

Υπονατριαιμία σχετιζόμενη με υποθυρεοειδισμό

Γεώργιος Λιάμης, Θεοδόσιος Φιλιππάτος, Άγγελος Λιόντος, Μωσής Ελισάφ
B' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων



Γεώργιος Λιάμης

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεώργιος Λιάμης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

e-mail: gliamis@cc.uoi.gr

Περίληψη

Ο υποθυρεοειδισμός θεωρείται ως μία από τις αιτίες της υπονατριαιμίας, έτσι ο προσδιορισμός της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης είναι υποχρεωτικός κατά την αξιολόγηση των ασθενών με μειωμένα επίπεδα νατρίου (< 135 mmol/L). Ο κύριος μηχανισμός για την πρόκληση υπονατριαιμίας σε ασθενείς με χρόνια υποθυρεοειδισμό είναι η μειωμένη ικανότητα της αποβολής ελεύθερου ύδατος διαμέσου των αυξημένων επιπέδων αντιδιουρητικής ορμόνης, τα οποία αποδίδονται κυρίως στην ελάττωση της καρδιακής παροχής που προκαλείται από τον υποθυρεοειδισμό. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η υπονατριαιμία που προκαλείται από υποθυρεοειδισμό είναι μάλλον σπάνια και κατά πάσα πιθανότητα παρουσιάζεται μόνο σε σοβαρό υποθυρεοειδισμό και μυξοίδημα. Άλλες πιθανές αιτίες και παράγοντες οι οποίοι επάγουν υπονατριαιμία (π.χ. φάρμακα, λοιμώξεις, επινεφριδιακή ανεπάρκεια) θα πρέπει να αναζητούνται σε ασθενείς με ήπιο/μέτριο υποθυρεοειδισμό. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού και ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών είναι συνήθως επαρκή μέτρα για την αντιμετώπιση της ήπιας υπονατριαιμίας σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό. Ασθενείς με πιθανή υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια πρέπει να αντιμετωπίζονται επειγόντως σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές με τη χορήγηση υπέρτονου χλωρονατριούχου διαλύματος.

Hypothyroidism-associated hyponatremia

Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS

Second Division of Internal Medicine School of Medicine, University of Ioannina 45 110 Ioannina, Greece

Summary

Hypothyroidism is one of the causes of hyponatremia, thus thyroid-stimulating hormone determination is mandatory during the evaluation of patients with reduced serum sodium levels. The main mechanism for the development of hyponatremia in patients with chronic hypothyroidism is the decreased capacity of free water excretion due to elevated antidiuretic hormone levels, which are mainly attributed to the hypothyroidism-induced decrease in cardiac output. However, recent data suggest that the hypothyroidism-induced hyponatremia is rather rare and probably occurs only in severe hypothyroidism and myxedema. Other possible causes and superimposed factors of hyponatremia (e.g. drugs, infections, adrenal insufficiency) should be considered in patients with mild/moderate hypothyroidism. Treatment of hypothyroidism and fluid restriction are usually adequate for the management of mild hyponatremia in patients with hypothyroidism. Patients with possible hyponatremic encephalopathy should be urgently treated according to current guidelines.

Εισαγωγή

Ο υποθυρεοειδισμός αποδίδεται συνήθως σε υποκείμενη θυρεοειδική νόσο (πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός), ενώ σπανιότερα μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (δευτεροπαθής ή τριτοπαθής υποθυρεοειδισμός) (1, 2, 3, 4). Ο υποθυρεοειδισμός θεωρείται ως ένα από τα αίτια υπονατριάμιας και ο προσδιορισμός της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) είναι υποχρεωτικός κατά την εκτίμηση των ασθενών με μειωμένα επίπεδα νατρίου (< 135 mmol/L) (5, 6, 7). Επιπρόσθετα, ο αποκλεισμός του υποθυρεοειδισμού είναι μία από τις προϋποθέσεις για τη διάγνωση του συνδρόμου της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) (6, 7, 8)

Πιθανοί μηχανισμοί της υπονατριάμιας σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό

Οξύς υποθυρεοειδισμός παρατηρείται συνήθως

σε ασθενείς με διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνο (θηλώδες και θυλακιώδες) που υποβάλλονται σε προετοιμασία για θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, ενώ ταυτόχρονα διακόπτεται η χορήγηση θυροξίνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο πιο σημαντικός μηχανισμός της υπονατριάμιας είναι ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης που μπορεί να μειώσει άμεσα την απέκκριση ελεύθερου ύδατος καθώς προκαλείται μείωση της προσφοράς ύδατος στα τμήματα αραίωσης των νεφρών (9, 10). Επιπρόσθετα, στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, η συνιστώμενη αυξημένη πρόσληψη υγρών καθώς και η σχετιζόμενη με τη θεραπεία ναυτία και το πιθανό άγχος των ασθενών {τα οποία είναι πολύ ισχυρά ερεθίσματα για την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)} συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπονατριάμιας.(10).

Ο κύριος μηχανισμός της υπονατριάμιας σε ασθενείς με χρόνια υποθυρεοειδισμό είναι η μειω-

μένη ικανότητα αποβολής ελεύθερου ύδατος που οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα ADH. Η αύξηση των επιπέδων της ADH αποδίδεται κυρίως στη μείωση της καρδιακής παροχής που προκαλείται από τον υποθυρεοειδισμό, η οποία διεγείρει τους τασεουποδοχείς του καρωτιδικού κόλπου και επάγει την απελευθέρωση της ADH (11, 12, 13, 14). Έτσι, η υπονατρίαμια στην πλειονότητα των υποθυρεοειδικών ασθενών είναι αποτέλεσμα της αδυναμίας να κατασταλεί η έκκριση της ADH προκαλώντας μειωμένη απέκκριση ύδατος (3, 15).

Ωστόσο, η μειωμένη καρδιακή παροχή δεν είναι ο μοναδικός πιθανός μηχανισμός της υπονατρίαμιας σε τουλάχιστον μερικούς ασθενείς με χρόνια υποθυρεοειδισμό. Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στα αυξημένα επίπεδα ADH σε ασθενείς με μυξοίδημα, είναι η συσσώρευση βλεννοπολυσακχαριδών που οδηγεί σε κατακράτηση υγρών και μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος που είναι ένα μη-ωσμωτικό ερέθισμα για την έκκριση ADH (16, 17). Μερικοί ασθενείς με υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στα ούρα, εύρημα περισσότερο συμβατό με SIADH και όχι με μείωση της καρδιακής παροχής (σε αυτές τις περιπτώσεις η συγκέντρωση νατρίου στα ούρα είναι χαμηλή) (18). Τέλος, η μείωση των επιπέδων του νατρίου στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα απέκκρισης ύδατος εξαιτίας του μειωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της χαμηλής πρόσληψης διαλυτών ουσιών (νατρίου και πρωτεϊνών) που συχνά παρατηρείται σε ασθενείς που ακολουθούν διατροφή πτωχή σε ιώδιο. Αξίζει να τονισθεί ότι περισσότεροι του ενός από αυτούς τους μηχανισμούς μπορεί να συνυπάρχουν.

Πόσο αληθής είναι η συσχέτιση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και υπονατρίαμιας;

Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρεται σε όλα τα κλασικά συγγράμματα ως αίτιο υπονατρίαμιας. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση είναι μάλλον ασθενής. Πράγματι, σε μια αναδρομική μελέτη με 128 ασθενείς με οξύ υποθυρεοειδισμό, ήπια υπονατρίαμια εμφανίστηκε μόνο στο 3.9% των ασθενών, ενώ κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε σοβαρή υπονατρίαμια (20). Παρομοίως, σε μια προοπτική μελέτη 212 ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς, παρατηρήθηκε μια μικρή διαφορά μεταξύ

των επιπέδων νατρίου πριν και μετά την χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (139.5 ± 2.3 και 137.8 ± 3.0 mEq/L, αντίστοιχα) (10), ενώ ήπια υπονατρίαμια (≥ 130 mEq/L) παρατηρήθηκε μόνο σε 18 ασθενείς (8,5%) και μέτρια υπονατρίαμια (≥ 120 mEq/L) μόνο σε 4 ασθενείς (1,9%). Η μελέτη αυτή υπαινίσσεται ότι ίσως δεν χρειάζεται να παρακολουθούνται τα επίπεδα νατρίου στους ασθενείς που λαμβάνουν ραδιενεργό ιώδιο για την αντιμετώπιση θυρεοειδικών νεοπλασιών, εκτός και αν οι ασθενείς έχουν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπονατρίαμιας όπως νεφρική ανεπάρκεια, λήψη διουρητικών, αυξημένη ηλικία και θήλυ φύλο. (10).

Όσον αφορά το χρόνια υποθυρεοειδισμό, μια αναδρομική ανάλυση των δεδομένων από 9012 ασθενείς που εισήχθησαν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών έδειξε αυξημένο επιπολασμό υπονατρίαμιας σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα TSH σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογικά επίπεδα TSH (14% έναντι 9%, $P < 0,01$) (24). Ωστόσο, η διαφορά στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό μεταξύ αυτών των ομάδων, παρά τη στατιστική σημαντικότητα (138 vs 139 mEq/L, $P < 0,01$), ήταν πιθανότατα κλινικά μη σημαντική. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι μόνο σε ασθενείς με σοβαρή θυρεοειδική δυσλειτουργία εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης συγκέντρωσης νατρίου στον ορό (24).

Επιπλέον, η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού είναι χαμηλή σε ασθενείς με υπονατρίαμια. Σε μια σειρά 204 ασθενών με υπονατρίαμια ($\text{Na} + < 130$ mEq/L), υποθυρεοειδισμός διαγνώστηκε μόνο σε δύο περιπτώσεις (25). Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι ο υποθυρεοειδισμός δεν είναι σημαντική αιτία υπονατρίαμιας ακόμη και σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπονατρίαμιας (26).

Θα πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα, ότι άλλες μελέτες έχουν αμφισβητήσει την άμεση συσχέτιση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και υπονατρίαμιας. Για παράδειγμα, μια μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 33.912 ασθενείς έδειξε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα του νατρίου μεταξύ ευθυρεοειδικών και υποθυρεοειδικών ασθενών, ενώ και η επίπτωση της υπονατρίαμιας (νάτριο ορού < 135 mEq/L) δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (11,4% έναντι 12,8%) (27). Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε μια άλλη αναδρομική ανά-

λυση από το τμήμα επειγόντων περιστατικών και τη μονάδα εντατικής θεραπείας ενός Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου. Πράγματι, ο μέσος όρος των επιπέδων του νατρίου (137,8 mEq/L και 137,4 mEq/L, $p = NS$) και ο επιπολασμός της υπονατριαιμίας (19,7% έναντι 20,7%, $P = NS$) δε διέφεραν σε υποθυρεοειδικά και ευθυρεοειδικά άτομα (28). Παρομοίως, σε μια αναδρομική μελέτη 999 ασθενών δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ νεοδιαγνωσθέντος υποθυρεοειδισμού και μειωμένων επιπέδων νατρίου. Ειδικότερα, για κάθε αύξηση της TSH κατά 10 mIU/L υπήρξε μια μείωση του νατρίου του ορού μόνο κατά 0,14 mEq/L (4). Επιπλέον, μελέτες σε βρέφη με συγγενή υποθυρεοειδισμό δεν έχουν δείξει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και υπονατριαιμίας (29). Έτσι, στις περιπτώσεις ασθενών με συγγενή υποθυρεοειδισμό και υπονατριαιμία, θα πρέπει να αναζητούνται άλλα αίτια της μειωμένης συγκέντρωσης νατρίου (π.χ. ο υποσιτισμός, συστολή ενδαγγειακού όγκου, σωληναριοπάθειες, SIADH) (17).

Έχει προταθεί ότι η υπονατριαιμία σε ήπιο-μέτριο υποθυρεοειδισμό θα πρέπει να αποδίδεται σε συννοσηρότητες (π.χ. υποογκαιμία, ναυτία, λοιμώξεις ή φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιοστασία του ύδατος) (17, 30, 31), ενώ ο υποθυρεοειδισμός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας μόνο σε ασθενείς με σοβαρό υποθυρεοειδισμό (TSH επίπεδα > 50 mIU/L) ή σε παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων μυξοιδήματος (33). Ωστόσο, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψιν ότι σοβαρός υποθυρεοειδισμός μπορεί να υπάρξει και με επίπεδα TSH < 50 mIU/L όπως σε δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό ή σε ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με θυροξίνη στα πλαίσια της προετοιμασίας για τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (34).

Στην τελευταία περίπτωση, η διατροφή πτωχή σε ιώδιο που συνδέεται συνήθως και με χαμηλή πρόσληψη διαλυτών ουσιών, καθώς και η υποκείμενη νεοπλασία, μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της υπονατριαιμίας (21). Τέλος, ο υποθυρεοειδισμός σε ασθενείς με το σύνδρομο της πολυαδενικής αυτοανοσίας τύπου II συνήθως συνοδεύεται από ανεπάρκεια των επινεφριδίων με αποτέλεσμα την υπονατριαιμία (38). Ομοίως, η ανεπάρ-

κεια γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς υποθυρεοειδισμού (5, 39).

Κλινικές εφαρμογές

Η εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου είναι ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση της υπονατριαιμίας (7). Η υπονατριαιμία που προκαλείται από υποθυρεοειδισμό είναι συνήθως νορμοογκαιμική. Έτσι, η παρουσία υποογκαιμίας μπορεί να υποδηλώνει συνυπάρχουσα πρωτοπαθή ανεπάρκεια των επινεφριδίων ή λιγότερο συχνά νεφροπάθεια με απώλεια άλατος (6).

Όπως υποδηλώνεται σαφώς από τα παραπάνω δεδομένα, ο υποθυρεοειδισμός δεν θα πρέπει να θεωρείται ως η μόνη αιτία για τα χαμηλά επίπεδα νατρίου στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς με επίπεδα TSH < 50 mIU/L (33) και άλλα αίτια υπονατριαιμίας θα πρέπει επιμελώς να αναζητούνται. Σε νορμοογκαιμικούς ασθενείς με υποθυρεοειδισμό με TSH < 50 mIU/mL, εάν μετά από μια ενδελεχή κλινικοεργαστηριακή εξέταση δεν μπορεί να προσδιοριστεί άλλη προφανής αιτία της υπονατριαιμίας και επιπρόσθετα δεν επιτυγχάνεται νορμονατριαιμία μετά την υποκατάσταση των θυρεοειδικών ορμονών, θα πρέπει να θεωρείται πιθανότερη διάγνωση το ιδιοπαθές SIADH, το οποίο παρατηρείται όχι σπάνια, ειδικά σε ηλικιωμένους. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρανεοπλασματική υπονατριαιμία (κυρίως από νεόπλασμα πνεύμονα) δεν μπορεί να αποκλεισθεί, κατά συνέπεια η προσεκτική και επαναλαμβανόμενη παρακολούθηση των ασθενών κρίνεται επιτακτική (7).

Θα πρέπει να υπογραμμισθεί ότι η απόδοση της υπονατριαιμίας σε υποθυρεοειδισμό είναι μια διαγνωστική πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς, ακόμη και σε περιπτώσεις μυξοιδηματικού κώματος, δεδομένου ότι η μυξοιδηματική κρίση συχνά προκαλείται από μια υποκείμενη λοίμωξη, πάθηση του αναπνευστικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή φάρμακα (π.χ. ηρεμιστικά ή αντικαταθλιπτικά), τα οποία είναι αίτια υπονατριαιμίας (32, 40). Είναι επίσης πιθανό ότι το μυξοίδημα και η υπονατριαιμία μπορεί να έχουν μια κοινή υποκείμενη αιτία (π.χ. αμιοδαρόνη) (32). Ο υποθυρεοειδισμός επίσης συχνά συνυπάρχει με σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος σχετίζεται με υπονατριαιμία με πολλαπλούς υποκείμενους μηχανισμούς (41, 42). Επι-

πλέον, σε υπεργλυκαιμική κατάσταση είναι επιτακτική ανάγκη να διορθωθεί η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό για το βαθμό της υπεργλυκαιμίας (43). Ένα άλλο σημαντικό βήμα για την προσέγγιση του κάθε ασθενή με υπονατρίαμια είναι να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι τα επίπεδα νατρίου είναι ψευδώς χαμηλά. Πιθανά αίτια ψευδουπονατρίαμιας σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό είναι η δυσλιπιδαιμία (ειδικά αν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης) και η υπεργαμμασφαιριναιμία (σε υποθυρεοειδισμό αυτοάνοσης αιτιολογίας) (44).

Θεραπεία της υπονατρίαμιας στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς

Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπονατρίαμια εξαιτίας υποθυρεοειδισμού είναι συνήθως ήπια. Κατά συνέπεια, η υποκατάσταση των ορμονών του θυρεοειδούς και ο μέτριος περιορισμός της πρόσληψης υγρών είναι αποτελεσματικά μέτρα για τη διόρθωση των επιπέδων του νατρίου του ορού. Πιο σοβαρή υπονατρίαμια παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που έχουν σοβαρό υποθυρεοειδισμό που συνήθως συνοδεύεται από διαταραγμένο επίπεδο συνείδησης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι είναι συχνά εξαιρετικά δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ της νευρολογικής εικόνας του μυξοιδήματος και της υπονατρίαμιας εγκεφαλοπάθειας. Στην περίπτωση αυτή, ενδείκνυται επείγουσα θεραπεία της υπονατρίαμιας για να καθοριστεί εάν τα χαμηλά επίπεδα του νατρίου συμβάλλουν στα νευρολογικά συμπτώματα του ασθενούς (45). Έχει προταθεί ότι θα πρέπει να επιχειρηθεί η θεραπεία της υπονατρίαμιας με περιορισμού ύδατος και φυσιολογικό ορό

μόνο σε ασθενείς με νάτριο ορού < 120 mEq/L, ενώ σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα νατρίου του ορού, ο περιορισμός ύδατος είναι συνήθως επαρκής. Πιο επιθετική θεραπεία (υπέρτονο νατριοούχο διάλυμα σε συνδυασμό με φουροσεμίδη) θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή για την αποφυγή ταχείας διόρθωσης της υπονατρίαμιας με τις καταστροφικές συνέπειές της (απομυελινωτικό σύνδρομο) (46). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την σπανιότητα της υπονατρίαμιας εξαιτίας υποθυρεοειδισμού και την έλλειψη σχετικών μελετών, πιστεύουμε ότι η θεραπεία αυτής της οντότητας δεν πρέπει να παρεκκλίνει από τις αρχές της θεραπείας της υπονατρίαμιας από οποιαδήποτε αιτία (45, 47). Συγκεκριμένα, φυσιολογικός ορός δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με πιθανή υπονατρίαμια εγκεφαλοπάθεια επειδή καμία σημαντική αύξηση ή ακόμη και μείωση στα επίπεδα του νατρίου στον ορό μπορεί να παρατηρηθεί (49-50). Αντίθετα, σε περιπτώσεις σοβαρής συμπτωματικής υπονατρίαμιας, 100 mL διαλύματος, 3% NaCl πρέπει να χορηγείται αμέσως. Αν είναι απαραίτητο μέχρι δύο επιπλέον εγχύσεις ανά διαστήματα 10 λεπτών είναι δυνατόν να χορηγηθούν (45).

Συμπεράσματα

Η υπονατρίαμια που προκαλείται από υποθυρεοειδισμό είναι μάλλον σπάνια και πιθανώς συμβαίνει μόνο σε σοβαρό υποθυρεοειδισμό. Ωστόσο, ακόμη και σε μυξοιδηματικό κώμα άλλες αιτίες υπονατρίαμιας (π.χ. φάρμακα, λοιμώξεις, επινεφριδιακή ανεπάρκεια) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Βιβλιογραφία

1. Devdhar M, Ousman YH & Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007 36 595-615. (doi:10.1016/j.ecl.2007.04.008)
2. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA & Abbott RD. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by severity of hyponatremia and hypercreatininemia in shortterm uncomplicated hypothyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation* 1999 22 35-39. (doi:10.1007/BF03345476)
3. Skowsky WR & Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *American Journal of Medicine* 1978 64 613-621. (doi:10.1016/0002-9343(78)90581-8)
4. Warner MH, Holding S & Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clinical Endocrinology* 2006 64 598-599. (doi:10.1111/j.13652265.2006.02489.x)
5. Liamis G, Milionis HJ & Elisaf M. Endocrine dis-

- orders: causes of hyponatremia not to neglect. *Annals of Medicine* 2011 43 179-187. (doi:10.3109/07853890.2010.530680)
6. Milionis HJ, Liamis GL & Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *Canadian Medical Association Journal* 2002 166 1056-1062.
 7. Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F & Elisaf MS. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. *European Journal of Internal Medicine* 2016 29 22-25. (doi:10.1016/j.ejim.2015.11.022)
 8. Adroge HJ & Madias NE. Hyponatremia. *New England Journal of Medicine* 2000 342 1581-1589. (doi:10.1056/NEJM200005253422107)
 9. Schmitz PH, de Meijer PH & Meinders AE. Hyponatremia due to hypothyroidism: a pure renal mechanism. *Netherlands Journal of Medicine* 2001 58 143-149. (doi:10.1016/S0300-2977(01)00081-X)
 10. Hammami MM, Almogbel F, Hammami S, Faifi J, Alqahtani A & Hashem W. Acute severe hypothyroidism is not associated with should be restricted only in rare cases of hypothyroidism hyponatremia even with increased water intake: a prospective study in thyroid cancer patients. *BMC Endocrine Disorders* 2013 13 27. (doi:10.1186/1472-6823-13-27)
 11. Derubertis FR Jr, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB & Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *American Journal of Medicine* 1971 51 41-53. (doi:10.1016/0002-9343(71)90322-6)
 12. Hanna FW & Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997 350 755-756. (doi:10.1016/S0140-6736(05)62563-9)
 13. Kreisman SH & Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine* 1999 159 79-82. (doi:10.1001/archinte.159.1.79)
 14. Filippatos TD & Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World Journal of Cardiology* 2013 5 317-328. (doi:10.4330/wjc.v5.i9.317)
 15. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C, Wang W & Schrier RW. Nonosmotic release of vasopressin and American Journal of Physiology: Renal Physiology 2005 289 F672-F678. (doi:10.1152/ajprenal.00384.2004)
 16. Hierholzer K & Finke R. Myxedema. *Kidney International Supplements* 1997 59 S82-S89.
 17. Abuzaid AS & Birch N. The controversies of hyponatraemia in hypothyroidism: weighing the evidence. *Sultan Qaboos University Medical Journal* 2015 15 e207-e212.
 18. Archambeaud-Mouveroux F, Dejax C, Jadaud JM, Vincent D, Laroumagne G, Hessel L & Laubie B. [Myxedema coma with hypervasopressinism. 2 cases]. *Annales de Médecine Interne* 1987 138 114-118.
 19. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, Takatsuki K, Kondo K, Hasegawa H & Tomita A. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 70 534-539. (doi:10.1210/jcem-70-2-534)
 20. Baajafer FS, Hammami MM & Mohamed GE. Prevalence and Devdhar M, Ousman YH & Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007 36 595-615. (doi:10.1016/j.ecl.2007.04.008)
 21. Pantalone KM & Hatipoglu BA. Hyponatremia and the thyroid: causality or association? *Journal of Clinical Medicine* 2014 4 32-36. (doi:10.3390/jcm4010032)
 22. Li JH, He ZH, Bansal V & Hennessey JV. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clinical Endocrinology* 2016 84 3-12. (doi:10.1111/cen.12846)
 23. Bautista AA, Duya JE & Sandoval MA. Salt-losing nephropathy in hypothyroidism. *BMJ Case Reports* 2014 2014 bcr2014203895.
 24. Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, Fiedler GM, Zimmermann H, Exadaktylos AK & Lindner G. Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? *Swiss Medical Weekly* 2012 142 w13669. (doi:10.4414/smw.2012.13669)
 25. Liamis G, Mitrogianni Z, Liberopoulos EN, Tsimihodimos V & Elisaf M. Electrolyte disturbances in patients with hyponatremia. *Internal Medicine* 2007 46 685-690. (doi:10.2169/internalmedicine.46.6223)
 26. Katoch CD, Brar KS & Singh B. Evaluation of thyroid and adrenal functions in patients with hyponatremia. *Medical Journal Armed Forces India* 2013 69 237-240. (doi:10.1016/j.mjafi.2013.01.003)
 27. Croal BL, Blake AM, Johnston J, Glen AC & O'Reilly DS. Absence of relation between hyponatraemia and hypothyroidism. *Lancet* 1997 350 1402. (doi:10.1016/s0140-6736(05)65181-1)
 28. Berndt M, Harbeck B, Lindner U, Pauli D & Haas CS. Hyponatremia due to thyrotropin deficiency: a fairy tale? *Mayo Clinic Proceedings* 2015 90

- 1305-1307. (doi:10.1016/j.mayocp.2015.05.019)
29. Asami T & Uchiyama M. Sodium handling in congenitally hypothyroid neonates. *Acta Paediatrica* 2004 93 22-24. (doi:10.1111/j.1651-2227.2004.tb00668.x)
 30. Liamis G, Filippatos TD & Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *European Journal of Pharmacology* 2016 777 78-87. (doi:10.1016/j.ejphar.2016.02.064)
 31. Liamis G, Filippatos TD & Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *Journal of Geriatric Cardiology* 2016 13 175-182. (doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.001)
 32. Liamis G, Milionis H & Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2008 52 144-153. (doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.004)
 33. Aylwin S, Burst V, Peri A, Runkle I & Thatcher N. 'Dos and don'ts' in the management of hyponatremia. *Current Medical Research and Opinion* 2015 31 1755-1761. (doi:10.1185/03007995.2015.1072706)
 34. Hammami MM, Al-Saihati B & Al-Ahmari S. Influence of age and sex in modulating TSH level in primary hypothyroidism. *Annals of Saudi Medicine* 1995 15 575-578.
 35. Shakir MK, Krook LS, Schraml FV, Hays JH & Clyde PW. Symptomatic hyponatremia in association with a low-iodine diet and levothyroxine withdrawal prior to I131 in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008 18 787-792. (doi:10.1089/thy.2008.0050)
 36. Nozu T, Yoshida Y, Ohira M & Okumura T. Severe hyponatremia in association with I(131) therapy in a patient with metastatic thyroid cancer. *Internal Medicine* 2011 50 2169-2174. (doi:10.2169/internalmedicine.50.5740)
 37. Jo HJ, Kim YH, Shin DH, Kim MJ, Lee SJ, Jeon DO, Im SG, Jang SK & Choi JY. Hyponatremia after thyroid hormone withdrawal in a patient with papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology and Metabolism* 2014 29 77-82. (doi:10.3803/EnM.2014.29.1.77)
 38. Blevins CH, Killu AM & Greenlund AC. 52-year-old woman with hypotension, hypothyroidism, and hyponatremia. *Mayo Clinic Proceedings* 2014 89 1159-1163. (doi:10.1016/j.mayocp.2013.08.024)
 39. Tzoulis P & Bouloux PM. Inpatient hyponatraemia: adequacy of investigation and prevalence of endocrine causes. *Clinical Medicine* 2015 15 20-24. (doi:10.7861/clinmedicine.15-1-20)
 40. Liamis G, Milionis HJ & Elisaf M. Hyponatremia in patients with infectious diseases. *Journal of Infection* 2011 63 327-335. (doi:10.1016/j.jinf.2011.07.013)
 41. Distiller LA, Polakow ES & Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabetic Medicine* 2014 31 172-175. (doi:10.1111/dme.12342)
 42. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F & Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World Journal of Clinical Cases* 2014 2 488-496. (doi:10.12998/wjcc.v2.i10.488)
 43. Hillier TA, Abbott RD & Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *American Journal of Medicine* 1999 106 399-403. (doi:10.1016/S0002-9343(99)00055-8)
 44. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F & Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *American Journal of Nephrology* 2013 38 50-57. (doi:10.1159/000351804)
 45. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH & Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *American Journal of Medicine* 2013 126 S1-S42. (doi:10.1016/j.amjmed.2013.07.006)
 46. Papi G, Corsello SM & Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies. *Frontiers in Endocrinology* 2014 5 102. (doi:10.3389/fendo.2014.00102)
 47. Liamis G, Filippatos TD & Elisaf MS. Treatment of hyponatremia: the role of lixivaptan. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2014 7 431-441. (doi:10.1586/17512433.2014.911085)
 48. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014 29 (Supplement 2) i1-i39.
 49. Elisaf MS & Liamis G. Treatment of hyponatremia: what the clinician needs to know. *Journal of Nephrology Research* 2015 1 19-21. (doi:10.17554/j.issn.2410-0579.2015.01.2)
 50. Filippatos TD, Liamis G & Elisaf MS. Ten pitfalls in the proper management of patients with hyponatremia. *Postgraduate Medicine* 2016 128 516-522. (doi:10.1080/00325481.2016.1186488)
 51. Liamis G, Filippatos TD & Elisaf MS. Correction of hypovolemia with crystalloid fluids: individualizing infusion therapy. *Postgraduate Medicine* 2015 127 405-412. (doi:10.1080/00325481.2015.1029421)