδομένων φαίνεται ότι ο συνδυασμός FEUre $> 55\%$ και FEU.A $> 10\%$ έχει την υψηλότερη ευαισθησία για τη διάγνωση του SIADH ($85,3\%$), αλλά έχει σχετικά χαμηλή ειδικότητα (παρατηρείται για παράδειγμα και στο 21% των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου), ενώ ο συνδυασμός FENa $>0,5\%$ και FEUre $>55\%$ έχει χαμηλότερη ευαισθησία ($61,76\%$) αλλά εμφανίζει υψηλότερη ειδικότητα (παρατηρείται μόνο στο 7% των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου). Συμπερασματικά, οι εργαστηριακοί δείκτες εκτίμησης της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου και ιδιαίτερα οι συνδυασμοί τους παρέχουν πολύτιμη βοήθεια για τη διάγνωση του αιτίου της υπονατριαιμίας. Ωστόσο, είναι εμφανές ότι δεν υπάρχει παθογνωμονική εργαστηριακή εξέταση και η ερμηνεία των βιοχημικών παραμέτρων πρέπει να γίνεται υπό το πρίσμα του μεγάλου ποσοστού αλληλοεπικάλυψης.

Οι G. Decaux και συνεργάτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με SIADH και αυξημένη κλασματική απέκκριση ουρίας έχουν χαμηλή κλασματική απέκκριση νατρίου ($< 0,5\%$), η οποία υποδηλώνει χαμηλή διαιτητική πρόσληψη νατρίου.⁵⁰¹ Ωστόσο, τα δεδομένα της δικής μας μελέτης δεν επιβεβαιώνουν αυτά τα ευρήματα. Πράγματι, οι 13 ασθενείς με SIADH και FENa $< 0,5\%$ είχαν χαμηλότερα επίπεδα κλασματικής απέκκρισης ουρίας σε σύγκριση με τους 23 ασθενείς με FENa $> 0.5\%$ (σελίδα 121).

Η πλειοψηφία των ασθενών με SIADH (86%) είχε υποουριχαιμία (ουρικό οξύ $< 4 \text{ mg/dl}$) που οφείλονταν σε απρόσφορη ουρικοζουρία. Αν και η υποουριχαιμία είναι

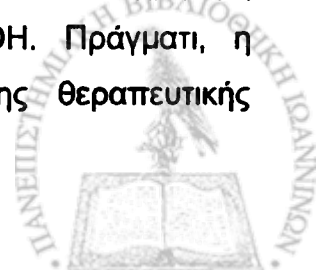


συχνή στο SIADH, πολύ χαμηλές τιμές ουρικού οξέος ($< 2 \text{ mg/dl}$) είναι σπάνιες.⁵³ Πράγματι, στη μελέτη μας μόνο το 17,2% των ασθενών είχε επίπεδα ουρικού οξέος $< 2 \text{ mg/dl}$. Επιπρόσθετα, το 1/3 των ασθενών εμφάνισε υποφωσφαταιμία που σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών οφείλονταν σε φωσφατουρία. Αν εξαιρέσουμε την υποφωσφαταιμία και κυρίως την υποουριχαιμία οι υπόλοιπες μεταβολικές διαταραχές ήταν σπάνιες σε ασθενείς με SIADH. Ωστόσο, είχαμε την ευκαιρία να περιγράψουμε την περίπτωση μίας ασθενούς με SIADH άγνωστης αιτιολογίας η οποία εμφάνισε πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές.⁵⁰² Συγκεκριμένα, η ασθενής είχε υποουριχαιμία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία και υποφωσφαταιμία με ταυτόχρονη ουρικοζουρία, καλιουρία, μαγνησιουρία, φωσφατουρία και ασβεστιουρία, ενώ η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό ήταν 114 meq/L . Φαίνεται ότι σε ορισμένους ασθενείς που στα πλαίσια του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH εμφανίζουν σημαντικού βαθμού έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου παρατηρείται σημαντική μείωση της επαναρρόφησης όχι μόνο του νατρίου, αλλά και άλλων παραμέτρων (ουρικό οξύ, κάλιο, ασβέστιο, φωσφόρος και μαγνήσιο).

Όπως αναμένονταν η πλειοψηφία των ασθενών με SIADH δεν εμφάνισε διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.

Οι ασθενείς με SIADH είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, φωσφόρου, ουρικού οξέος και σχέσης ουρίας προς κρεατινίνη σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατρίαίμία. Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές και αντανakλούν τις διαφορές στο ισοζύγιο του όγκου (οι ασθενείς με SIADH εμφανίζουν δύναμει έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου, ενώ οι περισσότεροι από τους υπόλοιπους ασθενείς εμφάνισαν ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος). Πρέπει, επίσης, να επισημανθεί ότι οι ασθενείς με SIADH είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, φωσφόρου και ουρικού οξέος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (δηλαδή με ασθενείς με νορμοογκαιμία). Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων φωσφόρου και ουρικού οξέος σε υπονατρίαίμικους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία πρέπει να κατευθύνει τον κλινικό γιατρό στη διάγνωση του SIADH υπό την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς δεν παίρνουν θειαζιδικά διουρητικά.

Η εξίσωση που διατύπωσαν οι H. Adrogue και N. Madias ήταν πολύ χρήσιμη για την αντιμετώπιση των συμπτωματικών ασθενών με SIADH. Πράγματι, η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της θεραπευτικής



αντιμετώπισης ήταν παρόμοια με εκείνη που μπορεί να προσδιορισθεί από την εξίσωση. Αξίζει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν συμπτώματα που συσχετιζόνταν με τη μείωση των επιπέδων του νατρίου και ως εκ τούτου υπέρτονα νατριούχα διαλύματα χορηγήθηκαν μόνο στο 19,4% των ασθενών.

Η τελική τιμή του νατρίου μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση στο σύνολο των ασθενών με SIADH ήταν μικρότερη από την αντίστοιχη των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου (σελίδα 136). Επιπρόσθετα, η διόρθωση της υπονατριαιμίας σε ασθενείς με SIADH επιτεύχθηκε σε σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τους ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Επομένως, η παραμονή της συγκέντρωσης του νατρίου στα κατώτερα φυσιολογικά ή και σε ελαφρώς υπονατριαιμικά επίπεδα μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση υποσημαίνει ότι το SIADH είναι το υποκείμενο αίτιο της υπονατριαιμίας, ενώ η γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας (συνήθως μέσα σε δύο ημέρες) δείχνει ότι η μείωση των επιπέδων του νατρίου οφείλεται συνήθως σε συστολή του εξωκυττάριου όγκου.

Σε σύνολο 36 ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από SIADH παρατηρήθηκαν 3 θάνατοι. Η μέση ηλικία και η μέση τιμή του νατρίου εισαγωγής των ασθενών που πέθαναν δεν διέφεραν από τις αντίστοιχες μέσες τιμές των υπολοίπων ασθενών με SIADH. Ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου στους ασθενείς που κατέληξαν ήταν μικρότερος από 0,5 meq/L/h, ενώ η τιμή του νατρίου στον ορό των ασθενών την ημέρα του θανάτου ήταν ≥ 130 meq/L. Είναι, επομένως, πολύ πιθανό οι θάνατοι να οφείλονται στην υποκείμενη νόσο και όχι στην υπονατριαιμία ή στο ρυθμό διόρθωσης της. Πράγματι, οι ασθενείς που πέθαναν είχαν βαριά υποκείμενα νοσήματα (διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος από λέμφωμα, πνευμονία σε έδαφος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και τελικού σταδίου νόσο ατροφίας πολλαπλών συστημάτων με διαταραχές της θερμορύθμισης).

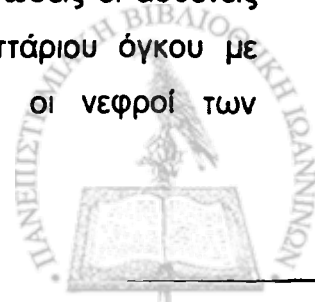
Η υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου ήταν το τρίτο συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας (20,25%). Η συχνότητα εμφάνισής της δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων (σχέση Α/Γ=1/1). Η υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου δεν παρατηρείται μόνο στα ηλικιωμένα άτομα, αφού το 28,1% των ασθενών είχε ηλικία μικρότερη των 65 ετών. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι η κλινική εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου σε υπονατριαιμικούς ασθενείς που δεν έχουν περιφερικά οίδημα είναι ορθή μόνο σε



ποσοστό 48%.²⁸⁸ Στη μελέτη μας η διάγνωση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου με τη χρησιμοποίηση κλινικών κριτηρίων (ελαττωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα βλεννογόνων, ελαττωμένη πίεση στις σφαγιτίδες φλέβες, πτώση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση των σφύξεων τουλάχιστον κατά 10% δύο λεπτά μετά την έγερση από την ύπτια θέση) έγινε περίπου στους μισούς ασθενείς με υποογκαιμία. Το εύρημα αυτό (που συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα) αποδεικνύει την ανάγκη αναζήτησης εργαστηριακών δεικτών συστολής του εξωκυττάριου όγκου για τη σωστή διάγνωση του αιτίου της υπονατριαιμίας. Αξίζει να αναφερθεί ότι η συγκέντρωση του νατρίου δεν φαίνεται να αποτελεί δείκτη βαρύτητας της συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Πράγματι, οι ασθενείς με κλινικά σημεία υποογκαιμίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν κλινικά αιμοδυναμικά σταθεροί είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας και ουρικού οξέος, καθώς και της σχέσης ουρίας προς κρεατινίνη, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα του νατρίου (πίνακας 36).

Οι ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, ουρικού οξέος και φωσφόρου, ενώ είχαν χαμηλότερα επίπεδα κλασματικών απεκκρίσεων νατρίου, ασβεστίου, ουρίας και ουρικού οξέος. Όλα αυτά τα ευρήματα ήταν αναμενόμενα και συσχετίζονται με την υποκείμενη μείωση του εξωκυττάριου όγκου.

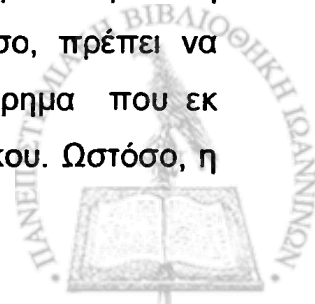
Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι η FENa είναι μία αξιόπιστη εξέταση για τη διάγνωση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Πράγματι, FENa < 0.5% παρατηρείται κατά κανόνα σε ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Σε μία πρόσφατη μελέτη οι W. Musch & G. Decaux έδειξαν ότι όλοι οι υπονατριαιμικοί ασθενείς (n=17) με συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχαν FENa < 0.5%.⁴⁹⁶ Η υψηλή ευαισθησία προφανώς αποδίδεται στην επιλογή των ασθενών της μελέτης. Πράγματι, τιμές κρεατινίνης ορού > 2 mg/dl και γλυκόζης > 150 mg/dl αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη. Αντίθετα, στη μελέτη μας μόνο το 71,8% των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου είχε FENa < 0.5%. Ωστόσο, στη μελέτη μας συμπεριλήφθησαν απορρυθμισμένοι διαβητικοί ασθενείς, ασθενείς που έπαιρναν διουρητικά, καθώς και δύο ασθενείς με οξεία σωληναριακή νέκρωση (σε έδαφος προνεφρικής αζωθαιμίας). Είναι προφανές ότι σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν σημαντικού βαθμού συστολή του εξωκυττάριου όγκου με αυξημένη κλασματική απέκκριση του νατρίου. Επιπρόσθετα, οι νεφροί των



ηλικιωμένων ασθενών έχουν μειωμένη ικανότητα επαναρρόφησης του νατρίου. Έτσι, η παρουσία $FENa > 0.5\%$ ή και ακόμη $FENa > 1\%$ δεν αποκλείει τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου ως υποκείμενης αιτίας της υπονατριαιμίας.

Αξίζει να αναφερθεί ότι όλοι οι εργαστηριακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου στερούνται τόσο ευαισθησίας όσο και ειδικότητας. Πράγματι, $FENa < 0.5\%$ παρατηρήθηκε στο 71,8% των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου, αλλά και σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με SIADH ή ασθενών με υπονατριαιμία που συσχετιζονταν με θειαζιδικά διουρητικά. Συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό μεγαλύτερη από 5 mg/dl παρατηρήθηκε στο 71.5% των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου, αλλά και στους μισούς περίπου ασθενείς με υπονατριαιμία από διουρητικά. Επίσης, FE ουρικού οξέος $< 10\%$ είχε το 56,2% των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου, το 40% των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά, αλλά και το 9% των ασθενών με SIADH. Επιπρόσθετα, FE ουρίας $< 55\%$ είχε το 71,8% των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου, το 37,5% των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά αλλά και το 13,9% των ασθενών με SIADH. Τέλος, σχέση ουρίας/ κρεατινίνη $> 40/1$ είχε το 65,5% των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου, το 45% των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά και το 16,6% των ασθενών με SIADH. Είναι, επομένως, φανερό ότι για τη σωστή διάγνωση του αιτίου της υπονατριαιμίας δεν υπάρχει μία παθογνωμονική εργαστηριακή εξέταση και συχνά απαιτείται ο συνδυασμός περισσότερων βιοχημικών παραμέτρων (σελίδα 130). Από την ανάλυση αυτών των δεδομένων φαίνεται ότι ο συνδυασμός $FEUre < 55\%$ και $FEU.A < 10\%$ έχει ευαισθησία 50% για τη διάγνωση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου, αλλά έχει υψηλή ειδικότητα (παρατηρείται για παράδειγμα μόνο στο 2.8% των ασθενών με SIADH). Επιπρόσθετα, σε ασθενείς που δεν παίρνουν διουρητικά, συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό μεγαλύτερη από 5 mg/dl έχει ευαισθησία 71,5% για τη διάγνωση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου, αλλά και ικανοποιητική ειδικότητα (παρατηρείται μόνο στο 5.5% των ασθενών με SIADH).

Όπως αναμένονταν η πιο συχνή μεταβολική διαταραχή που εμφάνισαν οι ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου ήταν η υπερουριχαιμία, η οποία παρατηρήθηκε σε ποσοστό 53,5%. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι το 21,4 % των ασθενών είχε υποουριχαιμία, ένα εύρημα που εκ πρώτης όψεως δεν είναι συμβατό με τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Ωστόσο, η



υποουριχαιμία σε αυτές τις περιπτώσεις εξηγείται από τη συνύπαρξη άλλων καταστάσεων που επηρεάζουν την ομοιοστασία του ουρικού οξέος (σακχαρώδης διαβήτης, χορήγηση αλλοπουρινόλης κλπ).¹⁶⁸ Κατά συνέπεια, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει και άλλη νοσολογική οντότητα η οποία μπορεί να εξηγήσει τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος, η υποουριχαιμία δεν αποκλείει τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου ως αιτίου της υπονατριαιμίας.

Σε ασθενείς με νεοπλασίες, συχνά, η υπονατριαιμία οφείλεται στο SIADH. Ωστόσο, η συστολή του εξωκυττάριου όγκου που συνυπάρχει συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση της υπονατριαιμίας. Πράγματι, αυτό παρατηρήθηκε σε αρκετούς ασθενείς με νεοπλασία και υπονατριαιμία. Η υπόνοια του υποκείμενου SIADH σε ασθενείς με νεοπλασία πρέπει να τίθεται όταν η συγκέντρωση του νατρίου που παρατηρείται μετά τη διόρθωση της υποογκαιμίας είναι στα κατώτερα φυσιολογικά ή και σε ελαφρώς υπονατριαιμικά επίπεδα. Το εύρημα αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία γιατί η συνέχιση της χορήγησης φυσιολογικού ορού σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ πιθανό ότι θα οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων του νατρίου.^{496,501}

Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο και το δεύτερο 24ωρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου ήταν κάπως μικρότερη από την επιτευχθείσα. Η διαφορά μεταξύ της αναμενόμενης και της επιτευχθείσας συγκέντρωσης του νατρίου είναι περισσότερη έκδηλη τη δεύτερη μέρα της θεραπείας. Πράγματι, η χορήγηση φυσιολογικού ορού σε ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου έχει ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της νορμοογκαιμίας. Στη συνέχεια η ελάττωση της απελευθέρωσης της ADH (εξαιτίας της διακοπής των μη ωσμωτικών ερεθισμάτων για την έκκρισή της) οδηγεί στην ταχεία αποβολή αραιών ούρων και στη γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Αυτή ακριβώς τη γρήγορη αύξηση των επιπέδων του νατρίου δεν μπορεί να προβλέψει η εξίσωση 1 που διατύπωσαν οι H. Adroque και N. Madias.⁴⁹²⁻⁴⁹⁴

Από τους 32 ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου οι δύο πέθαναν. Και στις δύο περιπτώσεις ο ρυθμός αύξησης των επιπέδων του νατρίου ήταν $\leq 0,5$ meq/L/h, ενώ οι συγκεντρώσεις του νατρίου τόσο κατά τη στιγμή της εισαγωγής όσο και μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν διέφεραν από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις των ασθενών που δεν απεβίωσαν. Κατά συνέπεια, ο

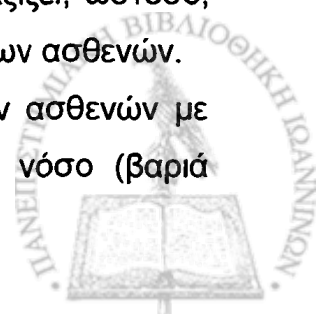


θάνατος αυτών των ασθενών πρέπει να αποδοθεί στην υποκείμενη νόσο (σηπτική καταπληξία) και όχι στην υπονατριαιμία ή στο ρυθμό διόρθωσής της.

Η υπονατριαιμία εξαιτίας ηπατικής κίρρωσης ήταν το τέταρτο συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας (14%). Οι περισσότεροι ασθενείς (63,6%) είχαν ηλικία μικρότερη των 65 ετών. Η μέση ηλικία των ασθενών με υπονατριαιμία εξαιτίας ηπατικής κίρρωσης ήταν μικρότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη των υπόλοιπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία. Η κίρρωση του ήπατος χαρακτηρίζεται από ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος.¹⁵⁻¹⁸ Πράγματι, στη μελέτη μας μεταξύ των ασθενών με υπονατριαιμία εξαιτίας ηπατικής κίρρωσης και των ασθενών με υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε όλες τις βιοχημικές παραμέτρους που μελετήθηκαν (τα χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης εύκολα ερμηνεύονται από την ελαττωμένη βιοσυνθετική ικανότητα του κίρρωτικού ήπατος). Επιπρόσθετα, υψηλό ποσοστό κίρρωτικών ασθενών εμφάνισε εργαστηριακούς δείκτες συστολής του εξωκυττάριου όγκου όπως $FENa(\%) < 0,5$ και $FEUre(\%) < 55$. Αξίζει να αναφερθεί ότι το 68,2% των ασθενών εμφάνισε ταυτόχρονα $FENa(\%) < 0,5$ και $FEUre(\%) < 55$. Αντίθετα, $FEU.A(\%) < 10$ παρατηρήθηκε μόνο στο 1/3 των ασθενών, ενώ η υποουριχαιμία ήταν συχνότερη από την υπερουριχαιμία. Έτσι, τα χαμηλότερα επίπεδα του ουρικού οξέος και οι υψηλότερες κλασματικές απεκκρίσεις του ουρικού οξέος διαφοροποιούν την υπονατριαιμία που οφείλεται στην κίρρωση του ήπατος από την υπονατριαιμία που οφείλεται στη συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Οι διαφορές αυτές πιθανότατα οφείλονται στο γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και κυρίως οι ασθενείς με υποουριχαιμία εμφάνισαν άλλοτε άλλου βαθμού ίκτερο. Πράγματι, είχαμε πρόσφατα την ευκαιρία να δείξουμε ότι οι ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο εμφανίζουν διαταραχή της λειτουργίας των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων με αποτέλεσμα υποουριχαιμία εξαιτίας απρόσφορης ουρικοζουρίας.⁵⁰³

Η εξίσωση που διατύπωσαν οι H. Adroque και N. Madias ήταν πολύ χρήσιμη για την αντιμετώπιση των ασθενών με υπονατριαιμία εξαιτίας ηπατικής κίρρωσης στους οποίους απαιτήθηκε η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών. Πράγματι, η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν παρόμοια με εκείνη που μπορεί να προσδιορισθεί από την εξίσωση. Αξίζει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι ενδοφλέβια διαλύματα χορηγήθηκαν μόνο στο 18,2% των ασθενών.

Τέλος, ο ένας θάνατος που παρατηρήθηκε στην υποομάδα των ασθενών με ηπατική κίρρωση πιθανότατα πρέπει να αποδοθεί στην υποκείμενη νόσο (βαριά



ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια) και όχι στην υπονατριαιμία ή στη διόρθωση της. Πράγματι, το νάτριο την ημέρα του θανάτου ήταν μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου δεν ξεπέρασε το 0,5 meq/L/h.

Η υπονατριαιμία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας ήταν το πέμπτο συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας (5,7%). Η συχνότητα εμφάνισης της υπονατριαιμίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων (σχέση Α/Γ=1/1). Η ηλικία των ασθενών με υπονατριαιμία από καρδιακή ανεπάρκεια δεν διέφερε από την ηλικία των υπόλοιπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία. Η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος.²¹⁻²⁴ Πράγματι, στη μελέτη μας τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μοιάζουν με τα αντίστοιχα των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου (πίνακας 30) και των ασθενών με ηπατική κίρρωση (πίνακας 37). Πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είχαν σε σύγκριση με τους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό. Επιπρόσθετα, σημαντικό ποσοστό ασθενών με υπονατριαιμία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας είχε εργαστηριακούς δείκτες συστολής του εξωκυττάριου όγκου (FENa(%) < 0,5 παρατηρήθηκε στο 77,8% των ασθενών, FEU.A(%) < 10 επίσης στο 77,8% των ασθενών, ενώ FEUre(%) < 55 παρατηρήθηκε στο 55,5% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια).

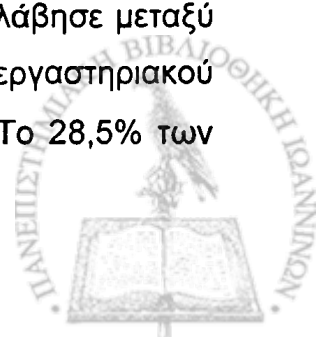
Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η χορήγηση συνδυασμού φουροσεμίδης με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και την αύξηση των επιπέδων του νατρίου.^{20,317-320} Πράγματι, στη μελέτη μας η υπονατριαιμία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας αντιμετωπίσθηκε επιτυχώς σε δύο ασθενείς που δεν έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή με τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) και φουροσεμίδης, ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς με την αύξηση της δόσης αυτών των φαρμάκων. Έτσι, η εμφάνιση υπονατριαιμίας σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια που παίρνει φουροσεμίδα ή/και AMEA δεν πρέπει να αποτελεί ένδειξη διακοπής αυτών των φαρμάκων. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι τα φάρμακα αυτά σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση υπονατριαιμίας: η φουροσεμίδα επειδή μπορεί να προκαλέσει μεγάλο βαθμού συστολή του εξωκυττάριου όγκου και συνεπώς υπερέκκριση ADH, ενώ οι AMEA διότι διεγείρουν τη δίψα (αφού αυξάνουν σημαντικά την αγγειοτενσίνη II).¹³²



Από το σύνολο των 9 ασθενών με υπονατριαιμία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας κατέληξε 1 ασθενής (θνητότητα 11,1%). Ο ασθενής πέθανε την εικοστή μέρα της νοσηλείας του από εμπύρετο νόσημα άγνωστης αιτιολογίας. Το νάτριο την ημέρα του θανάτου ήταν 132 meq/L, ενώ ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου δεν ξεπέρασε το 0,5 meq/L/h. Κατά συνέπεια, ο θάνατος αυτού του ασθενή δεν πρέπει να συσχετίζεται με την υπονατριαιμία ή το ρυθμό διόρθωσής της.

Σε μία περίπτωση ψυχογενούς πολυδιψίας η στέρση υγρών ήταν επαρκής για την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου στα φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο, δύο ασθενείς με ψυχογενή πολυδιψία εμφάνισαν σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα και απαιτήθηκε η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl. Η εξίσωση που διατύπωσαν οι H. Adroque και N. Madias υποεκτιμά την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου, αφού ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών στο νοσοκομειακό περιβάλλον σε συνδυασμό με τη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου μπορεί να οδηγήσουν σε γρήγορη αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου διαμέσου της ταχείας αποβολής αραιών ούρων, αφού η απελευθέρωση της ADH έχει ήδη κατασταλεί εξαιτίας της υπονατριαιμίας. Παρά τη γρήγορη διόρθωση οι ασθενείς της μελέτης μας εξήλθαν χωρίς νευρολογικά συμπτώματα ή ευρήματα και αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι η ψυχογενής πολυδιψία συνοδεύεται από οξεία αύξηση των επιπέδων του νατρίου και συνεπώς ο κίνδυνος από τη γρήγορη διόρθωση είναι μικρός. Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όχι μόνο κατά τη διάρκεια χορήγησης υπέρτονου διαλύματος NaCl σε ασθενείς με ψυχογενή πολυδιψία, αλλά και στην εκτίμηση των συμπτωμάτων αυτών των ασθενών, τα οποία πολύ συχνά οφείλονται στο υποκείμενο ψυχιατρικό νόσημα και δεν συσχετίζονται με τη μείωση των επιπέδων του νατρίου.^{75,225,226}

Η ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία αποτέλεσε το 25% των περιπτώσεων υπονατριαιμίας της μελέτης μας. Οι άνδρες και οι γυναίκες εμφάνισαν ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία σε παρόμοια ηλικία. Επιπρόσθετα, η συχνότητα εμφάνισης της υπονατριαιμίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων (Α/Γ=1/1). Τα συχνότερα αίτια ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας ήταν η συστολή του εξωκυττάριου όγκου και το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH (SIADH). Τα κύρια αίτια του SIADH ήταν οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς και οι νεοπλασίες. Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της διάγνωσης της υπονατριαιμίας και του αμέσως προηγούμενου εργαστηριακού ελέγχου με φυσιολογικά επίπεδα νατρίου ήταν $3,2 \pm 1$ (2-5) ημέρες. Το 28,5% των



ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία είχε μία τουλάχιστον συνυπάρχουσα ηλεκτρολυτική διαταραχή. Το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία ήταν 45,5%. Έτσι, φαίνεται ότι τόσο η υπονατριαιμία όσο και οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών που συνυπάρχουν είναι σπανιότερες στο νοσοκομειακό περιβάλλον.

Οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία εξαιτίας του SIADH είχαν στον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο φυσιολογικά επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης, χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος και τιμές νατρίου στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Συνεπώς, ασθενείς με αυτά τα βιοχημικά χαρακτηριστικά που ταυτόχρονα έχουν λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή νεοπλασίες πρέπει να θεωρούνται ως άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και συχνός προσδιορισμός των επιπέδων του νατρίου, ειδικά όταν χορηγούνται υπότονα διαλύματα. Αντίθετα, οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου είχαν ήδη στον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο ευρήματα πρνεφρικής αζωθαιμίας. Είναι, επομένως, προφανές ότι η ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία είναι μία δυνητικά προβλέψιμη διαταραχή και η χαμηλή επίπτωσή της θα μπορούσε να μειωθεί περαιτέρω με την προσεκτικότερη ανάλυση των βιοχημικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου, καθώς και με το συχνό προσδιορισμό της συγκέντρωσης του νατρίου ιδιαίτερα στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

Οι ασθενείς με ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία εξαιτίας SIADH αντιμετωπίστηκαν με περιορισμό της πρόσληψης υγρών. Στους ασθενείς με συστολή του εξωκυττάριου όγκου χορηγήθηκε ενδοφλέβια φυσιολογικός ορός. Η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση 1 συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο 24ωρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου ήταν μικρότερη από την επιτευχθείσα (όπως και στην περίπτωση των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου). Η μέση τελική τιμή του νατρίου μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση στο σύνολο των ασθενών με SIADH ήταν μικρότερη από την αντίστοιχη των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου (παρόμοιο εύρημα παρατηρήθηκε και στους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία).



Η έκβαση της υπονατριαιμίας καθορίζεται κυρίως από την υποκείμενη πάθηση, υπό την προϋπόθεση ότι ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου είναι μικρότερος από 0,5 mEq/L/h.²⁹⁷⁻³⁰⁰ Αντίθετα, η ηλικία των ασθενών και η τιμή του νατρίου εισαγωγής δεν επηρεάζουν την πρόγνωση. Πράγματι, στη μελέτη μας αυτές οι παράμετροι δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών που πέθαναν και των ασθενών που επιβίωσαν. Μελέτες έδειξαν ότι η θνητότητα της υπονατριαιμίας είναι περίπου 8-10%. Το ίδιο ακριβώς παρατηρήθηκε και στη μελέτη μας (7,35%). Επιπρόσθετα, η ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία εμφάνισε μεγαλύτερη θνητότητα (10,8%) σε σύγκριση με την εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (6,3%), εύρημα που συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Πράγματι, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η οξεία υπονατριαιμία (που στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς) έχει χειρότερη πρόγνωση.^{263,266,270,275,284,342,343}

B) Υπερνατριαιμία

Στη μελέτη μας εκτιμήσαμε επίσης την επίπτωση της υπερνατριαιμίας σε ασθενείς που εισήχθησαν στην κλινική μας με υπερνατριαιμία ή εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα νατρίου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η επίπτωση ανήλθε σε ποσοστό 1,24% και συμφωνεί με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας (αναφερόμενη επίπτωση 1-3%).^{504,505} Η επίπτωση της ενδονοσοκομειακής υπερνατριαιμίας ήταν κάπως μεγαλύτερη σε σύγκριση με την επίπτωση της εξωνοσοκομειακής υπερνατριαιμίας (56% vs 44%). Στη βιβλιογραφία το ποσοστό των ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία κυμαίνεται από 45% έως 85%.^{504,505} Οι ασθενείς με υπερνατριαιμία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς με υπονατριαιμία.

Στη μελέτη μας η ηλικία των ασθενών με ενδονοσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία δεν διέφερε. Αντίθετα, σε μία σχετικά πρόσφατη δημοσίευση οι P. Palevsky και συνεργάτες, αναφέρουν ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν υπερνατριαιμία κατά τη νοσηλεία τους είχαν σημαντικά μικρότερη ηλικία.⁵⁰⁴ Ωστόσο, η διαφορά αυτή πιθανά οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς της μελέτης μας προέρχονταν μόνο από την παθολογική κλινική και όχι από το σύνολο των κλινικών ενός γενικού νοσοκομείου στις οποίες ο μέσος όρος ηλικίας των ενήλικων νοσηλευόμενων ασθενών είναι πιθανά μικρότερος.

Η εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία παρατηρήθηκε κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, αφού το 92% των ασθενών είχε ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών. Οι άνδρες

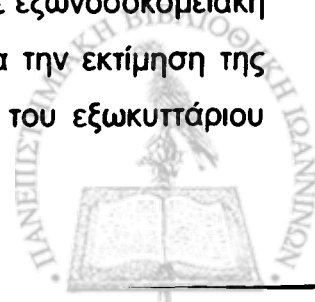


εμφάνισαν εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία σε μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με τις γυναίκες. Ωστόσο, η διαφορά αυτή, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική, πιθανά να αντικατοπτρίζει μόνο τη διαφορά στο μέσο όρο ζωής μεταξύ των δύο φύλων στον ελληνικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, η συχνότητα εμφάνισης της υπερνατριαιμίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων ($A/G=1/1$).

Η συμπτωματολογία των ασθενών συσχετιζόταν με τη συγκέντρωση του νατρίου στον ορό. Πράγματι, οι ασθενείς που εμφάνισαν συμπτώματα είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά στη συγκέντρωση του νατρίου μεταξύ των ασθενών με ήπια συμπτώματα και των ασθενών που ήταν σε κωματώδη κατάσταση. Έτσι, φαίνεται ότι η συμπτωματολογία των ασθενών με υπερνατριαιμία συσχετίζεται τόσο με το βαθμό της υπερνατριαιμίας όσο και με την ταχύτητα εγκατάστασής της.^{476,477}

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων περισσότεροι του ενός παράγοντες συνέβαλλαν στην εμφάνιση της εξωνοσοκομειακής υπερνατριαιμίας. Οι συχνότεροι από αυτούς τους παράγοντες ήταν τα εμπύρετα νοσήματα, ο απορρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης, οι υποκείμενες νευρολογικές παθήσεις (κυρίως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η άνοια) και η αυξημένη θερμοκρασία του περιβάλλοντος.³⁵³⁻³⁵⁵

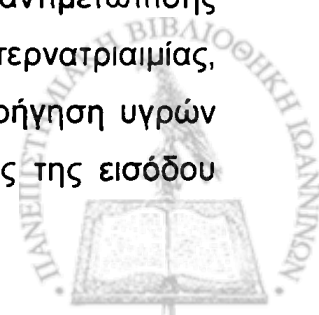
Η πλειοψηφία των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία εμφάνισε συστολή του εξωκυττάρου όγκου, οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή προνεφρική αζωθαιμία. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία εμφάνισαν μεγαλύτερου βαθμού συστολή του εξωκυττάρου όγκου σε σύγκριση με τους υποογκαιμικούς ασθενείς με υπονατριαιμία. Πράγματι, στη μελέτη μας οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, ουρικού οξέος και λόγου ουρίας προς κρεατινίνη, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα κλασματικής απέκκρισης ουρικού οξέος σε σύγκριση με τους υποογκαιμικούς υπονατριαιμικούς ασθενείς. Στο 86% των περιπτώσεων η συστολή του εξωκυττάρου όγκου ήταν εμφανής με κλινικά κριτήρια. Υπενθυμίζεται ότι το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάρου όγκου ήταν περίπου 50%. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία αποτελεί οντότητα που χαρακτηρίζεται από σημαντικό βαθμό συστολή του εξωκυττάρου όγκου. Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία οι εργαστηριακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάρου όγκου ήταν ενδεικτικοί συστολής του εξωκυττάρου



όγκου. Πράγματι, FEU.A(%) <10 παρατηρήθηκε στο 98% των ασθενών, σχέση ουρίας/κρεατινίνη > 40/1 στο 94% των ασθενών και FEUre(%) < 55 στο 88% των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι FENa(%) < 0,5 παρατηρήθηκε μόνο στο 80% των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Το εύρημα αυτό συσχετίζεται πιθανά με τη μειωμένη ικανότητα επαναρρόφησης νατρίου των ηλικιωμένων ασθενών, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν καταστάσεις που επηρεάζουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση (π.χ ωσμωτική διούρηση). Είναι, επομένως, εμφανές ότι η μείωση της FENa (< 0,5%) ως δείκτης συστολής του εξωκυττάριου όγκου σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία εμφανίζει χαμηλότερη ευαισθησία όχι μόνο από τους υπόλοιπους χρησιμοποιούμενους εργαστηριακούς δείκτες αλλά και από την κλινική εκτίμηση.

Πρέπει να αναφερθεί ότι οι μισοί περίπου ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχαν τουλάχιστον μία επιπρόσθετη ηλεκτρολυτική διαταραχή. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει τη σημασία του προσδιορισμού και των άλλων ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Η υπερμαγνησισαιμία και η υπερφωσφαταιμία ήταν οι πιο συχνές διαταραχές (παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 44% και 28%, αντίστοιχα), και πιθανά οφείλονται στην οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που εμφάνισαν αυτοί οι ασθενείς. Η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος που επίσης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία οφείλεται στη συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Συχνές ήταν, επίσης, οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Η μεταβολική αλκάλωση συσχετίζεται με τη σημαντικού βαθμού συστολή του εξωκυττάριου όγκου, ενώ η αναπνευστική αλκάλωση οφείλονταν είτε στη συνυπάρχουσα υποξαιμία σε ασθενείς με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού είτε στην άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου σε ασθενείς με σηψαιμία από gram αρνητικά βακτηρίδια και νευρολογικά νοσήματα. Τέλος, μεταβολική οξέωση παρατηρήθηκε σε απορρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς (διαβητική κετοοξέωση) και σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, οι οποίοι εμφάνισαν γαλακτική οξέωση ή/και νεφρική ανεπάρκεια.

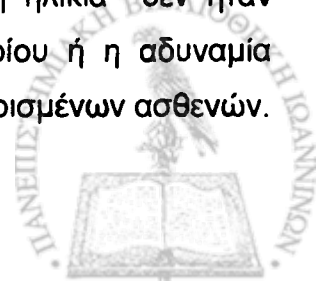
Πρέπει να επισημανθεί ότι εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία παρατηρήθηκε κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς (κυρίως στα πλαίσια του μη κετωσικού υπερωσμωτικού συνδρόμου). Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτών των ασθενών δεν είναι σπάνια η περαιτέρω επιδείνωση της υπερνατριαιμίας, αφού η μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου που οφείλεται στη χορήγηση υγρών μπορεί να εξουδετερωθεί από την αύξηση των επιπέδων του εξαιτίας της εισόδου



ύδατος στα κύτταρα, η οποία μπορεί να αποδοθεί στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης και κατά συνέπεια στη μείωση της ωσμωτικότητας.^{430,431} Για αυτό το λόγο, σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να υπολογίζεται η διορθωμένη για το βαθμό της υπεργλυκαιμίας τιμή του νατρίου, η οποία αποτελεί και τον καλύτερο δείκτη παρακολούθησης της συγκέντρωσης του νατρίου κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης.⁵⁰⁶ Αντίθετα, η μη διορθωμένη τιμή του νατρίου μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένους θεραπευτικούς χειρισμούς.

Η εξίσωση που διατύπωσαν οι H. Adrogue και N. Madias ήταν πολύ χρήσιμη για την αντιμετώπιση των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία.^{492,494} Πράγματι, η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο, το δεύτερο και το τρίτο 24ωρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν παρόμοια με εκείνη που μπορεί να προσδιορισθεί από την εξίσωση. Ωστόσο, σε μία υποομάδα ασθενών με σημαντικού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας η εξίσωση αδυνατεί να προβλέψει ορθά την αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση διαλυμάτων τα οποία ήταν υπότονα σε σύγκριση με τον ορό των ασθενών όχι μόνο δεν οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου, αλλά αντίθετα παρατηρήθηκε αύξηση της, ενώ παράλληλα βελτιώθηκε η νεφρική λειτουργία. Πιθανά η αύξηση των επιπέδων του νατρίου οφείλεται στο γεγονός ότι τα χορηγούμενα διαλύματα ήταν υπέρτονα ως προς τις συνεχιζόμενες υπότονες απώλειες, τις οποίες δεν λαμβάνει υπόψη η εξίσωση που διατύπωσαν οι H. Adrogue και N. Madias. Αξίζει, τέλος, να αναφερθεί ότι ενδοφλέβια διαλύματα χορηγήθηκαν σε όλους τους ασθενείς, αφού στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων η εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία δεν οφείλονταν μόνο σε ένδεια ύδατος αλλά, όπως ήδη αναφέρθηκε, συνοδεύονταν από σημαντικό βαθμό συστολή του εξωκυττάριου όγκου.

Η θνητότητα της εξωνοσοκομειακής υπερνατριαιμίας ήταν 28%. Η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία θνητότητα της χρόνιας υπερνατριαιμίας ανέρχεται μέχρι 60%.^{354,469,476,490,505} Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου των ασθενών που πέθαναν ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη των ασθενών που επιβίωσαν. Έτσι, η συγκέντρωση του νατρίου δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη όσον αφορά την έκβαση της εξωνοσοκομειακής υπερνατριαιμίας. Η μέση ηλικία των ασθενών που πέθαναν ήταν μεγαλύτερη από την μέση ηλικία των υπόλοιπων ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Ωστόσο, οι διαφορές στη μέση ηλικία δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η ταχεία μείωση των επιπέδων του νατρίου ή η αδυναμία διόρθωσης της υπερνατριαιμίας πιθανά συνέβαλλαν στο θάνατο ορισμένων ασθενών.



Ωστόσο, στην πλειοψηφία των θανατηφόρων περιστατικών ο ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης του νατρίου ήταν $< 0,5 \text{ meq/L/h}$ και οι περισσότεροι ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα νατρίου την ημέρα του θανάτου. Κατά συνέπεια, η εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία πρέπει να θεωρείται ως ένδειξη βαρύτητας και δυσμενούς πρόγνωσης των υποκείμενων νοσημάτων στα οποία κυρίως οφείλεται η αυξημένη θνητότητα, υπό την προϋπόθεση ότι η διόρθωση της υπερνατριαιμίας πραγματοποιείται με προσοχή και αποφεύγεται η απότομη μείωση των επιπέδων του νατρίου.^{354,469,477,479}

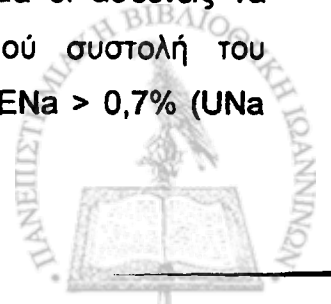
Η ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία παρατηρήθηκε κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, αφού το 85% των ασθενών είχε ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών. Η μέση ηλικία των ανδρών και των γυναικών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία ήταν παρόμοια, ενώ η συχνότητα εμφάνισης της υπερνατριαιμίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων ($A/\Gamma=1/1$). Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της διαπίστωσης της υπερνατριαιμίας από τον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο με φυσιολογικά επίπεδα νατρίου ήταν $2,2 \pm 1,1$ (1-5) ημέρες. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει την αξία του συχνού ελέγχου της συγκέντρωσης του νατρίου σε ασθενείς που νοσηλεύονται για την έγκαιρη αναγνώριση πιθανής αύξησης των επιπέδων του νατρίου. Στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία η κλινική κατάσταση επιδεινώθηκε με την εμφάνιση της υπερνατριαιμίας. Ωστόσο, συχνά ήταν δύσκολο να αποδοθούν τα συμπτώματα στην αύξηση των επιπέδων του νατρίου, αφού συχνά αυτοί οι ασθενείς είχαν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης ή ήταν ακόμη και σε κωματώδη κατάσταση πριν από την εμφάνιση της υπερνατριαιμίας.

Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι η υπερνατριαιμία είναι πολύ σπάνια σε ασθενείς με οιδήματα, αφού η αύξηση των επιπέδων του νατρίου οφείλεται κυρίως σε έλλειψη νερού. Ωστόσο, ο T. Kahn περιέγραψε την εμφάνιση υπερνατριαιμίας και οιδήματος σε 7 νοσηλευόμενους βαριά πάσχοντες ασθενείς, οι οποίοι ταυτόχρονα είχαν υποαλβουμιναιμία και αζωθαιμία.⁵⁰⁷ Σε αυτές τις περιπτώσεις η υπερνατριαιμία υποδηλώνει περίσσεια νατρίου και ύδατος (αναλογικά, όμως, υπερισχύει η περίσσεια νατρίου). Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς η αποβολή ούρων ήταν αυξημένη, ένα εύρημα που υποδηλώνει ότι τα χαμηλά επίπεδα της ADH ή/και η ελαττωμένη δραστηριότητα της ορμόνης στα νεφρικά σωληνάρια διαδραμάτισαν επίσης κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της υπερνατριαιμίας. Στη μελέτη μας το 8% των ασθενών με



ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχε παρόμοια κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά (σελίδα 157).

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων περισσότεροι του ενός παράγοντες συνέβαλλαν στην εμφάνιση της ενδονοσοκομειακής υπερνατριαιμίας. Οι συχνότεροι από αυτούς τους παράγοντες ήταν τα εμπύρετα νοσήματα (κυρίως λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος), ο απορρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης, η χορήγηση μαννιτόλης ή διουρητικών (κυρίως φουροσεμίδης), οι γαστρεντερικές απώλειες υγρών και η αυξημένη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Επιπρόσθετα, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η πρόσληψη υγρών per os ήταν ελαττωμένη ή και μηδενική εξαιτίας της βαριάς κατάστασης των ασθενών ή και εξαιτίας ιατρικής εντολής (π.χ. θεραπεία παγκρεατίτιδας ή αιμορραγίας πεπτικού). Συμπερασματικά, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν αυξημένες υπότονες απώλειες, η αναπλήρωση των οποίων γίνονταν σε μεγάλο ποσοστό με την ενδοφλέβια χορήγηση ισότονων ή και υπέρτονων διαλυμάτων. Ωστόσο, ανάλογα με την ποσότητα των χορηγούμενων υγρών (υπερβολική ή ανεπαρκής) φαίνεται ότι υπάρχουν δύο υποομάδες ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Η πρώτη υποομάδα ασθενών είχε νάτριο ούρων $> 100 \text{ meq/L}$ και κλασματική απέκκριση νατρίου $> 0,7\%$, ενώ η δεύτερη υποομάδα είχε κλασματική απέκκριση νατρίου $< 0,5\%$. Οι ασθενείς με $\text{FENa} < 0,5\%$ είχαν σε σύγκριση με τους ασθενείς με $\text{FENa} > 0,7\%$ ($\text{UNa} > 100 \text{ meq/L}$) υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, ουρικού οξέος και λόγου ουρίας προς κρεατινίνη, ενώ είχαν χαμηλότερες τιμές κλασματικών απεκκρίσεων νατρίου, χλωρίου, ουρίας και ουρικού οξέος. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με $\text{FENa} < 0,5\%$ είχαν τη χρονική στιγμή της διαπίστωσης της υπερνατριαιμίας σε σύγκριση με τον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο (κατάσταση νορμονατριαιμίας) υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, ουρικού οξέος και λόγου ουρίας προς κρεατινίνη. Αντίθετα, στους ασθενείς με $\text{FENa} > 0,7\%$ ($\text{UNa} > 100 \text{ meq/L}$) οι τιμές των βιοχημικών παραμέτρων, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου, δεν διέφεραν κατά την διαπίστωση της υπερνατριαιμίας με τις αντίστοιχες τιμές του αμέσως προηγούμενου εργαστηριακού ελέγχου. Επομένως, η υπερνατριαιμία σε ασθενείς με $\text{FENa} < 0,5\%$ οφείλεται σε λανθασμένη επιλογή διαλύματος (ισότονα ή υπέρτονα διαλύματα για την αναπλήρωση υπότονων απωλειών), τα οποία, επιπρόσθετα, χορηγούνται σε ανεπαρκή ποσότητα με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εμφανίζουν εκτός της υπερνατριαιμίας και σημαντικό βαθμό συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Αντίθετα, η υπερνατριαιμία σε ασθενείς με $\text{FENa} > 0,7\%$ (UNa



>100 meq/L) οφείλεται πιθανότατα σε υπερφόρτωση με νάτριο. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι η αύξηση της FENa (> 0,7%) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος δείκτης διάγνωσης της υπερφόρτωσης με νάτριο ως αιτίου της ενδονοσοκομειακής υπερνατριαιμίας.

Τα δεδομένα της μελέτης μας δείχνουν με σαφήνεια ότι η αποφυγή χορήγησης ισότονων ή υπέρτονων διαλυμάτων σε ασθενείς με υπότονες απώλειες και ανεπαρκή πρόσληψη υγρών per os είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη της ενδονοσοκομειακής υπερνατριαιμίας.

Η υπερασβεστιαμία διαμέσου της διαταραχής της συμπυκνωτικής ικανότητας (νεφρογενής άποιος διαβήτης) μπορεί να προκαλέσει μικρού βαθμού αύξηση των επιπέδων του νατρίου.⁴¹⁷⁻⁴²¹ Ωστόσο, υπερνατριαιμία κατά τη διάρκεια της διόρθωσης της υπερασβεστιαμίας δεν είχε αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Είχαμε πρόσφατα την ευκαιρία να περιγράψουμε την εμφάνιση υπερνατριαιμίας σε μία ασθενή που εισήχθη στο νοσοκομείο εξαιτίας υπερασβεστιαμίας.⁵⁰⁸ Στην ασθενή χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός και χλωριούχο κάλιο για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και τη διόρθωση των διαταραχών της ομοιοστασίας του καλίου και του ασβεστίου με αποτέλεσμα την προοδευτική αύξηση των επιπέδων του νατρίου, αφού οι υπότονες νεφρικές απώλειες (εξαιτίας της υπερασβεστιαμίας) και οι άδηλες απώλειες αναπληρώθηκαν με υπέρτονο διάλυμα. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ασθενής εξαιτίας της έντονης ναυτίας δεν μπορούσε να πιεί επαρκή ποσότητα νερού. Κατά συνέπεια, η ποσότητα του χλωριούχου καλίου που χορηγείται στα ενδοφλέβια διαλύματα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν υπολογίζεται η ποσότητα των χορηγούμενων διαλυτών ουσιών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Οι ασθενείς με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία εμφάνισαν μικρότερου βαθμού συστολή του εξωκυττάριου όγκου σε σύγκριση με τους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Πράγματι, οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου, ουρίας, κρεατινίνης, φωσφόρου, μαγνησίου, γλυκόζης και ουρικού οξέος, ενώ είχαν χαμηλότερα επίπεδα κλασματικών απεκκρίσεων νατρίου, ουρίας και ουρικού οξέος.

Η εξίσωση που διατύπωσαν οι H. Adroque και N. Madias ήταν πολύ χρήσιμη για την αντιμετώπιση των ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Πράγματι, η επιτευχθείσα συγκέντρωση του νατρίου το πρώτο, δεύτερο και τρίτο 24ωρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν παρόμοια με εκείνη που μπορεί να προσδιοριστεί από την εξίσωση.



Η θνητότητα της ενδοσοκομειακής υπερνατριαιμίας ήταν 47,6%. Η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία θνητότητα της οξείας υπερνατριαιμίας ανέρχεται μέχρι 70%.^{354,469,490} Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του νατρίου (κατά τη διαπίστωση της υπερνατριαιμίας) των ασθενών που πέθαναν ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη των ασθενών που επιβίωσαν. Έτσι, η συγκέντρωση του νατρίου δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την έκβαση της ενδοσοκομειακής υπερνατριαιμίας. Η μέση ηλικία των ασθενών που πέθαναν ήταν μεγαλύτερη από τη μέση ηλικία των υπόλοιπων ασθενών με ενδοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Ωστόσο, η διαφορά στη μέση ηλικία δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Το ένα τρίτο των ασθενών πέθανε την ημέρα της διάγνωσης της υπερνατριαιμίας. Στην πλειοψηφία των υπόλοιπων ασθενών που απεβίωσαν ο ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης του νατρίου ήταν $< 0,5 \text{ meq/L/h}$, ενώ τα επίπεδα του νατρίου την ημέρα του θανάτου ήταν στα φυσιολογικά επίπεδα. Κατά συνέπεια, η ενδοσοκομειακή υπερνατριαιμία πρέπει να θεωρείται ως ένδειξη βαρύτητας και δυσμενούς πρόγνωσης των υποκείμενων νοσημάτων, στα οποία κυρίως οφείλεται η αυξημένη θνητότητα, υπό την προϋπόθεση ότι η διόρθωση της υπερνατριαιμίας πραγματοποιείται με προσοχή και αποφεύγεται η απότομη μείωση των επιπέδων του νατρίου. Στο σύνολο των ασθενών με υπερνατριαιμία (ενδο- και εξωσοκομειακή) η θνητότητα ήταν 38,9%, ενώ η αναφερόμενη στη διεθνή βιβλιογραφία θνητότητα της υπερνατριαιμίας είναι 40 – 60%.^{354,476,477} Η ενδοσοκομειακή υπερνατριαιμία εμφάνισε μεγαλύτερη θνητότητα (47,6%) σε σύγκριση με την εξωσοκομειακή υπερνατριαιμία (28%), ένα εύρημα που συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (αναφέρεται ότι η οξεία υπερνατριαιμία έχει χειρότερη πρόγνωση).^{354,469,477,479,490,505}



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα σημαντικότερα συμπεράσματα της μελέτης μας ήταν:

- 1) Η ανίχνευση των πιο σημαντικών αιτίων της υπονατριαιμίας. Συγκεκριμένα, τα πιο συχνά αίτια της εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας ήταν η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, το SIADH, η συστολή του εξωκυττάριου όγκου, η ηπατική κίρρωση και η καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ τα συχνότερα αίτια της ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας ήταν η συστολή του εξωκυττάριου όγκου και το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH (SIADH).
- 2) Η ανάδειξη της σημασίας της διάκρισης της υπονατριαιμίας σε εξω- και ενδονοσοκομειακή, όσον αφορά τη διαγνωστική προσέγγιση των υπονατριαιμικών ασθενών, αφού τα θειαζιδικά διουρητικά, ενώ δεν διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας, ήταν το πιο συχνό αίτιο της εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας.
- 3) Η υπογράμμιση της σημασίας του προσδιορισμού και των άλλων ηλεκτρολυτών, καθώς και των επιπέδων του ουρικού οξέος, αφού η πλειοψηφία των ασθενών με δυσνατριαιμίες εμφάνισε μία ή περισσότερες μεταβολικές διαταραχές.
- 4) Η αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ενδονοσοκομειακών διαταραχών της ομοιοστασίας του νερού (δηλαδή της υπο- και υπερνατριαιμίας).
- 5) Η ανίχνευση δύο υποομάδων ασθενών -με **υπονατριαιμία από διουρητικά**. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με συγκέντρωση ουρικού οξέος $< 4 \text{ mg/dl}$ πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης της ADH (SIADH), ενώ οι ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος $> 5 \text{ mg/dl}$ έχουν κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ενδεικτικά συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Επιπρόσθετα, η υπονατριαιμία από διουρητικά που χορηγήθηκαν πρόσφατα πιθανότατα συσχετίζεται με απρόσφορη έκκριση της ADH, ενώ η υπονατριαιμία από διουρητικά που χορηγούνται σε μακροχρόνια βάση συσχετίζεται κυρίως με την υποκείμενη συστολή του εξωκυττάριου όγκου.
- 6) Η αυξημένη κλασματική απέκκριση του καλίου ($\text{FEK} > 17\%$ ή και $\text{FEK} > 20\%$), ως ένδειξη χορήγησης διουρητικών σε υπονατριαιμικούς ασθενείς στους οποίους η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι γνωστή ή σε ασθενείς που αρνούνται τη λήψη διουρητικών, στερείται ικανοποιητικής ευαισθησίας και ειδικότητας.



7) Ο ενδεδειγμένος κλινικοεργαστηριακός έλεγχος έχει ως αποτέλεσμα την ανάδειξη της υποκείμενης αιτίας του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης της ADH (SIADH) στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.

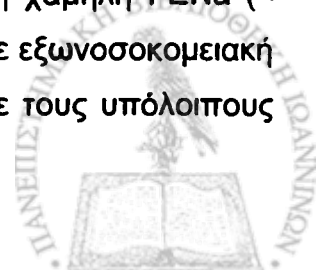
8) Ο συνδυασμός $FEU_{re} > 55\%$ και $FEU_{A} > 10\%$ έχει την υψηλότερη ευαισθησία για τη διάγνωση του SIADH, αλλά έχει σχετικά χαμηλή ειδικότητα, ενώ ο συνδυασμός $FENa > 0,5\%$ και $FEU_{re} > 55\%$ έχει χαμηλότερη ευαισθησία, αλλά εμφανίζει υψηλότερη ειδικότητα. Επιπρόσθετα, η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων φωσφόρου και ουρικού οξέος σε υπονατριαιμικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία πρέπει να κατευθύνει τον κλινικό γιατρό στη διάγνωση του SIADH υπό την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς δεν παίρνουν θειαζιδικά διουρητικά.

9) Ο συνδυασμός $FEU_{re} < 55\%$ και $FEU_{A} < 10\%$ έχει σχετικά χαμηλή ευαισθησία για τη διάγνωση της υπονατριαιμίας από συστολή του εξωκυττάριου όγκου, αλλά εμφανίζει υψηλή ειδικότητα. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς που δεν παίρνουν διουρητικά, μία συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό μεγαλύτερη από 5 mg/dl έχει σχετικά υψηλή ευαισθησία για τη διάγνωση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου, αλλά και ικανοποιητική ειδικότητα, ενώ η παρουσία $FENa > 0.5\%$ ή και ακόμη $FENa > 1\%$ δεν αποκλείει τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου ως υποκείμενης αιτίας της υπονατριαιμίας.

10) Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ηπατική κίρρωση μοιάζουν με τα αντίστοιχα των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου και των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, τα χαμηλότερα επίπεδα του ουρικού οξέος και η υψηλότερη κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος διαφοροποιούν την υπονατριαιμία εξαιτίας κίρρωσης του ήπατος από την υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου ή καρδιακής ανεπάρκειας.

11) Ενδονοσοκομειακοί ασθενείς που στον εργαστηριακό έλεγχο εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης, χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος και τιμές νατρίου στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτόχρονα έχουν λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή νεοπλασίες πρέπει να θεωρούνται ως άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας (εξαιτίας SIADH).

12) Η εξυπονοσοκομειακή υπερνατριαιμία αποτελεί οντότητα που χαρακτηρίζεται από σημαντικό βαθμό συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Ωστόσο, η χαμηλή $FENa (< 0,5\%)$, ως δείκτης συστολής του εξωκυττάριου όγκου σε ασθενείς με εξυπονοσοκομειακή υπερνατριαιμία, εμφανίζει χαμηλότερη ευαισθησία σε σύγκριση με τους υπόλοιπους



χρησιμοποιούμενους εργαστηριακούς δείκτες υποογκαιμίας, αλλά και με την κλινική εκτίμηση των ασθενών.

13) Η ανίχνευση δύο υποομάδων ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Συγκεκριμένα, η πρώτη υποομάδα ασθενών είχε κλασματική απέκκριση νατρίου $> 0,7\%$ και σε αυτές τις περιπτώσεις η υπερνατριαιμία οφείλεται πιθανότατα σε υπερφόρτωση με νάτριο. Η δεύτερη υποομάδα είχε κλασματική απέκκριση νατρίου $< 0,5\%$ και η υπερνατριαιμία οφείλεται σε λανθασμένη επιλογή διαλύματος (χορήγηση ισότονων ή υπέρτονων διαλυμάτων για την αναπλήρωση υπότονων απωλειών), τα οποία, επιπρόσθετα, χορηγούνται σε ανεπαρκή ποσότητα με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εμφανίζουν εκτός της υπερνατριαιμίας (κυτταρική αφυδάτωση) και σημαντικού βαθμού συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Έτσι, η αύξηση της FENa ($> 0,7\%$) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος δείκτης διάγνωσης της υπερφόρτωσης με νάτριο ως αιτίου της ενδονοσοκομειακής υπερνατριαιμίας.

14) Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με υπερνατριαιμία και υπεργλυκαιμία πρέπει να υπολογίζεται η διορθωμένη για το βαθμό της υπεργλυκαιμίας τιμή του νατρίου, η οποία είναι ο πιο αξιόπιστος δείκτης παρακολούθησης της συγκέντρωσης του νατρίου.

15) Η εξίσωση που διατύπωσαν οι H. Adroque και N. Madias είναι πολύ χρήσιμη για την αντιμετώπιση των ασθενών με δυσνατριαιμίες. Ωστόσο, η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση συγκέντρωση του νατρίου των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου ή των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά είναι κάπως μικρότερη από εκείνη που επιτυγχάνεται στην κλινική πράξη. Επιπρόσθετα, η εξίσωση υποεκτιμά την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου σε περιπτώσεις ψυχογενούς πολυδιψίας. Τέλος, σε μία υποομάδα ασθενών με υπερνατριαιμία και σημαντικού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας η εξίσωση αδυνατεί να προβλέψει ορθά την αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου.

16) Η έκβαση των δυσνατριαιμιών καθορίζεται κυρίως από την υποκείμενη νόσο, υπό την προϋπόθεση ότι ο ρυθμός αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου είναι μικρότερος από $0,5 \text{ mEq/L/h}$. Η ηλικία των ασθενών και η τιμή του νατρίου δεν επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με υπο- και υπερνατριαιμία.



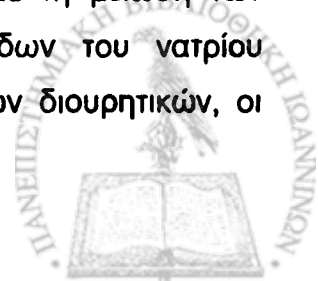
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της διδακτορικής μου διατριβής ήταν: 1) η εκτίμηση της επίπτωσης των δυσνατριαιμιών σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μία παθολογική κλινική, 2) η αιτιολογική διάγνωση, η θεραπευτική αντιμετώπιση, καθώς και η έκβαση των ασθενών που εμφανίζουν διαταραχές της συγκέντρωσης του νατρίου είτε στην εισαγωγή τους είτε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, 3) η εκτίμηση της χρησιμότητας και των περιορισμών διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων στη διαγνωστική προσέγγιση των δυσνατριαιμικών ασθενών, 4) η ανεύρεση της συνύπαρξης άλλων ηλεκτρολυτικών διαταραχών, καθώς και διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς με διαταραχές της συγκέντρωσης του νατρίου και 5) η διαπίστωση της ορθότητας ή/και της χρησιμότητας μίας νέας προτεινόμενης μεθόδου (από τους H.Adroque και N.Madias) που επιτρέπει στο θεράποντα ιατρό να εκτιμά την αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής παρέμβασης.

Η επίπτωση της υπονατριαιμίας στη μελέτη μας ήταν 2,2%. Το 75% των υπονατριαιμικών ασθενών εμφάνισε υπονατριαιμία κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Τα πιο συχνά αίτια εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας ήταν η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, το SIADH, η συστολή του εξωκυττάριου όγκου, η ηπατική κίρρωση και η καρδιακή ανεπάρκεια. Η πλειοψηφία των ασθενών με υπονατριαιμία εμφάνισε μία ή περισσότερες μεταβολικές διαταραχές. Πρέπει να αναφερθεί ότι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH και η υπονατριαιμία που οφείλεται στη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών συνοδεύονταν συχνότερα από πολλαπλές διαταραχές των ηλεκτρολυτών και των επιπέδων του ουρικού οξέος.

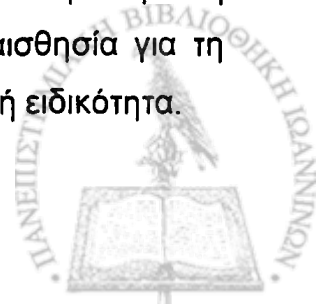
Οι ασθενείς με υπονατριαιμία που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία. Η επίπτωση της υπονατριαιμίας από διουρητικά ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες (σχέση Γ/Α=2/1). Επιπρόσθετα, οι γυναίκες εμφάνισαν υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά σε μικρότερη ηλικία συγκριτικά με τους άνδρες. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υπονατριαιμίας από διουρητικά (82,5%) το φάρμακο χορηγούνταν σε μακροχρόνια βάση (> 1 μήνα) και οι ασθενείς, συνήθως, δεν εμφάνισαν συμπτώματα που να συσχετίζονται με τη μείωση των επιπέδων του νατρίου. Αντίθετα, όταν η μείωση των επιπέδων του νατρίου παρατηρήθηκε σε βραχύ χρονικό διάστημα από τη χορήγηση των διουρητικών, οι



ασθενείς εμφάνιζαν συνήθως συμπτώματα που οφείλονταν στην υπονατριαιμία. Οι ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο υποομάδες. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με συγκέντρωση ουρικού οξέος $< 4 \text{ mg/dl}$ πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης της ADH (SIADH), ενώ οι ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος $> 5 \text{ mg/dl}$ είχαν κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ενδεικτικά συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Όλοι οι ασθενείς με υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά είχαν τουλάχιστον μία επιπρόσθετη μεταβολική διαταραχή (οι πιο συχνές διαταραχές ήταν η υπερουριχαιμία, η υποουριχαιμία, η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία). Πρέπει να επισημανθεί ότι η χρήση της κλασματικής απέκκρισης του καλίου (FEK $> 17\%$ ή και FEK $> 20\%$) ως ένδειξη χορήγησης διουρητικών σε υπονατριαιμικούς ασθενείς στερείται ικανοποιητικής ευαισθησίας και ειδικότητας.

Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH ήταν το δεύτερο συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας (22,7%). Η συχνότερη αιτία του SIADH ήταν η νεοπλασία, ενώ εξαιτίας του ενδεδειγμένου κλινικοεργαστηριακού ελέγχου μόνο στο 11% των ασθενών δεν βρέθηκε η αιτιολογία του συνδρόμου. Όλοι οι εργαστηριακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου στερούνται ικανοποιητικής ευαισθησίας ή ειδικότητας. Ο συνδυασμός FEUre $> 55\%$ και FEU.A $> 10\%$ είχε την υψηλότερη ευαισθησία για τη διάγνωση του SIADH, αλλά σχετικά χαμηλή ειδικότητα, ενώ ο συνδυασμός FENa $> 0,5\%$ και FEUre $> 55\%$ είχε μεν χαμηλότερη ευαισθησία αλλά εμφάνισε υψηλότερη ειδικότητα.

Η υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου ήταν το τρίτο συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας (20,25%). Η διάγνωση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου με τη χρησιμοποίηση κλινικών κριτηρίων έγινε περίπου στους μισούς ασθενείς με υποογκαιμία. Ο συνδυασμός FEUre $< 55\%$ και FEU.A $< 10\%$ είχε ευαισθησία μόνο 50% για τη διάγνωση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου, αλλά είχε υψηλή ειδικότητα, ενώ η παρουσία FENa $> 0,5\%$ ή και ακόμη FENa $> 1\%$ δεν αποκλείει τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου ως υποκείμενης αιτίας της υπονατριαιμίας. Η πιο συχνή μεταβολική διαταραχή που εμφάνισαν οι ασθενείς με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου ήταν η υπερουριχαιμία. Έτσι, σε ασθενείς που δεν παίρνουν διουρητικά, μία συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό μεγαλύτερη από 5 mg/dl εμφανίζει ευαισθησία για τη διάγνωση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου, αλλά και ικανοποιητική ειδικότητα.



Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ηπατική κίρρωση μοιάζουν με τα αντίστοιχα των ασθενών με συστολή του εξωκυττάριου όγκου και των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, τα χαμηλότερα επίπεδα του ουρικού οξέος και η υψηλότερη κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος διαφοροποιούν την υπονατριαιμία εξαιτίας κίρρωσης του ήπατος από την υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου ή εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα συχνότερα αίτια ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας ήταν η συστολή του εξωκυττάριου όγκου και το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της ADH (SIADH). Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της διάγνωσης της υπονατριαιμίας από τον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο με φυσιολογικά επίπεδα νατρίου ήταν $3,2 \pm 1$ (2-5) ημέρες. Οι ασθενείς οι οποίοι στον εργαστηριακό έλεγχο εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης, χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος και τιμές νατρίου στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτόχρονα έχουν λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή νεοπλασίες πρέπει να θεωρούνται ως άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ενδονοσοκομειακής υπονατριαιμίας (εξαιτίας SIADH), ενώ οι ασθενείς με προνεφρική αζωθαιμία εμφανίζουν συχνά υπονατριαιμία εξαιτίας συστολής του εξωκυττάριου όγκου.

Η επίπτωση της υπερνατριαιμίας ήταν 1,24%, ενώ η επίπτωση της ενδονοσοκομειακής υπερνατριαιμίας ήταν κάπως μεγαλύτερη σε σύγκριση με την επίπτωση της εξωνοσοκομειακής υπερνατριαιμίας. Οι ασθενείς με υπερνατριαιμία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς με υπονατριαιμία.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων περισσότεροι του ενός παράγοντες συνέβαλλαν στην εμφάνιση της υπερνατριαιμίας. Οι πιο σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες ήταν τα εμπύρετα νοσήματα (κυρίως λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος), ο απορρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης, η χορήγηση μαννιτόλης ή διουρητικών (κυρίως φουροσεμίδης), οι γαστρεντερικές απώλειες υγρών και η αυξημένη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Επιπρόσθετα, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η πρόσληψη υγρών per os ήταν ελαττωμένη ή και μηδενική, εξαιτίας της βαριάς κατάστασης των ασθενών ή και εξαιτίας ιατρικής εντολής. Η πλειοψηφία των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία εμφάνισε συστολή του εξωκυττάριου όγκου, οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή και προνεφρική αζωθαιμία. Οι μισοί περίπου ασθενείς με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία είχαν τουλάχιστον μία επιπρόσθετη ηλεκτρολυτική διαταραχή. Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ



της διαπίστωσης της ενδονοσοκομειακής υπερνατριαιμίας από τον αμέσως προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο με φυσιολογικά επίπεδα νατρίου ήταν $2,2 \pm 1,1$ (1-5) ημέρες. Υπάρχουν δύο μεγάλες υποομάδες ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία. Η πρώτη υποομάδα ασθενών είχε νάτριο ούρων > 100 meq/L και κλασματική απέκκριση νατρίου $> 0,7\%$, ενώ η δεύτερη υποομάδα είχε κλασματική απέκκριση νατρίου $< 0,5\%$. Η υπερνατριαιμία στους ασθενείς με $FENa < 0,5\%$ οφείλεται σε λανθασμένη επιλογή διαλύματος (ισότονα ή υπέρτονα διαλύματα για την αναπλήρωση υπότονων απωλειών), τα οποία, επιπρόσθετα, χορηγούνται σε ανεπαρκή ποσότητα με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εμφανίζουν εκτός της υπερνατριαιμίας (κυτταρική αφυδάτωση) και σημαντικού βαθμού συστολή του εξωκυττάριου όγκου. Αντίθετα, η υπερνατριαιμία στους ασθενείς με $FENa > 0,7\%$ ($UNa > 100$ meq/L) οφείλεται πιθανότατα σε υπερφόρτωση με νάτριο.

Η εξίσωση που διατύπωσαν οι H. Adroque και N. Madias είναι πολύ χρήσιμη για την αντιμετώπιση των ασθενών με δυσνατριαιμίες. Ωστόσο, η αναμενόμενη με βάση την εξίσωση συγκέντρωση του νατρίου των ασθενών με υπονατριαιμία από συστολή του εξωκυττάριου όγκου ή των ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά είναι κάπως μικρότερη από την επιτευχθείσα. Επιπρόσθετα, η εξίσωση υποεκτιμά την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου σε περπτώσεις ψυχογενούς πολυδιψίας. Τέλος, σε μία υποομάδα ασθενών με υπερνατριαιμία και σημαντικού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας η εξίσωση αδυνατεί να προβλέψει ορθά την αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου.

Η θνητότητα της υπονατριαιμίας ήταν 7,35%, ενώ η ενδονοσοκομειακή υπονατριαιμία εμφάνισε μεγαλύτερη θνητότητα (10,8%) σε σύγκριση με την εξωνοσοκομειακή υπονατριαιμία (6,3%). Η θνητότητα της υπερνατριαιμίας ήταν 38,9%, ενώ η ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία εμφάνισε μεγαλύτερη θνητότητα (47,6%) σε σύγκριση με την εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία (28%). Η έκβαση των δυσνατριαιμιών καθορίζεται κυρίως από την υποκείμενη πάθηση, υπό την προϋπόθεση ότι ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του νατρίου είναι μικρότερος από 0,5 mEq/L/h. Η ηλικία των ασθενών και η τιμή του νατρίου δεν φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με υπο- και υπερνατριαιμία.



SUMMARY

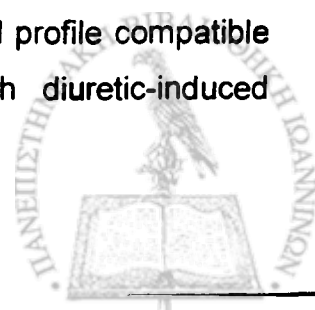
The aim of this study was: 1) the determination of the incidence, clinical characteristics, and outcome of dysnatremias in patients admitted to an internal medicine clinic, 2) the systematic approach regarding the etiological diagnosis and the therapeutic interventions in patients with dysnatremias either on hospital admission or during hospitalization, 3) the evaluation of the utility and the limitations of biochemical parameters used in the etiologic diagnosis of dysnatremias, 4) the determination of acid-base and electrolyte abnormalities encountered in dysnatremic patients, and 5) the evaluation of the utility or/and the accuracy of a new formula proposed by H. Adroque and N. Madias, for the proper management of patients with hypo-/ hypernatremia.

The incidence of hyponatremia in our study was 2.2%. Seventy five percent of all patients were hyponatremic on hospital admission.

The major causes of hyponatremia which developed before hospitalization were as follows: diuretics (25.3%), syndrome of inappropriate ADH secretion (22.7%), extracellular volume depletion (20.2%), hepatic cirrhosis (13.9%) and heart failure (5.7%). The vast majority of patients with hyponatremia had one or more metabolic abnormalities. It is of interest that the diuretic-induced hyponatremia and the syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) were commonly associated with multiple electrolyte as well as uric acid derangements.

Patients with diuretic-induced hyponatremia were older than the rest of hyponatremic patients. The incidence of diuretic-induced hyponatremia was higher in women (female-to-male ratio 2:1). In most cases of diuretic-induced hyponatremia (82.5%) the drug was administered for at least one month, while patients had no symptoms that could be directly attributed to the hyponatremia. On the contrary, when hyponatremia occurred within the first few days of the onset of therapy, patients usually were symptomatic.

There were two distinct subgroups of patients with hyponatremia due to diuretics. The former had serum uric acid concentration < 4 mg/dl and fulfilled the criteria for the diagnosis of the syndrome of inappropriate antidiuresis. The latter presented serum uric acid concentration > 5 mg/dl and had clinical and biochemical profile compatible with extracellular volume depletion. Almost all patients with diuretic-induced



hyponatremia exhibited at least one metabolic disturbance (the most common were hyperuricemia, hypouricemia, hypokalemia and hypomagnesemia).

It should be mentioned that the use of fractional excretion of potassium ((FEK > 17% or FEK > 20%) as a reliable index of diuretic intake lacks satisfactory sensitivity and specificity.

Malignancies were the major cause of the syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). Moreover, due to the thorough clinical and laboratory investigation, the underlying cause was not identified in only 11% of patients with SIADH.

All the biochemical parameters used for the diagnosis of SIADH were of limited sensitivity or/and specificity. The combination of FEUre > 55% and FEU.A > 10% had the higher sensitivity in diagnosing of SIADH (85.3%), but showed relatively low specificity. In contrast, the combination of FENa > 0,5% and FEUre > 55% had lower sensitivity (61.7%) but exhibited higher specificity.

Clinical assessment correctly identified only half of patients with extracellular volume depletion. The combination of FEUre < 55% and FEU.A < 10% had only 50% sensitivity but exhibited high specificity in diagnosing hyponatremia caused by extracellular volume depletion.

There were not significant differences in the laboratory parameters among patients with hyponatremia due to extracellular volume depletion, hepatic cirrhosis or heart failure. However, the lower serum uric acid levels and the higher fractional excretion of uric acid can differentiate hyponatremia due to hepatic cirrhosis, from the hyponatremia due to extracellular volume depletion or heart failure.

The most common causes of hospital-acquired hyponatremia were the extracellular volume depletion and the syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). The period between the diagnosis of hospital-acquired hyponatremia and the previous normal serum sodium laboratory results was $3,2 \pm 1$ (2-5) days. Patients who present normal serum urea and creatinine levels, low serum uric acid levels as well as low normal serum sodium levels and in addition have lower respiratory tract infections, infections of the central nervous system or malignancies should be considered as high risk patients in developing hospital-acquired hyponatremia (due to SIADH), whereas patients with prerenal azotemia often develop hyponatremia due to extracellular volume depletion.



The incidence of hypernatremia was 1.24%, while the incidence of the hospital-acquired hypernatremia was slightly higher than hypernatremia developed before hospitalization. Patients with hypernatremia were older than hyponatremic patients.

In the vast majority of patients more than one condition contributed to the development of hypernatremia; the most common predisposing factors were: febrile illnesses (mainly pulmonary infections), uncontrolled diabetes mellitus, mannitol or diuretics (mainly furosemide) administration, gastrointestinal losses and high environment's temperature. Additionally, in almost all cases the water intake was markedly diminished because of the patients' altered mental status or as a result of medical advice. Almost half of patients with hypernatremia which preceded hospitalization had at least one concurrent electrolyte disorder. The period between the diagnosis of hospital-acquired hypernatremia and the previous normal serum sodium laboratory results was $2,2 \pm 1.1$ (1-5) days. There were two distinct subgroups of patients with hospital-acquired hypernatremia. The first group composed of patients who presented low FENa ($< 0,5\%$). In these cases hypernatremia resulted from wrong selection of infusates (isotonic or even hypertonic solutions replaced hypotonic losses), which, in addition, were prescribed in inadequate amounts and as a result patients developed not only hypernatremia but also marked extracellular volume depletion. The second subgroup of patients showed urinary sodium concentration >100 mEq/L and fractional excretion of sodium (FENa) $> 0,7 \%$; in these cases hypernatremia probably resulted from sodium overload.

The formula that has been proposed by H. Adroge and N. Madias is very useful in managing the dysnatremias. However, the expected, based on the formula, change in patients' serum sodium concentration was lower than the achievable in cases of hyponatremia due to extracellular volume depletion, diuretic-induced hyponatremia, and primary polydipsia. Moreover, the formula was unable to predict correctly the serum sodium concentration changes in a subgroup of patients with hypernatremia and marked reduction of renal function.

The mortality of hyponatremia was 7.35%, while the hospital-acquired hyponatremia had higher mortality (10.8%) in comparison with hyponatremia developed before hospitalization (6.3%). The mortality of hypernatremia was 38.9%, while hospital-acquired hypernatremia had higher mortality (47.6%) as compared with



hypernatremia developed outside the hospital (28%). It appears that patients' age and serum sodium levels do not significantly affect the dysnatremic patients' prognosis.



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1:Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985 Feb;102(2):164-8

- 2:Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med.* 1986 Dec;81(6):1033-40

- 3:Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int Suppl.* 1987 Aug;21:S20-6

- 4:Robinson AG, Roberts MM, Evron WA, Verbalis JG, Sherman TG. Hyponatremia in rats induces downregulation of vasopressin synthesis. *J Clin Invest.* 1990 Oct;86(4):1023-9.

- 5:Gross PA, Ketteler M, Hausmann C, Ritz E. The charted and the uncharted waters of hyponatremia. *Kidney Int Suppl.* 1987 Aug;21:S67-75

- 6:Moses AM, Fenner R, Schroeder ET, Coulson R. Further studies on the mechanism by which chlorpropamide alters the action of vasopressin. *Endocrinology.* 1982 Dec;111(6):2025-30

- 7:Welch WJ, Ott CE, Lorenz JN, Kotchen TA. Effects of chlorpropamide on loop of Henle function and plasma renin. *Kidney Int.* 1986 Nov;30(5):712-6

- 8: Somani P, Temesy-Armos PN, Leighton RF, Goodenday LS, Fraker TD Jr. Hyponatremia in patients treated with lorcaïnide, a new antiarrhythmic drug. *Am Heart J.* 1984 Dec;108(6):1443-8

- 9:Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med.* 1982 Feb;72(2):339-53



- 10: Anderson RJ, Cadnapaphornchai P, Harbottle JA, McDonald KM, Schrier RW. Mechanism of effect of thoracic inferior vena cava constriction on renal water excretion. *J Clin Invest.* 1974 Dec;54(6):1473-9
- 11: Valtin H, Edwards BR. GFR and the concentration of urine in the absence of vasopressin. *Berliner-Davidson re-explored. Kidney Int.* 1987 Feb;31(2):634-40
- 12: Ishikawa S, Saito T, Okada K, Tsutsui K, Kuzuya T. Effect of vasopressin antagonist on water excretion in inferior vena cava constriction. *Kidney Int.* 1986 Jul;30(1):49-55
- 13: Claria J, Jimenez W, Arroyo V, Guarner F, Lopez C, La Villa G, Asbert M, Rivera F, Rodes J. Blockade of the hydroosmotic effect of vasopressin normalizes water excretion in cirrhotic rats. *Gastroenterology.* 1989 Nov;97(5):1294-9
- 14: Ishikawa S, Schrier RW. Effect of arginine vasopressin antagonist on renal water excretion in glucocorticoid and mineralocorticoid deficient rats. *Kidney Int.* 1982 Dec;22(6):587-93
- 15: Hamilton RW, Buckalew VM. Sodium, water, and congestive heart failure. *Ann Intern Med* 100:902, 1984
- 16: Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, Bichet D, Berl T, Schrier RW. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1981 Jul 30;305(5):263-6
- 17: Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med.* 1982 Apr;96(4):413-7
- 18: Schrier RW, Bichet DG. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders. *J Lab Clin Med.* 1981 Jul;98(1):1-15



- 19: Bichet DG, Kortas C, Mettauer B, Manzini C, Marc-Aurele J, Rouleau JL, Schrier RW. Modulation of plasma and platelet vasopressin by cardiac function in patients with heart failure. *Kidney Int.* 1986 Jun;29(6):1188-96
- 20: Elisaf M, Theodorou J, Pappas H, Siamopoulos KC. Successful treatment of hyponatremia with converting enzyme inhibitors in patients with heart failure. *Cardiology* 1995; 86:477-480.
- 21: Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med.* 1984 Feb 9;310(6):347-52
- 22: Mettauer B, Rouleau JL, Bichet D, Juneau C, Kortas C, Barjon JN, de Champlain J. Sodium and water excretion abnormalities in congestive heart failure. Determinant factors and clinical implications. *Ann Intern Med.* 1986 Aug;105(2):161-7
- 23: Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med.* 1990 Jul;76(279):675-88. Review.
- 24: Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Rimola A, Gaya J, Costa J, Rivera F, Rodes J. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int.* 1984 Jul;26(1):72-80
- 25: 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 Feb;73(2):257-67
- 26: Laragh JH. The effect of potassium chloride on hyponatremia *J Clin Invest.* 1954; 33:807
- 27: Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N. Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med.* 1971 Dec;75(6):853-63
- 28: Kamel KS, Bear RA. Treatment of hyponatremia: a quantitative analysis.



Am J Kidney Dis. 1993 Apr;21(4):439-43

29: Frizzell RT, Lang GH, Lowance DC, Lathan SR. Hyponatremia and ultramarathon running. JAMA. 1986 Feb 14;255(6):772-4

30:Hiller WD. Dehydration and hyponatremia during triathlons. Med Sci Sports Exerc 21(suppl):S219, 1989.

31:Noakes RJ. Hyponatremia during endurance running: A physiological and clinical interpretation. Acta Sci Sports Exerc 1992 ;24: 403-5.

32: Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. Ann Intern Med. 1989 Jan 1;110(1):24-30

33: Ashraf N, Locksley R, Arieff AI. Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. Am J Med. 1981 Jun;70(6):1163-8

34: Ashouri OS. Severe diuretic-induced hyponatremia in the elderly. A series of eight patients. Arch Intern Med. 1986 Jul;146(7):1355-7

35: Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. Chest. 1993 Feb;103(2):601-6

36: Kennedy RM, Earley LE. Profound hyponatremia resulting from a thiazide-induced decrease in urinary diluting capacity in a patient with primary polydipsia. N Engl J Med. 1970 May 21;282(21):1185-6

37: Szatalowicz VL, Miller PD, Lacher JW, Gordon JA, Schrier RW. Comparative effect of diuretics on renal water excretion in hyponatraemic oedematous disorders. Clin Sci (Lond). 1982 Feb;62(2):235-8



38: Wilcox Cs, Guzman NJ, Mitch WE. Na⁺, K⁺, and BP homeostasis in man during furosemide: Effects of prazosin and captopril. *Kidney Int* 1987;31:135-141.

39: Booker JA. Severe symptomatic hyponatremia in elderly outpatients: The role of thiazide therapy and stress. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:108-113.

40: Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: Treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987;107:656-664.

41: Abramow m, Cogan E. Clinical aspects and pathophysiology of diuretic-induced hyponatremia. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1984;13:1-28.

42: Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1106-1111.

43: Pinnock CA. Hyponatraemia associated with hydrochlorothiazide treatment. *Br Med J* 1978;1:48.

44: Fuisz RE, Lauler DP, Cohen P. Diuretic-induced hyponatremia and sustained antidiuresis. *Am J Med* 1962;33:783-791.

45: Heinemann HO, Demartini FE, Laragh JH. The effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water. *Am J Med* 1959;26:853-861.

46: Johnson JE, Wright LF. Thiazide-induced hyponatremia. *South Med J* 1983;76:1363-1367.

47: Maronde RF, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA*. 1983 Jan 14;249(2):237-41

48: Kone B, Gimenez L, Watson AJ. Thiazide-induced hyponatremia. *South Med J* 1986;79:1456-1457.



49: Ghose RR. Plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients receiving diuretics. *Postgrad Med J* 1985;61:1043-1046.

50: Sonnenblick M, Rosin AJ. Significance of the measurement of uric acid fractional clearance in diuretic induced hyponatremia. *Postgrad Med J* 1986;62:449-452.

51: Luboshitzky R, Tal-Or Z, Barzilai D. Chlorothalidone-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Clin Pharmacol* 1978;18:336-339.

52: Roberts CJC, Mitchell JV, Donley AJ. Hyponatremia: Adverse effect of diuretic treatment. *Br Med J* 1977;1:210.

53: Decaux G, Schlessler M, Coffernils M, Prosper F, Namias B, Brimiouille S, Soupart A. Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clin Nephrol.* 1994 Aug;42(2):102-8

54: DeRubertis FR, Guzman NJ, Michelis MF, Beck N, Davis BB. Complications of diuretic therapy: Severe alkalosis and syndrome resembling inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Metabolism* 1970;19:709-719.

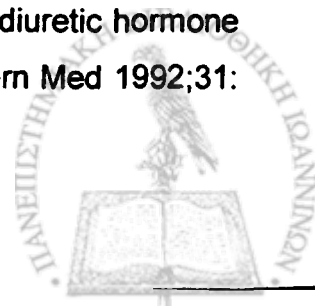
55: KleemanCR, Adams DA, Maxwell ME. An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease. I: Normal solute intake. *J Lab Clin Med.* 1961; 58: 169

56: Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hyposthenuria in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med.* 1969 May 22;280(21):1135-41

57: Verbalis JG. Pathogenesis of hyponatremia in an experimental model of the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Physiol.* 1994 Dec;267(6 Pt 2):R1617-25



- 58: Cogan E, Debieve MF, Pepersack T, Abramow M. Natriuresis and atrial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis. *Am J Med.* 1988 Mar;84(3 Pt 1):409-18
- 59: Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1967 May;42(5):790-806
- 60: Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by Pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest.* 1953; 32:868
- 61: JaenikeJR, Waterhouse C. The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961; 21:231
- 62: Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR, Murase T, Baker EA, Knepper MA, Verbalis JG. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest.* 1997 Apr 15;99(8):1852-63
- 63: Murase T, Ecelbarger CA, Baker EA, Tian Y, Knepper MA, Verbalis JG. Kidney aquaporin-2 expression during escape from antidiuresis is not related to plasma or tissue osmolality. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Oct;10(10):2067-75
- 64: DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. Normal diluting capacity in hyponatremic patients. Reset osmostat or a variant of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1976 May;84(5):538-42
- 65: Miles AI, Needle MA. Fixed hyponatremia with normal responses to varying salt and water intakes. *N Engl J Med* 284:26, 1971.
- 66: Zerbe R. Vasopresin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Annu Rev Med* 1980; 31:315-8.
- 67: Sugama T. A case of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) with low plasma concentrations of antidiuretic hormone. *Intern Med* 1992;31: 246-52.



- 68: Kern PA, Robbins RJ, Bichet D, Berl T, Verbalis JG. Syndrome of inappropriate antidiuresis in the absence of arginine vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Jan;62(1):148-52
- 69: Garella S, Tzamaloukas AH, Chazan JA. Effect of isotonic volume expansion on extracellular bicarbonate stores in normal dogs. *Am J Physiol.* 1973 Sep;225(3):628-36
- 70: Garella S, Chang BS, Kahn SI. Dilution acidosis and contraction alkalosis: review of a concept. *Kidney Int.* 1975 Nov;8(5):279-83
- 71: Lowance DC, Garfinkel HB, Mattern WD, Schwartz WB. The effect of chronic hypotonic volume expansion on the renal regulation of acid-base equilibrium. *J Clin Invest.* 1972 Nov;51(11):2928-40
- 72: Bichara M, Mercier O, Houillier P, Paillard M, Leviel F. Effects of antidiuretic hormone on urinary acidification and on tubular handling of bicarbonate in the rat. *J Clin Invest.* 1987 Sep;80(3):621-30
- 73: Cohen JJ, Hulter HN, Smithline N, Melby JC, Schwartz WB. The critical role of the adrenal gland in the renal regulation of acid-base equilibrium during chronic hypotonic expansion. Evidence that chronic hyponatremia is a potent stimulus to aldosterone secretion. *J Clin Invest.* 1976 Nov;58(5):1201-8
- 74: Taylor RE Jr, Glass JT, Radke KJ, Schneider EG. Specificity of effect of osmolality on aldosterone secretion. *Am J Physiol.* 1987 Jan;252(1 Pt 1):E118-23
- 75: Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med.* 1988 Feb 18;318(7):397-403



76: Dubovsky SL, Grabon S, Berl T, Schrier RW. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with exacerbated psychosis. *Ann Intern Med.* 1973 Oct;79(4):551-4

77: Padilla G. Vasopressin levels in infants during the course of aseptic and bacterial meningitis. *Am J Dis Child* 1991;145:991-6.

78: Poon WS. Secretion of antidiuretic hormone in neurosurgical patients: Appropriate or inappropriate? *Aust N Z J Surg* 1989;59: 173-8.

79: Shucart W. Hyponatremia in neurosurgical patients. *Clin Neurosurg* 1989; 35:93-9.

80: Sica DA, Culpepper RM. Severe hyponatremia in spinal cord injury. *Am J Med Sci* 1989 ;298:331-6.

81: Weinand ME. A study of serum antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptide levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *Neurosurgery* 1989;25:781-9.

82: Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol.* 1985 Feb;17(2):137-40

83: Sane T, Rantakari K, Poranen A, Tahtela R, Valimaki M, Pelkonen R. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Nov;79(5):1395-8

84: Olson BR, Rubino D, Gumowski J, Oldfield EH. Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan;80(1):85-91

85: Murty GE. Early inappropriate secretion of antidiuretic hormone after transsphenoidal pituitary adenectomy. *J Laryngol Otol* 1990;104:894-9.



- 86: Agarwal A. Hyponatremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Nephron* 1989; 53: 317-23.
- 87: Cusano AJ. Hyponatremia in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990 ;3: 949-55.
- 88 : Gadnapahornchai M, Schrier R. Pathogenesis and management of hyponatremia. *Am J Med* 2000;109:688-692.
- 89 :Tanneau RS. The finding among AIDS patients of paradoxical hypouricemia in the presence of volume depletion combined with hyponatremia and high fractional excretion of sodium. *Am J Kidney Dis* 1991;17:724-7.
- 90: Glassock RJ, Cohen AH, Danovitch G, Parsa KP. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney. *Ann Intern Med.* 1990 Jan 1;112(1):35-49
- 91: Vitting KE, Gardenswartz MH, Zabetakis PM, Tapper ML, Gleim GW, Agrawal M, Michelis MF. Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA.* 1990 Feb 16;263(7):973-8
- 92: Bevilacqua M. Hyponatremia in AIDS. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8:837-848.
- 93: Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. *Am J Med* 1993; 94: 169-174.
- 94: Chertow GM, Seifter JL, Christiansen CL, O Donnell WJ. Trimethoprim-sulfamethoxazole and hypouricemia. *Clin Nephrology* 1996;43 N3: 193-198.
- 95: Smith NJ, Espir ML, Baylis PH. Raised plasma arginine vasopressin concentration in carbamazepine-induced water intoxication. *Br Med J.* 1977 Sep 24;2(6090):804



- 96: Kimura T, Matsui K, Sato T, Yoshinaga K. Mechanism of carbamazepine (Tegretol)-induced antidiuresis: evidence for release of antidiuretic hormone and impaired excretion of a water load. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974 Mar;38(3):356-62
- 97: DeFronzo RA, Braine H, Colvin M, Davis PJ. Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Time course and relation to drug activation. *Ann Intern Med.* 1973 Jun;78(6):861-9
- 98: Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med.* 1985 Mar;145(3):548-9
- 99: Harlow PJ, DeClerck YA, Shore NA, Ortega JA, Carranza A, Heuser E. A fatal case of inappropriate ADH secretion induced by cyclophosphamide therapy. *Cancer.* 1979 Sep;44(3):896-8
- 100: Robertson GL, Bhoopalam N, Zelkowitz LJ. Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone. *Arch Intern Med.* 1973 Nov;132(5):717-20
- 101: Ravi Kumar TS, Grace TB. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion secondary to vinblastin-bleomycin therapy. *J Surg Oncol* 1983; 24:242
- 102: Luzecky MH, Burman KD, Schultz ER. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with amitriptyline administration. *South Med J.* 1974 Apr;67(4):495-7
- 103: Peck V, Shenkman L. Haloperidol-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 Oct;26(4):442-4
- 104: Marshall AW, Jakobovits AW, Morgan MY. Bromocriptine-associated hyponatraemia in cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Nov 27;285(6354):1534-5
- 105: Peterson JC, Pollack RW, Mahoney JJ, Fuller TJ. Inappropriate antidiuretic hormone secondary to a monamine oxidase inhibitor. *JAMA.* 1978 Apr 3;239(14):1422-3



- 106: Ajlouni K, Kern MW, Tures JF, Theil GB, Hagen TC. Thiothixene-induced hyponatremia. *Arch Intern Med.* 1974 Dec;134(6):1103-5
- 107: Vincent FM, Emery S. Antidiuretic hormone syndrome and thioridazine. *Ann Intern Med.* 1978 Jul;89(1):147-8
- 108: Somani P, Temesy-Armos PN, Leighton RF, Goodenday LS, Fraker TD Jr. Hyponatremia in patients treated with lorcaïnide, a new antiarrhythmic drug. *Am Heart J.* 1984 Dec;108(6):1443-8
- 109: Jackson C, Carson W, Markowitz J, Mintzer J. SIADH associated with fluoxetine and sertraline therapy. *Am J Psychiatry.* 1995 May;152(5):809-10
- 110: ten Holt WL, van Iperen CE, Schrijver G, Bartelink AK. Severe hyponatremia during therapy with fluoxetine. *Arch Intern Med.* 1996 Mar 25;156(6):681-2
- 111: Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ.* 1996 Sep 1;155(5):519-27. Review. Erratum in: *Can Med Assoc J* 1996 Oct 15;155(8):1043
- 112: Weissman PN, Shenkman L, Gregerman RI. Chlorpropamide hyponatremia: drug-induced inappropriate antidiuretic-hormone activity. *N Engl J Med.* 1971 Jan 14;284(2):65-71
- 113: Kadowaki T, Hagura R, Kajinuma H, Kuzuya N, Yoshida S. Chlorpropamide-induced hyponatremia: incidence and risk factors. *Diabetes Care.* 1983 Sep-Oct;6(5):468-71
- 114: Moses AM, Fenner R, Schroeder ET, Coulson R. Further studies on the mechanism by which chlorpropamide alters the action of vasopressin. *Endocrinology.* 1982 Dec;111(6):2025-30



- 115: Welch WJ, Ott CE, Lorenz JN, Kotchen TA. Effects of chlorpropamide on loop of Henle function and plasma renin. *Kidney Int.* 1986 Nov;30(5):712-6
- 116: Kusano E, Braun-Werness JL, Vick DJ, Keller MJ, Dousa TP. Chlorpropamide action on renal concentrating mechanism in rats with hypothalamic diabetes insipidus. *J Clin Invest.* 1983 Oct;72(4):1298-313
- 117: Meinders AE, Cejka V, Robertson GL. The antidiuretic action of carbamazepine in man. *Clin Sci Mol Med.* 1974 Oct;47(4):289-99
- 118: Gold PW, Robertson GL, Ballenger JC, Kaye W, Chen J, Rubinow DR, Goodwin FK, Post RM. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Nov;57(5):952-7
- 119: Flegel KM, Cole CH. Inappropriate antidiuresis during carbamazepine treatment. *Ann Intern Med.* 1977 Dec;87(6):722-3
- 120: Shepherd LL, Hutchinson RJ, Worden EK, Koopmann CF, Coran A. Hyponatremia and seizures after intravenous administration of desmopressin acetate for surgical hemostasis. *J Pediatr.* 1989 Mar;114(3):470-2
- 121: Humphries JE, Siragy H. Significant hyponatremia following DDAVP administration in a healthy adult. *Am J Hematol.* 1993 Sep;44(1):12-5
- 122: Pittman JG. Water intoxication due to oxytocin. *New Engl J Med* 1963; 268:481
- 123: Schwartz RH, Jones RW. Transplacental hyponatraemia due to oxytocin. *Br Med J.* 1978 Jan 21;1(6106):152-3
- 124: Feeney JG. Water intoxication and oxytocin. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Jul 24;285(6337):243



125: Moses AM, Miller M. Drug-induced dilutional hyponatremia. *N Engl J Med*. 1974 Dec 5;291(23):1234-9

126: Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995;12:209-225.

127: Sandifer MG. Hyponatremia due to psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:301-303.

128: Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984;310:563-8.

129: Petersson I. Water intoxication associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Acta Med Scand* 1987;221:221-8.

130: Ishikawa S, Saito T, Yoshida S. The effect of prostaglandins on the release of arginine vasopressin from the guinea pig hypothalamo-neurohypophyseal complex in organ culture. *Endocrinology*. 1981 Jan;108(1):193-8

131: Webberley MJ, Murray JA. Life-threatening acute hyponatremia induced by low dose cyclophosphamide and indomethacin. *Postgrad Med J* 1989;65:950-5.

132: Shaikh ZH, Taylor HC, Maroo PV, Llerena LA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with lisinopril. *Ann Pharmacother* 2000 Feb;34(2): 176-9.

133: Shiba S, Sugiura K, Ebata A. Hyponatremia with consciousness disturbance caused by omeprazole administration. A case report and literature review. *Dig Dis Sci* 1996;41 No.8:1615-1617.

134: Odeh M, Schiff E, Oliven A. Hyponatremia during therapy with amiodarone. *Arch Intern Med* 1999;159:2599-2600.



135: Liberopoulos E, Alexandridis G, Christidis D, Elisaf M. SIADH and hyponatremia with theophylline. *Ann Pharmacother* 2002 Jul 36:1180-1182.

136: Heslop H. Hyponatraemic-hypertensive syndrome due to unilateral renal ischaemia in women who smoke heavily. *N Z Med J* 1985;98:739-42.

137: Allon M. Role of cigarette use in hyponatremia in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990;35: 268-73.

138: Blum A. The possible role of tobacco cigarette smoking in hyponatremia of long-term psychiatric patients. *JAMA* 1984; 252:2864-2865.

139: Chin WW, Cooper DS, Crapo I. Water intoxication caused by smoking in a compulsive water drinker. *Clin Res* 1976;24:625A.

140: Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int.* 1986 Jun;29(6):1237-47

141: Thomas TH, Morgan DB, Swaminathan R, Ball SG, Lee MR. Severe hyponatraemia. A study of 17 patients. *Lancet.* 1978 Mar 25;1(8065):621-4

142: Hill AR, Uribarri J, Mann J, Berl T. Altered water metabolism in tuberculosis: role of vasopressin. *Am J Med.* 1990 Apr;88(4):357-64

143: Shalhoub RJ, Antoniou LD. The mechanism of hyponatremia in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1969 May;70(5):943-62

144: Szatalowicz VL, Goldberg JP, Anderson RJ. Plasma antidiuretic hormone in acute respiratory failure. *Am J Med.* 1982 Apr;72(4):583-7

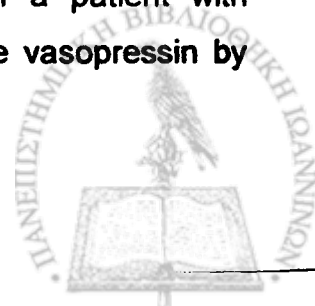
145: Baker JW, Yerger S, Segar WE. Elevated plasma antidiuretic hormone levels in status asthmaticus. *Mayo Clin Proc.* 1976 Jan;51(1):31-4



- 146: Benson H, Akbarian M, Adler LN, Abelmann WH. Hemodynamic effects of pneumonia. I. Normal and hypodynamic responses. *J Clin Invest*. 1970 Apr;49(4):791-8
- 147: Miller AC. Hyponatraemia in Legionnaires' disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Feb 20;284(6315):558-9
- 148:Farber MO. Abnormalities of sodium and H₂O handling in chronic obstructive lung disease. *Arch Intern Med* 1982;142: 1326-31.
- 149:Reihman DH. Effect of hypoxemia on sodium and water excretion in chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 1985;78: 87-91.
- 150: Mastorakos G, Weber JS, Margakou MA, Gunn H, Chrousos GP. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activation and Stimulation of systemic Vasopressin Secretion by Recombinant Interleukin-6 in humans: Potential implicatios for the Syndrome of inappropriate Vasopressin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:834-839.
- 151: Fieldman NR, Forsling ML, Le Quesne LP. The effect of vasopressin on solute and water excretion during and after surgical operations. *Ann Surg*. 1985 Mar;201(3):383-90
- 152: Ukai M, Moran WH Jr, Zimmermann B. The role of visceral afferent pathways on vasopressin secretion and urinary excretory patterns during surgical stress. *Ann Surg*. 1968 Jul;168(1):16-28
- 153: Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in young healthy women. *N Engl J Med* 1986;314:1529-35.
- 154: De Vita MV. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol* 1990;34: 163-70.



- 155: Coslovsky R. Hypo-osmolar syndrome due to prolonged nausea. Arch Intern Med 1984;144: 410-6.
- 156: Rowe JW. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. Kidney Int 1979;16:729-34.
- 157: Bower BF. Bronchogenic carcinoma with inappropriate antidiuretic activity in plasma and tumor. N Engl J Med 1964;217:934.
- 158: Moses Am, Scheinman SJ. Ectopic secretion of neurohypophyseal peptides in patients with malignancy. Endocrinol Metab Clin North Am 1991;20:489-98.
- 159: Verbalis JG. Tumoral hyponatremia. Arch Intern Med 1986;146: 1686-77.
- 160: Keating JP. Oral water intoxication in infants: An American epidemic. Am J Dis Child 1991;145: 985-91.
- 161: Hamilton BP, Upton GV, Amatruda TT Jr. Evidence for the presence of neurophysin in tumors producing the syndrome of inappropriate antidiuresis. J Clin Endocrinol Metab. 1972 Nov;35(5):764-7
- 162: George JM, Capen CC, Phillips AS. Biosynthesis of vasopressin in vitro and ultrastructure of a bronchogenic carcinoma. Patient with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. J Clin Invest. 1972 Jan;51(1):141-8
- 163: Yamaji T, Ishibashi M, Hori T. Propressophysin in human blood: a possible marker of ectopic vasopressin production. J Clin Endocrinol Metab. 1984 Sep;59(3):505-12
- 164: Osterman J, Calhoun A, Dunham M, Cullum UX Jr, Clark RM, Stewart DD, Scheithauer BW, Zimmerman EA, Defendini R, Zang X, et al. Chronic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and hypertension in a patient with olfactory neuroblastoma. Evidence of ectopic production of arginine vasopressin by the tumor. Arch Intern Med. 1986 Sep;146(9):1731-5



165: Kim J, Summer S, Wood W. Osmotic and non-osmotic regulation of arginine-vasopressin (AVP) release, mRNA and promoter activity in small cell lung carcinoma (SCLC) cells. *Molec Cell Endocrinol* 1996;123:179.

166: Martinez-Maldonado M. Inappropriate antidiuretic hormone secretion of unknown origin. *Kidney Int.* 1980 Apr;17(4):554-67

167: Gentric A, Baccino E, Mottier D, Islam S, Cledes J. Temporal arteritis revealed by a syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1988 Oct;85(4):559-60

168: Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med.* 1979 Sep 6;301(10):528-30

169: Decaux G, Prospert P, Soupart A, Musch W. Evidence that chronicity of hyponatremia contributes to the high urate clearance observed in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Kidney Dis* 36:745-751, 2000.

170: Al-Mufti H, Arieff AI. Hyponatremia due to cerebral salt-wasting syndrome. Combined cerebral and distal tubular lesion. *Am J Med.* 1984 Oct;77(4):740-6

171: Kamoi K, Toyama M, Ishibashi M, Yamaji T. Hyponatremia and osmoregulation of vasopressin secretion in patients with intracranial bleeding. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Oct;80(10):2906-11

172: Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, Schulte M, von Wild K, Scherer R. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 1997 Jan 25;349(9047):245-9

173: Ishikawa SE, Saito T, Kaneko K, Okada K, Kuzuya T. Hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med.* 1987 Feb;106(2):187-91



174: Atkin SL, Coady AM, White MC, Mathew B. Hyponatraemia secondary to cerebral salt wasting syndrome following routine pituitary surgery. *Eur J Endocrinol.* 1996 Aug;135(2):245-7

175: Narotam PK, Kemp M, Buck R, Gouws E, van Dallen JR, Bhoola KD. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994;34:982-8.

176: Ti LK, Kang SC, Cheong KF. Acute hyponatremia secondary to cerebral salt wasting syndrome in a patient with tuberculous meningitis. *Anesth Intens Care* 1998;26:420-3.

177: Oster JR, Perez GO, Emery WE, Bourgoignie JJ. Cerebral salt wasting in a man with carcinomatous meningitis. *Arch Intern Med* 1983;143:2187-8.

178: Maesaka JK, Venkatesan J, Piccione JM, Decker R, Dreisbach AW, Wetherington JD. Abnormal urate transport in patients with intracranial disease. *Am J Kidney Dis.* 1992 Jan;19(1):10-5

179: Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt-wasting syndrome: Does it exist? *Nephron* 1999;82:100-9.

180: Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N engl J Med* 1998;339:321-328.

181: Steele MK, Gardner DG, Xie PL, Scgultz HD. Interactions between ANP and ANG II in regulating blood pressure and sympathetic outflow. *Am J Physiol* 1991; 260:R1145-1151.

182: Brown J, O'Flynn MA. Acute effects of physiological increments of atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 36:645, 1989.



183: Wyeryaratne CN, Moulton PJA. The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:343-6.

184: DiBona GF. Neural control of renal function in health and disease. *Clin Auton Res* 1994;4:69-74.

185: Skott O, Briggs JP. Direct demonstration of macula densa mediated rennin secretion. *Science* 1987;37:1618-1620.

186: Palmer B. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephron Dial Transplant* 2000;15:262-268.

187: Gill JR Jr, Gann DS, Bartter FC. Restoration of water diuresis in Addisonian patients by expansion of the volume of extracellular fluid. *J Clin Invest* 1962; 41:1078

188: Ahmed AB, George BC, Gonzalez-Auvert C, Dingman JF. Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1967 Jan;46(1):111-23

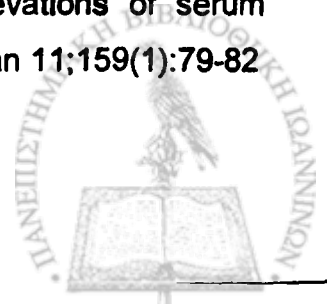
189: Green HH, Harrington AR, Valtin H. On the role of antidiuretic hormone in the inhibition of acute water diuresis in adrenal insufficiency and the effects of gluco- and mineralocorticoids in reversing the inhibition. *J Clin Invest.* 1970 Sep;49(9):1724-36

190: Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1989 Aug 24;321(8):492-6

191: Linas SL, Berl T, Robertson GL, Aisenbrey GA, Schrier RW, Anderson RJ. Role of vasopressin in the impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney Int.* 1980 Jul;18(1):58-67



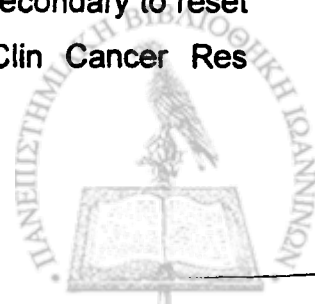
- 192: Wolfson B, Manning RW, Davis LG, Arentzen R, Baldino F Jr. Co-localization of corticotropin releasing factor and vasopressin mRNA in neurones after adrenalectomy. *Nature*. 1985 May 2-8;315(6014):59-61
- 193: Papanek PE, Raff H. Physiological increases in cortisol inhibit basal vasopressin release in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1994 Jun;266(6 Pt 2):R1744-51
- 194: Kalogeras KT, Nieman LK, Friedman TC, Doppman JL, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW, Yanovski JA. Inferior petrosal sinus sampling in healthy subjects reveals a unilateral corticotropin-releasing hormone-induced arginine vasopressin release associated with ipsilateral adrenocorticotropin secretion. *J Clin Invest*. 1996 May 1;97(9):2045-50
- 195: Raff H. Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. *Am J Physiol*. 1987 Apr;252(4 Pt 2):R635-44
- 196 : Levy ML, Giannotta SL. Induced hypertension and hypervolemia for treatment of cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990;1:357-365.
- 197:Kosnik EJ, Hunt WE. Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1976;45:148-154.
- 198: Pritz MB. Treatment of cerebral vasospasm:Usfulness of Swan-Ganz catheter monitoring of volume expansion. *Surg Neurol* 1984;21:239-244.
- 199: Sundt TM Jr. Management of ischemic complications after subarachnoid hemorrhage.*J Neurosurg* 1975;43:418-425.
- 200: Derubertis FR Jr, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med*. 1971 Jul;51(1):41-53
- 201: Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 11;159(1):79-82



- 202: Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med.* 1978 Apr;64(4):613-21
- 203: Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, Takatsuki K, Kondo K, Hasegawa H, Tomita A. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Feb;70(2):534-9
- 204: Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet.* 1997 Sep 13;350(9080):755-6
- 205: Koide Y, Oda K, Shimizu K. Hyponatremia without inappropriate secretion of vasopressin in a case of myxoedema coma. *Endocrinol Jpn* 1982;29:363-67.
- 206: Ojamaa K, Balkman C, Klein I. Acute effects of triiodothyronine on arterial smooth muscle cells. *Ann Thorac Surg* 1993;56: S61.
- 207: Gillum DM, Falk SA, Hammond WS, Conger JD. Glomerular dynamics in the hypothyroid rat and the role of the renin angiotensin system. *Am J Physiol* 1987;253:F170.
- 208: Allon M, Harrow A, Pasque CB, Rodriguez M. Renal sodium and water handling in hypothyroid patients :the role of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:205.
- 209: Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *AM J Kidney Dis* 1996;27: 195-98.
- 210: Jawadi MH, Ho L, DeJung DC. Effect of TRH on plasma arginine vasopressin. *Horm Res* 1984;19:91-96.
- 211: Skowsky WR, Fisher DA. Arginine vasopressin secretion in thyroidectomized sheep. *Endocrinology* 1977;100:1022-1026.
- 212: Macaron C, Famuyiwa O. Hyponatremia of hypothyroidism. Appropriate suppression of antidiuretic hormone levels. *Arch Intern Med* 1978;138:820-822.



- 213: Hierholzer K, Finke R. Myxedema. *Kidney Int* 1997;51[Suppl 59]:S82-89.
- 214: McDonough AA, Brown TA, Horowitz B. Thyroid hormone coordinately regulates Na⁺-K⁺-ATPase alpha- and beta-subunit mRNA levels in Kidney. *Am J Physiol* 1988;254:C323.
- 215: Kinsella J, Sacktor B. Thyroid hormones increase Na⁺-H⁺ exchange activity in renal brush border membranes. *Proc Natl Acad Sci* 1985;82:3606.
- 216: Leehey DJ, Picache AA, Robertson GL. Hyponatraemia in quadriplegic patients. *Clin Sci (Lond)*. 1988 Oct;75(4):441-4
- 217: Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, Padmanabhan CS, Nidus-BD. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med*. 1980 Dec;140(12):1639-42
- 218: Lindheimer MD, Barron WM, Davison JM. Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am J Physiol*. 1989 Aug;257(2 Pt 2):F159-69. Review. Erratum in: *Am J Physiol* 1989 Oct;257(4 Pt 2):preceding F503
- 219: Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy. Role of human chorionic gonadotrophin in the osmoregulatory changes of gestation. *J Clin Invest*. 1988 Mar;81(3):798-806
- 220: Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest*. 1999 Feb;103(4):525-33
- 221: Lipschutz JH, Arieff AI. Reset osmostat in a healthy patient. *Ann Intern Med* 1994;120:574-6.
- 222: Elisaf M, Milionis HJ, Siamopoulos KC. Chronic hyponatremia secondary to reset osmostat in a patient with advanced ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 1996;15:313-4.



223: Elisaf M, Konstantinidis A, Siamopoulos KC. Chronic hyponatremia due to reset osmostat in a patient with colon cancer. *Am J Nephrol* 1996;16:349-51.

224: Verbalis JG. Hyponatremia: Epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:636-652.

225: Jose CJ, Perez-Cruet J. Incidence and morbidity of self-induced water intoxication in state mental hospital patients. *Am J Psychiatry*. 1979 Feb;136(2):221-2

226: Illowsky BP, Kirch DG. Polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. *Am J Psychiatry*. 1988 Jun;145(6):675-83

227: Rao KJ, Miller M, Moses A. Water intoxication and thioridazine (Mellaril) *Ann Intern Med*. 1975 Jan;82(1):61

228: Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1980 Nov 6;303(19):1078-82

229: 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 Sep;35(3):221-8

230: Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med*. 1970 Nov;73(5):721-9

231: Langgarg H, Smith WO. Self-induced water intoxication without predisposing illness. *N Engl J Med* 1962;266:378

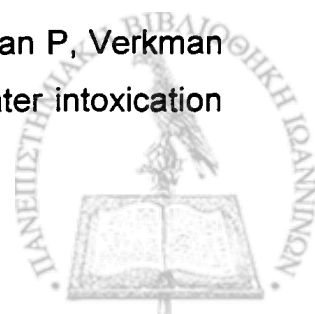
232: Rendell M, McGrane D, Cuesta M. Fatal compulsive water drinking. *JAMA*. 1978 Dec 1;240(23):2557-9



- 233: Gillum DM, Linas SL. Water intoxication in a psychotic patient with normal renal water excretion. *Am J Med.* 1984 Oct;77(4):773-4
- 234: Levine S, McManus BM, Blackbourne BD, Roberts WC. Fatal water intoxication, schizophrenia, and diuretic therapy for systemic hypertension. *Am J Med.* 1987 Jan;82(1):153-5
- 235: Klonoff DC, Jurow AH. Acute water intoxication as a complication of urine drug testing in the workplace. *JAMA.* 1991 Jan 2;265(1):84-5
- 236: Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, Hedeker D, Pandey GN. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 May;54(5):443-9
- 237: Jose CJ, Evenson RC. Antecedents of self-induced water intoxication : a preliminary report. *J Nerv Ment Dis* 1980;168:498-500.
- 238: Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific "hypo-osmolality syndrome". *Lancet.* 1975 Aug 9;2(7928):245-6
- 239: Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med.* 1989 Mar;86(3):315-8
- 240: Albrink M, Hold PM, Man EB, Peters JP. The displacement of serum water by the lipids of hyperlipemic serum. A new method for the rapid determination of serum water. *J Clin Invest* 1955; 34:1483
- 241: Tarail R, Buchwald KW, Holland JF, Selawry OS. Misleading reductions of serum sodium and chloride: Association with hyperproteinemia in patients with multiple myeloma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962; 110:145
- 242: Maas AHJ, Sigaard-Andersen O, Weisberg HF, Zijlstra WG. Ion-selective electrodes for sodium and potassium: a new problem of what is measured and what should be reported. *Clin Chem* 1985;31:482-5.



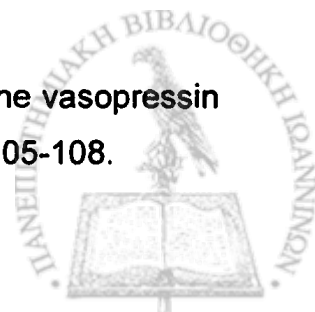
- 243: Sunderrajan S, Bauer JH, Vopat RL, Wanner-Barjenbruch P, Hayes A. Posttransurethral prostatic resection hyponatremic syndrome: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 1984 Jul;4(1):80-4
- 244: Rothenberg DM, Berns AS, Ivankovich AD. Isotonic hyponatremia following transurethral prostate resection. *J Clin Anesth.* 1990 Jan-Feb;2(1):48-53
- 245: Campbell HT, Fincher ME, Sklar AH. Severe hyponatremia without severe hypoosmolality following transurethral resection of the prostate (TURP) in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1988 Aug;12(2):152-5
- 246: Rhymer JC, Bell TJ, Perry KC, Ward JP. Hyponatraemia following transurethral resection of the prostate. *Br J Urol.* 1985 Aug;57(4):450-2
- 247: Gonzales R, Brensilver JM, Rovinsky JJ. Posthysteroscopic hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 1994 May;23(5):735-8
- 248: Ryder KW, Olson JF, Kahnoski RJ, Karh RC, Oei TO. Hyperammonemia after transurethral resection of the prostate: a report of 2 cases. *J Urol.* 1984 Nov;132(5):995-7
- 249: Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia—calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med.* 1973 Oct 18;289(16):843-4
- 250: Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999 Apr;106(4):399-403
- 251: Palevsky PM, Rendulic D, Diven WF. Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med.* 1993 Apr 1;118(7):526-8
- 252: Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, Chan P, Verkman AS. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med.* 2000 Feb;6(2):159-63



- 253: Sterns RH. The management of symptomatic hyponatremia. *Semin Nephrol* 1990;10: 503-9.
- 254: Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol*. 1992 Jul;3(1):12-27
- 255: Melton JE, Patlak CS, Pettigrew KD, Cserr HF. Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia. *Am J Physiol*. 1987 Apr;252(4 Pt 2):F661-9
- 256: Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res*. 1991 Dec 20;567(2):274-82
- 257: Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest*. 1991 Jul;88(1):303-9
- 258: Sterns RH, Baer J, Ebersol S, Thomas D, Lohr JW, Kamm DE. Organic osmolytes in acute hyponatremia. *Am J Physiol*. 1993 May;264(5 Pt 2):F833-6
- 259: Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. *J Clin Invest* 1994; 95: 355-361.
- 260: Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RH. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int* 1989;35: 69-75.
- 261: Verbalis JG, Gullans SR. Rapid correction of hyponatremia produces differential effects on brain osmolyte and electrolyte reaccumulation in rats. *Brain Res* 1993;106: 19-27.



- 262: Somero GN. Protons, osmolytes, and fitness of internal milieu for protein function. *Am J Physiol.* 1986 Aug;251(2 Pt 2):R197-213
- 263: Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med.* 1986 Jun 12;314(24):1529-35
- 264: Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore).* 1976 Mar;55(2):121-9
- 265: Berl T. Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int.* 1990 Mar;37(3):1006-18
- 266: Ellis SJ. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM.* 1995 Dec;88(12):905-9
- 267: Gilbert GJ. Neurologic manifestations of hyponatremia. *N Engl J Med* 1966; 274:1153
- 268: Berginer VM. CT brain scan in acute water intoxication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48: 841-7.
- 269: Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med.* 1992 Dec 1;117(11):891-7
- 270: Cluitmans FH, Meinders AE. Management of severe hyponatremia: rapid or slow correction? *Am J Med.* 1990 Feb;88(2):161-6
- 271: Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ.* 1992 May 9;304(6836):1218-22
- 272: Skowsky VR, Swan L, Smith P. Effects of sex hormones on arginine vasopressin in intact and castrated male and female rats. *Endocrinology.* 1979;104:105-108.



273: Fraser CL, Samacki P. Na^+ - K^+ -ATPase pump function in rat brain synaptosomes is different in males and females. *Am J Physiol* 1989;256:E284-E289.

274: Fraser CL, Kucharczyk J, Arieff AI, Rollin C, Samacki P, Norman D. Sex differences result in increased morbidity from hyponatremia in female rats. *Am J Physiol*. 1989 Apr;256(4 Pt 2):R880-5

275: Ayus JC, Arieff AI. Pathogenesis and prevention of hyponatremic encephalopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:425-446,1993.

276: Arieff AI, Kozniewska E, Roberts TPL, Vexler ZS, Ayus JC, Kucharczyk J. Age, gender and vasopressin affect survival and brain adaptation in rats with metabolic encephalopathy. *Am J Physiol* 268: R1143-R1152, 1995.

277: Vexler ZS, Ayus JC, Roberts TPL, Fraser CL, Kucharczyk J, Arieff AI. Hypoxic and ischemic hypoxia exacerbate brain injury associated with metabolic encephalopathy in laboratory animals. *J Clin Invest* 93: 256-264,1994.

278: Mor F. Rhabdomyolysis in self-induced water intoxication. *J Nerv Ment Dis* 1987;175: 742-746.

279: Tomiyama J. Water intoxication and rhabdomyolysis. *Jpn J Med* 1990;29:52-55.

280: Curtis BA. Na/Ca exchange and first messenger Ca in skeletal muscle excitation-contraction coupling. *Adv Exp Med Biol*. 1992;311:1-17.

281: Ayus JC, Arieff AI. Pulmonary complications of hyponatremic encephalopathy. *Chest*. 1995 Feb;107(2): 517-521.

282: Arieff AI, Lyach F, Massry SP. Neurosurgical manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:121-129.



283: Dagget P. Neurological aspects of hyponatremia. *Postgrad Med J.* 1982;58:737-41.

284: Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Int Med* 1987;107:656-664.

285: DeTroyer A, Demanet JC. Clinical, biological and pathogenic features of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Q J Med* 1976;45:521-9.

286: Gehi MM. Psychiatric manifestations of hyponatremia. *Psychosomatics* 1981; 22:739-46.

287: Gerard E. MR demonstration of mesencephalic lesions in osmotic demyelination syndrome (central pontine myelinolysis). *Neuroradiology* 1987;29:582-91.

288: Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med.* 1987 Nov;83(5):905-8

289: Womersley RA, Darragh JH. Potassium and sodium restriction in the normal human. *J Clin Invest* 1955; 34:456

290: Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med* 1995;99:348-355.

291: Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int.* 1989 Jan;35(1):69-75

292: Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med.* 1999 Feb 22;159(4):333-6



- 293: Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science*. 1981 Mar 6;211(4486):1068-70
- 294: Sterns RH. The treatment of hyponatremia: first, do no harm. *Am J Med*. 1990 Jun;88(6):557-60
- 295: Verbalis JG, Martinez AJ. Neurological and neuropathological sequelae of correction of chronic hyponatremia. *Kidney Int*. 1991 Jun;39(6):1274-82
- 296: Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med*. 1987 Nov 5;317(19):1190-5
- 297: Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med*. 1986 Jun 12;314(24):1535-42
- 298: Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Feb;4(8):1522-30
- 299: Karp BI, Lauren R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine (Baltimore)*. 1993 Nov;72(6):359-73
- 300: Lauren R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med*. 1997 Jan 1;126(1):57-62
- 301: Brunner JE, Redmond JM, Haggar AM, Kruger DF, Elias SB. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*. 1990 Jan;27(1):61-6



302: Soupart A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clinical Nephrology*. 1996;46(3): 149-169.

303: Soupart A, Penninckx R, Prospert F, Decaux G. Mannitol induced brain myelinolysis in hyponatremic rats without correction of the serum sodium. *J Am Soc Nephrol* 5:374

304: McKee AC, Winkelman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients: relationship to serum hyperosmolality. *Neurology*. 1988 Aug;38(8):1211-7. Erratum in: *Neurology* 1988 Oct;38(10):1662

305: Clark EC, Thomas D, Baer J, Stems RM. Depletion of glutathione from brain cells in hyponatremia. *Kidney Int*. 1996;49:470-477.

306: Lien YH. Role of organic osmolytes in myelinolysis. A topographic study in rats after rapid correction of hyponatremia. *J Clin Invest*. 1995;95: 1579-1586.

307: Cheng JC, Zikos D, Skopicki HA, Peterson DR, Fisher KA. Long-term neurologic outcome in psychogenic water drinkers with severe symptomatic hyponatremia: the effect of rapid correction. *Am J Med*. 1990 Jun;88(6):561-6

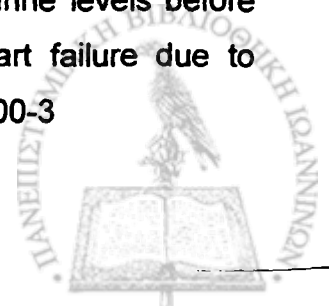
308: Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med*. 1987 Nov;107(5):656-64

309: Narins RG. Therapy of hyponatremia: does haste make waste? *N Engl J Med*. 1986 Jun 12;314(24):1573-5

310: Soupart A, Penninckx R, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Treatment of chronic hyponatremia in rats by intravenous saline: comparison of rate versus magnitude of correction. *Kidney Int*. 1992 Jun;41(6):1662-7



- 311: Soupart A, Penninckx R, Crenier L, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Prevention of brain demyelination in rats after excessive correction of chronic hyponatremia by serum sodium lowering. *Kidney Int.* 1994 Jan;45(1):193-200
- 312: Viexler ZS, Ayus JC, Roberts TPL, Fraser CL, Kucharczyk J, Arieff AI. Hypoxic and ischemic hypoxia exacerbate brain injury associated with metabolic encephalopathy in laboratory animals. *J Clin Invest* 93: 256-264, 1994.
- 313: Lien YH, Martin DK. Potassium depletion is a predisposing factor for osmotic demyelination syndrome: a survival, histopathology and biochemistry study. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2:764
- 314: Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med.* 1994;96:408-413.
- 315: Soupart A, Ngassa M, Decaux G. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia. *Clin Nephrol.* 1999 Jun;51(6):383-6
- 316: Oh MS, Uribarri J, Barrido D, Landman E, Choi KC, Carroll HJ. Danger of central pontine myelinolysis in hypotonic dehydration and recommendation for treatment. *Am J Med Sci.* 1989 Jul;298(1):41-3
- 317: Dzau VJ, Hollenberg NK. Renal response to captopril in severe heart failure: role of furosemide in natriuresis and reversal of hyponatremia. *Ann Intern Med.* 1984 Jun;100(6):777-82
- 318: Packer M, Medina N, Yushak M. Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med.* 1984 Jun;100(6):782-9
- 319: Riegger GA, Kochsiek K. Vasopressin, renin and norepinephrine levels before and after captopril administration in patients with congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1986 Aug 1;58(3):300-3



320: Rouse D, Dalmeida W, Williamson FC, Suki WN. Captopril inhibits the hydroosmotic effect of ADH in the cortical collecting tubule. *Kidney Int.* 1987 Dec;32(6):845-50

321: Hantman D, Rossier B, Zohlman R, Schrier R. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. An alternative treatment to hypertonic saline. *Ann Intern Med.* 1973 Jun;78(6):870-5

322: Decaux G, Genette F, Mockel J. Hypouremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med.* 1980 Nov;93(5):716-7

323: Decaux G, Prosperit F, Penninckx R, Namias B, Soupart A. 5-year treatment of the chronic syndrome of inappropriate secretion of ADH with oral urea. *Nephron.* 1993;63(4):468-70

324: Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with furosemide. *N Engl J Med.* 1981 Feb 5;304(6):329-30

325: Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Hallemans R, Demanet JC. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with frusemide. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Jul 10;285(6335):89-90

326: Cox M, Guzzo J, Morrison G, Singer I. Demeclocycline and therapy of hyponatremia. *Ann Intern Med.* 1977 Jan;86(1):113-4

327: De Troyer A, Demanet JC. Correction of antidiuresis by demeclocycline. *N Engl J Med.* 1975 Oct 30;293(18):915-8

328: White MG, Fetner CD. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. *N Engl J Med.* 1975 Feb 20;292(8):390-2



329: Singer I, Rotenberg D. Demeclocycline-induced nephrogenic diabetes insipidus. In-vivo and in-vitro studies. *Ann Intern Med.* 1973 Nov;79(5):679-83

330: Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis.* 1987 Nov;10(5):329-45

331: Battle DC, von Rott AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med.* 1985 Feb 14;312(7):408-14

332: Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest.* 1995 Apr;95(4):1838-45

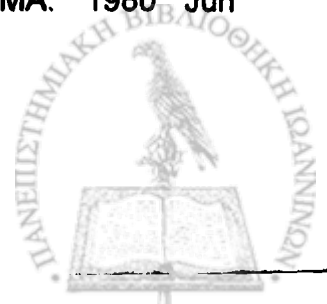
333: Hansen JM, Christensen NJ, Fogh-Andersen N, Strandgaard S. Effects of the prostacyclin analogue iloprost on cyclosporin-induced renal hypoperfusion in stable renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Feb;11(2):340-6

334: Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med.* 1978 Jan 26;298(4):173-7

335: Baker RS, Hurley RM, Feldman W. Treatment of recurrent syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium. *J Pediatr.* 1977 Mar;90(3):480-1

336: Troyer A, Pilloy W, Broeckaert I, Demanet JC. Letter: Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1976 Sep;85(3):336-7

337: Miller PD, Linas SL, Schrier RW. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA.* 1980 Jun 27;243(24):2513-5



338: Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jimenez W, Rodamilans M, Rimola A, Gaya J, Rivera F, Rodes J. Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics.

Nephron. 1984;36(1):30-7

339: Palm C, Gross P. V2-vasopressin receptor antagonists-mechanism of effect and clinical implications in hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 1999 Nov;14(11):2559-62

340: Saito T, Ishikawa S, Abe K, Kamoi K, Yamada K, Shimizu K, Saruta T, Yoshida S. Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). J Clin Endocrinol Metab. 1997 Apr;82(4):1054-7

341: Serradeil-Le Gal C, Lacour C, Valette G, Garcia G, Foulon L, Galindo G, Bankir L, Pouzet B, Guillon G, Barberis C, Chicot D, Jard S, Vilain P, Garcia C, Marty E, Raufaste D, Brossard G, Nisato D, Maffrand JP, Le Fur G. Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist. J Clin Invest. 1996 Dec 15;98(12):2729-38

342: Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurosurgical manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. Medicine (Baltimore). 1976;55:121-129.

343: Ellis SJ. Severe hyponatremia: complications and treatment. QJ Med. 1995;88:905-909.

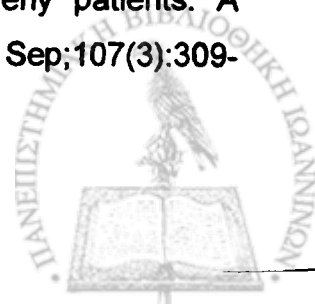
344: Oliet SH, Bourque CW. Mechanosensitive channels transduce osmosensitivity in supraoptic neurons. Nature. 1993 Jul 22;364(6435):341-3

345: Voisin DL, Chakfe Y, Bourque CW. Coincident detection of CSF Na⁺ and osmotic pressure in osmoregulatory neurons of the supraoptic nucleus.

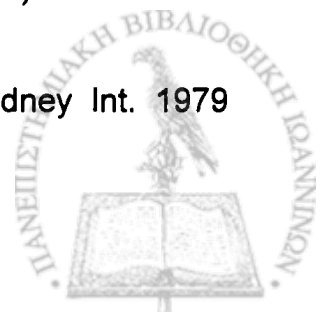
Neuron. 1999 Oct;24(2):453-60



- 346: Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int Suppl.* 1987 Aug;21:S20-6
- 347: Lindheimer MD, Barron WM, Davison JM. Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am J Physiol.* 1989 Aug;257(2 Pt 2):F159-69. Review. Erratum in: *Am J Physiol* 1989 Oct;257(4 Pt 2):preceding F503
- 348: Thompson CJ, Selby P, Baylis PH. Reproducibility of osmotic and nonosmotic tests of vasopressin secretion in men. *Am J Physiol.* 1991 Mar;260(3 Pt 2):R533-9
- 349: Appelgren BH, Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. Mechanism of drinking-induced inhibition of vasopressin secretion in dehydrated dogs. *Am J Physiol.* 1991 Nov;261(5 Pt 2):R1226-33
- 350: Williams JL Jr, Johnson MD. Sympathetic nervous system and blood pressure maintenance in the Brattleboro DI rat. *Am J Physiol.* 1986 May;250(5 Pt 2):R770-5
- 351: Thompson CJ, Burd JM, Baylis PH. Acute suppression of plasma vasopressin and thirst after drinking in hypernatremic humans. *Am J Physiol.* 1987 Jun;252(6 Pt 2):R1138-42
- 352: Hammond DN, Moll GW, Robertson GL, Chelmicka-Schorr E. Hypodipsic hypernatremia with normal osmoregulation of vasopressin. *N Engl J Med.* 1986 Aug 14;315(7):433-6
- 353: Moritz ML, Ayus JC. The changing pattern of hypernatremia in hospitalized children. *Pediatrics.* 1999 Sep;104(3 Pt 1):435-9
- 354: Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med.* 1996 Jan 15;124(2):197-203
- 355: Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI. Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med.* 1987 Sep;107(3):309-19



- 356: Phillips PA, Bretherton M, Johnston CI, Gray L. Reduced osmotic thirst in healthy elderly men. *Am J Physiol.* 1991 Jul;261(1 Pt 2):R166-71
- 357: McAloon Dyke M, Davis KM, Clark BA, Fish LC, Elahi D, Minaker KL. Effects of hypertonicity on water intake in the elderly: an age-related failure. *Geriatr Nephrol Urol.* 1997;7(1):11-6
- 358: Lucassen PJ, Salehi A, Pool CW, Gonatas NK, Swaab DF. Activation of vasopressin neurons in aging and Alzheimer's disease. *J Neuroendocrinol.* 1994 Dec;6(6):673-9
- 359: Thompson CJ, Baylis PH. Thirst in diabetes insipidus: clinical relevance of quantitative assessment. *Q J Med.* 1987 Oct;65(246):853-62
- 360: Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970 Nov;73(5):721-9
- 361: McIver B, Connacher A, Whittle I, Baylis P, Thompson C. Adipsic hypothalamic diabetes insipidus after clipping of anterior communicating artery aneurysm. *BMJ.* 1991 Dec 7;303(6815):1465-7
- 362: Zimmerman EA, Robinson AG. Hypothalamic neurons secreting vasopressin and neurophysin. *Kidney Int.* 1976 Jul;10(1):12-24
- 363: Zimmerman EA, Nilaver G, Hou-Yu A, Silverman AJ. Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in the central nervous system. *Fed Proc.* 1984 Jan;43(1):91-6
- 364: Baylis PH, Gaskill MB, Robertson GL. Vasopressin secretion in primary polydipsia and cranial diabetes insipidus. *Q J Med.* 1981 Summer;50(199):345-58
- 365: Leaf A. Nephrology forum: neurogenic diabetes insipidus. *Kidney Int.* 1979 May;15(5):572-80



366: Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I, Yamabe H. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 2;329(10):683-9

367: De Bellis A, Colao A, Di Salle F, Muccitelli VI, Iorio S, Perrino S, Pivonello R, Coronella C, Bizzarro A, Lombardi G, Bellastella A. A longitudinal study of vasopressin cell antibodies, posterior pituitary function, and magnetic resonance imaging evaluations in subclinical autoimmune central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep;84(9):3047-51

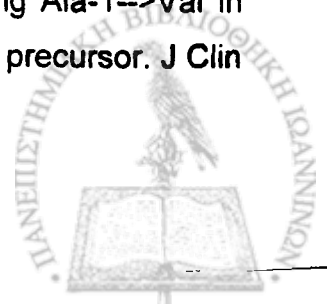
368: Czernichow P, Pomarede R, Basmaciogullari A, Brauner R, Rappaport R. Diabetes insipidus in children. III. Anterior pituitary dysfunction in idiopathic types. *J Pediatr*. 1985 Jan;106(1):41-4

369: Ito M, Mori Y, Oiso Y, Saito H. A single base substitution in the coding region for neurophysin II associated with familial central diabetes insipidus. *J Clin Invest*. 1991 Feb;87(2):725-8

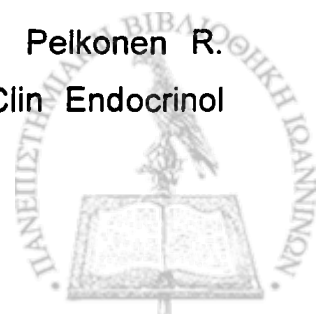
370: Rittig S, Robertson GL, Siggaard C, Kovacs L, Gregersen N, Nyborg J, Pedersen EB. Identification of 13 new mutations in the vasopressin-neurophysin II gene in 17 kindreds with familial autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *Am J Hum Genet*. 1996 Jan;58(1):107-17

371: Ito M, Jameson JL, Ito M. Molecular basis of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. Cellular toxicity caused by the accumulation of mutant vasopressin precursors within the endoplasmic reticulum. *J Clin Invest*. 1997 Apr 15;99(8):1897-905

372: Repaske DR, Medlej R, Gultekin EK, Krishnamani MR, Halaby G, Findling JW, Phillips JA 3rd. Heterogeneity in clinical manifestation of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala-1-->Val in the signal peptide of the arginine vasopressin/neurophysin II/copeptin precursor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jan;82(1):51-6



- 373: Blasi C. Wolfram's syndrome: A clinical, diagnostic and interpretive contribution. *Diabetes Care* 1986;9:521-9.
- 374: Peden NR. Wolfram (DIDMOAD) Syndrome: A complex long-term problem in management. *Q J Med* 1986;58:167-73.
- 375: Seckl J, Dunger D. Postoperative diabetes insipidus. *BMJ*. 1989 Jan 7;298(6665):2-3
- 376: Kimmel DW, O'Neill BP. Systemic cancer presenting as diabetes insipidus. Clinical and radiographic features of 11 patients with a review of metastatic-induced diabetes insipidus. *Cancer*. 1983 Dec 15;52(12):2355-8
- 377: Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, Seckl JR, Lightman SL, Grant DB, Pritchard J. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 1989 Oct 26;321(17):1157-62
- 378: Seckl JR, Dunger DB, Bevan JS, Nakasu Y, Chowdrey C, Burke CW, Lightman SL. Vasopressin antagonist in early postoperative diabetes insipidus. *Lancet*. 1990 Jun 9;335(8702):1353-6
- 379: Robertson GL. Regulation of vasopressin secretion in Seldin DW, Giebisch (eds):*The kidney: Physiology and Pathophysiology*. New York, Raven Press, 1985, p 869.
- 380: Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Apr;50(4):431-9
- 381: Sane T, Rantakari K, Poranen A, Tahtela R, Valimaki M, Pelkonen R. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Nov;79(5):1395-8



- 382: Olson BR, Rubino D, Gumowski J, Oldfield EH. Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan;80(1):85-91
- 383: Verbalis JG. Post-operative and post-traumatic diabetes insipidus. *Front Horm Res* 1985; 13: 247-58.
- 384: Sherwood MC. Diabetes insipidus and occult intracranial tumors. *Arch Dis Child* 1986;61: 1222-8.
- 385: Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1980 Nov 6;303(19):1078-82
- 386: Weimann E, Molenkamp G, Bohles HJ. Diabetes insipidus due to hypophysitis. *Horm Res.* 1997;47(2):81-4
- 387: Bruch J. Visual vignette. *Endocr Pract* 1997; 3:96
- 388: Nishioka H, Ito H, Fukushima C. Recurrent lymphocytic hypophysitis: case report. *Neurosurgery.* 1997 Sep;41(3):684-6
- 389: Gold PW, Kaye W, Robertson GL, Ebert M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal-fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med.* 1983 May 12;308(19):1117-23
- 390: Wickramasinghe LS, Chazan BI, Mandal AR, Baylis PH, Russell I. Cranial diabetes insipidus after upper gastrointestinal hemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988 Apr 2;296(6627):969
- 391: Bakiri F, Benmiloud M, Vallotton MB. Arginine-vasopressin in postpartum panhypopituitarism: urinary excretion and kidney response to osmolar load. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Mar;58(3):511-5



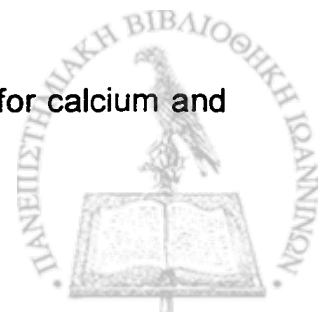
- 392: Canepa-Anson R, Williams M, Marshall J, Mitsuoka T, Lightman S, Sutton R. Mechanism of polyuria and natriuresis in atrioventricular nodal tachycardia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Oct 6;289(6449):866-8
- 393: Jamison RL, Oliver RE. Disorders of urinary concentration and dilution. *Am J Med*. 1982 Feb;72(2):308-22
- 394: Singer I, Forrest JN Jr. Drug-induced states of nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int*. 1976 Jul;10(1):82-95
- 395: Bode HH, Crawford JD. Nephrogenic diabetes insipidus in North America. The Hopewell hypothesis. *N Engl J Med*. 1969 Apr 3;280(14):750-4
- 396: Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*. 1997 Dec;8(12):1951-8
- 397: van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Sep;10(9):1958-64
- 398: Lolait SJ, O'Carroll AM, McBride OW, Konig M, Morel A, Brownstein MJ. Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus. *Nature*. 1992 May 28;357(6376):336-9
- 399: Holtzman EJ, Harris HW Jr, Kolakowski LF Jr, Guay-Woodford LM, Botelho B, Ausiello DA. Brief report: a molecular defect in the vasopressin V2-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 1993 May 27;328(21):1534-7
- 400: Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus MF, Papukna V, Kortas C, Barjon JN. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino[8-D-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 1988 Apr 7;318(14):881-7



- 401: Bichet DG, Razi M, Arthus MF, Lonergan M, Tittley P, Smiley RK, Rock G, Hirsch DJ. Epinephrine and dDAVP administration in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. Evidence for a pre-cyclic AMP V2 receptor defective mechanism. *Kidney Int.* 1989 Nov;36(5):859-66
- 402: Deen PM, Croes H, van Aubel RA, Ginsel LA, van Os CH. Water channels encoded by mutant aquaporin-2 genes in nephrogenic diabetes insipidus are impaired in their cellular routing. *J Clin Invest.* 1995 May;95(5):2291-6
- 403: Hochberg Z, Van Lieburg A, Even L, Brenner B, Lanir N, Van Oost BA, Knoers NV. Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):686-9
- 404: Yamamoto T, Sasaki S. Aquaporins in the kidney: emerging new aspects. *Kidney Int.* 1998 Oct;54(4):1041-51
- 405: Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, Promeneur D, Frokiaer J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Mar;10(3):647-63
- 406: Baylis PH, Heath DA. Water disturbances in patients treated with oral lithium carbonate. *Ann Intern Med.* 1978 May;88(5):607-9
- 407: Shaikh BS, Nicholas GG, Miller FJ. Persistent nephrogenic diabetes insipidus after lithium carbonate. *Ann Intern Med.* 1977 Apr;86(4):446-7
- 408: Yamaki M, Kusano E, Tetsuka T, Takeda S, Homma S, Murayama N, Asano Y. Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in rats. *Am J Physiol.* 1991 Sep;261(3 Pt 2):F505-11
- 409: Negro A, Regolisti G, Perazzoli F. Ifosfamide-induced renal fanconi syndrome with associated nephrogenic diabetes mellitus in an adult patient. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 1547-1549.



- 410: Rossi R. Nephrotoxicity of ifosfamide-moving towards understanding the molecular mechanisms. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1091-1092.
- 411: Springate JE. Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes renal dysfunction in vivo. *J Appl Toxicol* 1997;17: 75-79.
- 412: Schliefer K, Rockstroh JK, Spengler U, Sauerbruch T. Nephrogenic diabetes insipidus in a patient taking cidofovir. *Lancet*. 1997 Aug 9;350(9075):413-4. No abstract available. Erratum in: *Lancet* 1997 Nov 22;350(9090):1558
- 413: Navarro JF, Quereda C, Quereda C, Gallego N, Antela A, Mora C, Ortuno J. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis*. 1996 Mar;27(3):431-4
- 414: Schwartz WB, Reiman AS. Effects of electrolyte disorders on renal structure and function. *N Engl J Med*. 1967 Feb 23;276(8):452-8
- 415: Zeffren JL, Heinemann HO. Reversible defect in renal concentrating mechanism in patients with hypercalcemia. *Am J Med* 1962; 33:54
- 416: Rubini M. Water excretion in potassium-deficient man. *J Clin Invest* 1961; 37:1067
- 417: Rosen S, Greenfeld Z, Bernheim J, Rathaus M, Podjarny E, Brezis M. Hypercalcemic nephropathy: chronic disease with predominant medullary inner stripe injury. *Kidney Int*. 1990 Apr;37(4):1067-75
- 418: Earm JH, Christensen BM, Frokiaer J, Marples D, Han JS, Knepper MA, Nielsen S. Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Dec;9(12):2181-93
- 419: Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int*. 1996 Dec;50(6):2129-39



420: Wang W, Lu M, Balazy M, Hebert SC. Phospholipase A2 is involved in mediating the effect of extracellular Ca^{2+} on apical K^+ channels in rat TAL. Am J Physiol. 1997 Sep;273(3 Pt 2):F421-9

421: Sands JM, Naruse M, Baum M, Jo I, Hebert SC, Brown EM, Harris HW. Apical extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor regulates vasopressin-elicited water permeability in rat kidney inner medullary collecting duct. J Clin Invest. 1997 Mar 15;99(6):1399-405

422: Manitius A, Levitin H, Beck D, Epstein FH. On the mechanism of impairment of renal concentrating ability in potassium deficiency. J Clin Invest 1960; 39:684

423: Raymond KH, Lifschitz MD, McKinney TD. Prostaglandins and the urinary concentrating defect in potassium-depleted rabbits. Am J Physiol. 1987 Dec;253(6 Pt 2):F1113-9

424: Kim JK, Summer SN, Berl T. The cyclic AMP system in the inner medullary collecting duct of the potassium-depleted rat. Kidney Int. 1984 Oct;26(4):384-91

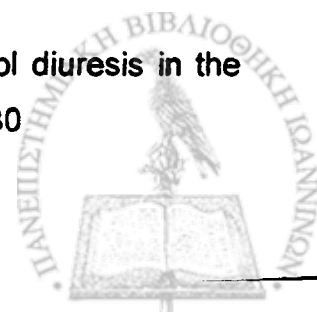
425: Bennett CM. Urine concentration and dilution in hypokalemic and hypercalcemic dogs. J Clin Invest 1970; 49:1447

426: Luke RG, Wright FS, Fowler N et al. Effects of potassium depletion on renal tubular chloride transport in the rat. Kidney Int 1978; 14:414

427: Berl T, Linas SL, Aisenbrey GA, Anderson RJ. On the mechanism of polyuria in potassium depletion: The role of polydipsia. J Clin Invest 1977; 60:620

428: Levi M, Peterson L, Berl T. Mechanism of concentrating defect in hypercalcemia. Role of polydipsia and prostaglandins. Kidney Int. 1983 Mar;23(3):489-97

429: Seely JF, Dirks JH. Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dog kidney. J Clin Invest 1969;48:2330



430: Seldin DW, Tarail R. The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. *J Clin Invest* 1950; 29:552

431: Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1972 Mar;51(2):73-94

432: Gipstein RM, Boyle JD. Hyponatremia complicating prolonged mannitol diuresis. *N Engl J Med* 1965; 272:1116

433: Milionis HJ, Liamis G, Elisaf MS. Hyponatremia in hospitalized patients: a sequel of inadvertent fluid administration. *Arch Intern Med* 2000;160(10):1541-1542.

434: Gault MH, Dixon ME, Doyle M, Cohen WM. Hyponatremia, azotemia, and dehydration due to high-protein tube feeding. *Ann Intern Med*. 1968 Apr;68(4):778-91

435: Dorhout Mees EJ. Relation between maximal urine concentration, maximal water reabsorption capacity and mannitol clearance in patients with renal disease. *Br Med J* 1959; 1:1159

436: Cleeman CR, Adams DA, Maxwell MH. An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease: I. Normal solute intake. *J Lab Clin Med* 1961; 58:169

437: Fine LG, Schlondorff D, Trizna W, Gilbert RM, Bricker NS. Functional profile of the isolated uremic nephron. Impaired water permeability and adenylate cyclase responsiveness of the cortical collecting tubule to vasopressin. *J Clin Invest*. 1978 Jun;61(6):1519-27

438: Gilbert RM, Weber H, Turchin L, Fine LG, Bourgoignie JJ, Bricker NS. A study of the intrarenal recycling of urea in the rat with chronic experimental pyelonephritis. *J Clin Invest*. 1976 Dec;58(6):1348-57



439: Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hyposthenuria in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med.* 1969 May 22;280(21):1135-41

440: Early LE. Extreme polyuria in obstructive uropathy. *N Engl J Med* 1956; 255:600

441: de Jong PE, Staius van Eps LW. Sick cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int.* 1985 May;27(5):711-7

442: Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int.* 2000 Jan;57(1):1-8

443: Staius van Eps LW, Pinedo-Veels C, de Vries GH, de Koning J. Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy. Microradioangiographic studies. *Lancet.* 1970 Feb 28;1(7644):450-2

444: Keitel HG, Thompson D, Itano HA. Hyposthenuria in sickle cell anemia: A reversible renal defect. *J Clin Invest* 1956; 35:998

445: Staius van Eps LW, Schouten H, La Porte-Wijsman LW, Struyker Boudier AM. The influence of red blood cell transfusions on the hyposthenuria and renal hemodynamics of sickle cell anemia. *Clin Chim Acta.* 1967 Sep;17(3):449-61

446: Carone FA, Epstein FH. Nephrogenic diabetes isipidus caused by amyloid disease: Evidence in man of the role of the collecting ducts in concentrating urine. *Am J Med* 1960; 29:539

447: Shearn M, Tu W. Nephrogenic diabetes isipidus and other defects of renal tubular function in Sjogren syndrome. *Am J Med* 1965; 39: 312

448: Barron WM, Cohen LH, Ulland LA, Lassiter WE, Fulghum EM, Emmanouel D, Robertson G, Lindheimer MD. Transient vasopressin-resistant diabetes insipidus of pregnancy. *N Engl J Med.* 1984 Feb 16;310(7):442-4



449: Durr JA, Hoggard JG, Hunt JM, Schrier RW. Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J Med.* 1987 Apr 23;316(17):1070-4

450: Davison JM, Sheills EA, Philips PR, Barron WM, Lindheimer MD. Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol.* 1993 Feb;264(2 Pt 2):F348-53

451: Martin MM. Coexisting anterior pituitary and neurohypophyseal insufficiency. A syndrome with diagnostic implication. *Arch Intern Med.* 1969 Apr;123(4):409-16

452: Bode HH, Harley BM, Crawford JD. Restoration of normal drinking behavior by chlorpropamide in patients with hypodipsia and diabetes insipidus. *Am J Med.* 1971 Sep;51(3):304-13

453: Hays RM, McHugh PR, Williams HE. Absence of thirst in association with hydrocephalus. *N Engl J Med* 1963; 269:227

454: Sridhar CB, Calvert GD, Ibbertson HK. Syndrome of hypernatremia, hypodipsia and partial diabetes insipidus: a new interpretation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974 May;38(5):890-901

455: DeRubertis FR, Michelis MF, Beck N, Field JB, Davis BB. "Essential" hypernatremia due to ineffective osmotic and intact volume regulation of vasopressin secretion. *J Clin Invest.* 1971 Jan;50(1):97-111

456: DeRubertis FR, Michelis MF, Davis BB. "Essential" hypernatremia. Report of three cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1974 Nov;134(5):889-95

457: Halter JB, Goldberg AP, Robertson GL, Porte D Jr. Selective osmoreceptor dysfunction in the syndrome of chronic hypernatremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 Apr;44(4):609-16



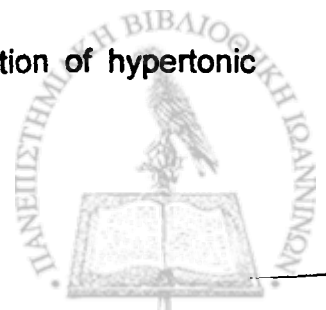
- 458: Moses AM, Streeten DH. Differentiation of polyuric states by measurement of responses to changes in plasma osmolality induced by hypertonic saline infusions. *Am J Med.* 1967 Mar;42(3):368-77
- 459: Lindinger MI, Heigenhauser GJ, McKelvie RS, Jones NL. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol.* 1992 Jan;262(1 Pt 2):R126-36
- 460: Welt LG, Orloff J, Kydd M, Oltman JE. An example of cellular hyperosmolarity. *J Clin Invest* 1950; 29:935
- 461: Marsden PA, Halperin ML. Pathophysiological approach to patients presenting with hypernatremia. *Am J Nephrol.* 1985;5(4):229-35
- 462: Shiau YF, Feldman GM, Resnick MA, Coff PM. Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med.* 1985 Jun;102(6):773-5
- 463: Teree TM, Mirabal-Font E, Ortiz A, Wallace WM. Stool losses and acidosis in diarrheal disease of infancy. *Pediatrics.* 1965 Nov;36(5):704-13
- 464: Nelson DC, McGrew WR Jr, Hoyumpa AM Jr. Hypernatremia and lactulose therapy. *JAMA.* 1983 Mar 11;249(10):1295-8
- 465: Simmons MA, Adcock EW 3rd, Bard H, Battaglia FC. Hypernatremia and intracranial hemorrhage in neonates. *N Engl J Med.* 1974 Jul 4;291(1):6-10
- 466: Meadow R. Non-accidental salt poisoning. *Arch Dis Child.* 1993 Apr;68(4):448-52
- 467: Mattar JA, Weil MH, Shubin H, Stein L. Cardiac arrest in the critically ill. II. Hyperosmolal states following cardiac arrest. *Am J Med.* 1974 Feb;56(2):162-8



- 468: Moder KG, Hurley DL. Fatal hyponatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc.* 1990 Dec;65(12):1587-94. Review. Erratum in: *Mayo Clin Proc* 1991 Apr;66(4):439
- 469: Holliday MA, Kalayci MN, Harrah J. Factors that limit brain volume changes in response to acute and sustained hyper- and hyponatremia. *J Clin Invest.* 1968 Aug;47(8):1916-28
- 470: Pollock AS, Arieff AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol.* 1980 Sep;239(3):F195-205
- 471: Kleeman CR. Metabolic coma. *Kidney Int.* 1989 Dec;36(6):1142-58
- 472: Pullen RG, DePasquale M, Cserr HF. Bulk flow of cerebrospinal fluid into brain in response to acute hyperosmolality. *Am J Physiol.* 1987 Sep;253(3 Pt 2):F538-45
- 473: DePasquale M, Patlak CS, Cserr HF. Brain ion and volume regulation during acute hyponatremia in Brattleboro rats. *Am J Physiol* 1989; 256:F1059
- 474: Paredes A, McManus M, Kwon HM, Strange K. Osmoregulation of Na(+)-inositol cotransporter activity and mRNA levels in brain glial cells. *Am J Physiol.* 1992 Dec;263(6 Pt 1):C1282-8
- 475: Galcheva-Gargova Z, Derijard B, Wu IH, Davis RJ. An osmosensing signal transduction pathway in mammalian cells. *Science.* 1994 Aug 5;265(5173):806-8
- 476: Ross EJ, Christie SB. Hyponatremia. *Medicine (Baltimore).* 1969 Nov;48(6):441-73
- 477: Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hyponatremic and hyponatremic states. *Kidney Int.* 1976 Jul;10(1):104-16



- 478: Finberg L, Luttrell E, Redd H. Pathogenesis of lesions in the nervous system of hypernatremic states: II. Experimental studies of gross anatomic changes and alternations of chemical composition of the tissue. *Pediatrics* 1959; 23:46
- 479: Morris-Jones PH, Houston IB, Evans RC. Prognosis of the neurological complications of acute hypernatraemia. *Lancet*. 1967 Dec 30;2(7531):1385-9
- 480: Macaulay D, Watson M. Hypernatraemia in infants as a cause of brain damage. *Arch Dis Child*. 1967 Oct;42(225):485-91
- 481: Kastin AJ, Lipsett MB, Ommaya AK, Moser JM Jr. Asymptomatic hypernatremia. *Am J Med* 1965; 38:306
- 482: Salata RA, Verbalis JG, Robinson AG. Cold water stimulation of oropharyngeal receptors in man inhibits release of vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Sep;65(3):561-7
- 483: Valtin HV, Edwards BR. GFR and the concentration of urine in the absence of vasopressin: Berliner-Davidson re-explored. *Kidney Int* 1987;31:634-7.
- 484: Berliner RW, Davidson DG. Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone. *J Clin Invest* 1957;36: 1416-19.
- 485: Sporn IN, Lancestremere RG, Papper S. Differential diagnosis of oliguria in aged patients. *N Engl J Med* 1962;267:130-5.
486. Miller M, Kalkow T, Moses AM. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 1970;73: 721-724.
- 487: Narins RG, Riley LJ. Polyuria: Simple and mixed disorders. *Am J Kidney Dis* 1991;17:237.
- 488: Blum D, Brasseur D, Kahn A, Brachet E. Safe oral rehydration of hypertonic dehydration. *J pediatr Gastroenterol nutr* 1986;5: 232-237.



- 489: Hogan G, Dodge PR, Gill S. Pathogenesis of seizures occurring during restoration of plasma tonicity to norma in animals previously chronically hypernatremic. *Pediatrics* 1969;43:54-8.
- 490: Macaulay D, Watson M. Hypernatraemia as a cause of brain damage. *Arch Dis Child* 1967;42:485-9.
- 491: Milionis HJ, Alexandridis GE, Liberopoulos EN, Bairaktari ET, Goudevenos J, Elisaf MS. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002 Mar;4(2):167-73.
- 492: Adroque HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med.* 1997 Mar;23(3):306-316.
- 493: Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000 ;342 ; 1581-1589.
- 494: Adroque HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000 ;342 ; 1493-1499.
- 495: Arieff A. Management of hyponatremia. *BMJ.* 1993;307: 305-308.
- 496: Musch W, Decaux G. Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation og hyponatremia in the elderly. *International Urology and Nephrology.* 2001;32: 475-493
- 497: Spital A. Diuretic-induced Hyponatremia. *Am J Nephrol* 1999;19:447-452.
- 498: Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: Case report and literature review. *Annals of Oncology.* 2000;11: 1061-1065.
- 499: Hirshberg B, Ben-Yehuda A. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly. *Am J Med.* 1997;103:270-273.



500: Liamis G, Elisaf M. Syndrome of inappropriate antidiuresis associated with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2000 Jan 1; 172(1):38-40.

501: Decaux G, Prospert F, Cauchie P, Soupart A. Dissociation between uric and urea clearances in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone related to salt excretion. *Clinical Science.* 1990;78: 451-455.

502: Rizos E, Liamis G, Elisaf M. Multiple metabolic abnormalities in a patient with the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Nephron.* 2002 Jun;91(2):239-40

503: Bairaktari E, Liamis G, Tsolas O, Elisaf M. Partially reversible renal tubular damage in patients with obstructive jaundice. *Hepatology.* 2001 Jun;33(6):1365-9.

504: Palevsky P, Bhagrath R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med.* 1996;124:197-203.

505: Palevsky PM. Hyponatremia. *Semin Nephrol.* 1998 Jan;18(1):20-30.

506: Liamis G, Gianoutsos C, Elisaf MS. Hyperosmolar nonketotic syndrome with hyponatremia: how can we monitor treatment? *Diabetes Metab.* 2000 Nov;26(5):403-5.

507: Kahn T. Hyponatremia with edema. *Arch Intern Med.* 1999;159:93-98.

508: Liamis G, Kalaitzidis R, Elisaf MS. Hyponatremia during correction of hypercalcemia. *Nephron.* 2000 Nov;86(3):358.



ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- 1) Rizos E, **Liamis G**, Elisaf M. Multiple metabolic abnormalities in a patient with the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Nephron*.2002 Jun;91(2):239-40
- 2) Milionis HJ, **Liamis GL**, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ*.2002 Apr 16;166(8):1056-62.Review.
- 3) Milionis HJ, **Liamis GL**, Elisaf MS. Hyperosmolar syndrome in a patient with uncontrolled diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2001 May;37(5):E41
- 4) Milionis HJ, **Liamis G**, Elisaf MS. Appropriate treatment of hypernatraemia in diabetic hyperglycaemic hyperosmolar syndrome. *J Intern Med*. 2001 Mar;249(3):273.
- 5) **Liamis G**, Gianoutsos C, Elisaf MS. Hyperosmolar nonketotic syndrome with hypernatremia:how can we monitor treatment? *Diabetes Metab*. 2000 Nov;26(5):403-5.
- 6) **Liamis G**, Kalaitzidis R, Elisaf MS. Hypernatremia during correction of hypercalcemia. *Nephron*.2000 Nov;86(3):358.
- 7) **Liamis GL**, Milionis HJ, Rizos EC, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol Alcohol*. 2000 Nov-Dec;35(6):612-6.
- 8) Milionis HJ, **Liamis G**, Elisaf MS. Hypernatremia in hospitalized patients: a sequel of inadvertent fluid administration. *Arch Intern Med*. 2000 May 22;160(10):1541-2.
- 9) **Liamis G**, Elisaf M. Syndrome of inappropriate antidiuresis associated with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2000 Jan 1; 172(1):38-40.

