

# Δέκα συχνά σφάλματα κατά την προσέγγιση ασθενών με υπονατριαιμία



Ανδρομάχη Μακρή

Ανδρομάχη Μακρή, Θεοδόσιος Φιλιππάτος, Φωτεινή Χριστοπούλου, Μωυσής Ελισάφ, Γεώργιος Λιάμης

Β' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεώργιος Λιάμης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Email: [gliamis@cc.uoi.gr](mailto:gliamis@cc.uoi.gr)

## Περίληψη

Η υπονατριαιμία είναι η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή όχι μόνο σε νοσηλεύόμενους ασθενείς αλλά και σε άτομα της κοινότητας και συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Επιπρόσθετα, η λανθασμένη θεραπεία (αδυναμία ή κυρίως ταχεία διόρθωση) αυτής της ηλεκτρολυτικής διαταραχής, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε καταστροφικά αποτελέσματα. Η αναγνώριση του αιτιολογικού παράγοντα της υπονατριαιμίας είναι υψίστης σημασίας για την κατάλληλη διαχείριση και την αποφυγή λαθών κατά τη θεραπεία. Στο παρών άρθρο αναλύουμε τις πιο συνηθισμένες παγίδες κατά την προσέγγιση του υπονατριαιμικού ασθενή, όπως, για παράδειγμα, την αδυναμία να αποκλειστεί η ψευδοϋπονατριαιμία ή η υπερωσμωτική υπονατριαιμία (σχετιζόμενη με υπεργλυκαιμία ή χορήγηση μαννιτόλης), τη σωστή εκτίμηση της συγκέντρωσης του νατρίου στα ούρα, της ανεύρεσης άλλων αιτιών υπονατριαιμίας (εγκεφαλοπάθεια με απώλεια νατρίου, σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη, νεφρογενές σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης, παρατεταμένη έντονη άσκηση, φάρμακα), όπως επίσης, την αδυναμία μέτρησης της ωσμωτικότητας των ούρων ή της διάγνωσης και της αποσαφήνισης των αιτιών του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους αυτές τις παγίδες, οι οποίες θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο τον ασθενή με χαμηλά επίπεδα νατρίου στον ορό.

# Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia

Makri A, Filippatos TD, Christopoulou F, Elisaf MS, Liamis G

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

## Summary

Hyponatremia is the most frequent electrolyte disorder in hospitalized patients associated with increased morbidity and mortality. On the other hand, inappropriate treatment of hyponatremia (under- or mainly overtreatment) may also lead to devastating consequences. The appropriate diagnosis of the causative factor is of vital importance for the proper management and avoidance of treatment pitfalls. Herein, we describe the most common pitfalls in the evaluation of the hyponatremic patient, such as failure to exclude pseudohyponatremia or hypertonic hyponatremia (related to glucose or mannitol), to properly assess urine sodium concentration and other laboratory findings, to diagnose other causes of hyponatremia (cerebral salt wasting, reset osmostat, nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, prolonged strenuous exercise, drugs) as well as inability to measure urine osmolality or delineate the diagnosis and cause of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Clinicians should be aware of these common clinical practice pitfalls, which could endanger patients with hyponatremia.

## Εισαγωγή

Η υπονατρία είναι η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους νοσηλευόμενους ασθενείς, με μια επίπτωση που κυμαίνεται από 10 έως 30%. [1–3] Τόσο η οξεία (εμφάνιση < 48 h), όσο και η χρόνια υπονατρία σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Παράλληλα, η λανθασμένη θεραπεία της υπονατριάς μπορεί να επιφέρει ολέθριες συνέπειες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου της κεντρικής γεφυρικής μυελινολύσης με επακόλουθα μείζονα νευρολογικά ελλείμματα ή ακόμα και το θάνατο. Η ανάδειξη του αιτιολογικού παράγοντα της ανωτέρω ηλεκτρολυτικής διαταραχής αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη σωστή διαχείριση και την αποφυγή λαθών-παγίδων κατά τη θεραπεία, που μπορούν να οδηγήσουν σε υπό- ή, κυρίως, υπερδιόρθωση της υπονατριάς. [4–6].

Παρακάτω, παραθέτουμε τις 10 πιο συχνές παγίδες κατά την προσέγγιση του υπονατρίαμικού ασθενή. (πίνακας 1)

## 1. Η αδυναμία αποκλεισμού της ψευδοϋπονατριάς

Στους ασθενείς με ψευδοϋπονατρία διαπιστώνεται ισοωσμωτική υπονατρία, με φυσιολογικές, δηλαδή, τιμές ωσμωτικότητας πλάσματος ( $P_{osm}$  275-290 mOsm/kg), κατά τη μέτρηση με ωσμόμετρο. Ωστόσο, εφόσον ένα ωσμόμετρο δεν είναι διαθέσιμο (όπως συχνά συμβαίνει στην κλινική πράξη), η υποψία ψευδοϋπονατριάς θα πρέπει να εγείρεται σε ασθενείς που είναι εντελώς ασυμπτωματικοί. Η ψευδοϋπονατρία παρατηρείται σε ασθενείς με παραπρωτεϊναιμίες (όπως στο πολλαπλό μυέλωμα και σε άλλες μονοκλωνικές γαμμαπάθειες ή σε ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης) και σοβαρή υπερτριγλυκαιριδαμία. Η σοβαρή υπερχοληστερολαιμία, (σε χολοστατικά σύνδρομα κυρίως εξαιτίας πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας), αποτελεί, επίσης, αιτία ψευδοϋπονατριάς. [7–10] Έτσι, σε όλους τους ασθενείς με χαμηλές τιμές νατρίου ορού, θα πρέπει να μετρώνται

τα ολικά λευκώματα και οι λιπιδαιμικοί παράμετροι (ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) στον ορό. Τα περισσότερα σύγχρονα εργαστήρια χρησιμοποιούν δύο μεθόδους μέτρησης του νατρίου με τη χρήση ειδικών ηλεκτροδίων, την άμεση και την έμμεση εκ των οποίων η δεύτερη έχει περισσότερο συσχετισθεί με ψευδοϋπονατριάμια. Κατά συνέπεια, σε καταστάσεις που προδιαθέτουν σε ψευδοϋπονατριάμια θα πρέπει να χρησιμοποιείται η άμεση μέθοδος προσδιορισμού του νατρίου του ορού. [9,11,12]

## 2. Η αδυναμία αποκλεισμού της υπερωσμωτικής υπονατριάμιας

Η υπερωσμωτική υπονατριάμια (με αυξημένη  $Posm > 280 \text{ mOsm/kg}$ ) συσχετίζεται με την παρουσία μιας ωσμωτικά δραστικής ουσίας στην κυκλοφορία (γλυκόζη ή μαννιτόλη). [13–17] Σε αυτή την περίπτωση, προκύπτει μετακίνηση  $H_2O$  από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο λόγω διαφοράς στην ωσμωτικότητα μεταξύ των δύο διαμερισμάτων, οδηγώντας στην μείωση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού από αραίωση. Η διάγνωση της υπερωσμωτικής υπονατριάμιας τίθεται εύκολα, όταν υπάρχει διαθέσιμο ωσμώμετρο. Στις περιπτώσεις που το τελευταίο δεν διατίθεται, η υποψία της υπερωσμωτικής υπονατριάμιας θα πρέπει να εγείρεται σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ορού. Τότε, η μετρούμενη συγκέντρωση νατρίου θα πρέπει να διορθώνεται ανάλογα με τον βαθμό υπεργλυκαιμίας αυξάνοντας τη συγκέντρωση του νατρίου του ορού κατά 1,6 έως 2,4 mEq/l για κάθε αύξηση της γλυκόζης ορού κατά 100 mg/dl από τη φυσιολογική τιμή. [14] Για την αποφυγή της ψευδοϋπονατριάμιας που σχετίζεται με τη χορήγηση μαννιτόλης προτείνεται η μέτρηση του νατρίου πριν από την επόμενη προγραμματισμένη έγχυση του φαρμάκου.

## 3. Η αδυναμία μέτρησης και σωστής εκτίμησης της ωσμωτικότητας των ούρων ( $Uosm$ )

Η ωσμωτικότητα των ούρων (μετρούμενη με ωσμώμετρο) είναι χρήσιμη για τον εκτίμηση της ικανότητας συμπύκνωσης-αραίωσης των ούρων και αντανακλά τη δραστηριότητα της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Τιμές  $Uosm < 100 \text{ mOsm/kg}$  (ή ειδικού βάρους ούρων  $< 1003$ ) καταδεικνύουν άθικτη αραιωτική ικανότητα. Σε αυτή την περίπτω-

ση η υπονατριάμια οφείλεται σε κατανάλωση τεραστίων ποσοτήτων νερού ( $>10\text{-}15$  λίτρα ημερησίως), ποσότητα που δεν μπορεί να αποβάλλουν ακόμη και οι νεφροί με ανέπαφη αραιωτική ικανότητα (δηλητηρίαση από ύδωρ). [18] Αίτια υπερβολικής πρόσληψης νερού αποτελούν είτε η πρωτοπαθής πολυδιψία ή ψυχιατρικές διαταραχές, όπως σχιζοφρένεια (ψυχογενής πολυδιψία). Οι ψυχιατρικοί ασθενείς καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες νερού εξαιτίας της ξηροστομίας που σχετίζεται κυρίως με τα αντιψυχωσικά φάρμακα ή και με την υποκείμενη νόσο. Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί πως σε οξύ ψυχωτικό επεισόδιο αυξάνεται η έκκριση της ADH και η κατακράτηση νερού. Ωστόσο, υπονατριάμια με χαμηλή  $Uosm$  παρατηρείται, επίσης, σε άτομα που δεν καταναλώνουν υπερβολικά μεγάλη ποσότητα νερού, όταν αυτή συνδυάζεται με πρόσληψη μικρής ποσότητας άλατος και πρωτεϊνών. Το περιορισμένο ποσό διαλυτών ουσιών προς απέκκριση απαιτεί μικρό όγκο ούρων, με αποτέλεσμα την κατακράτηση νερού. Τέτοια φαινόμενα παρατηρούνται σε βαρείς πότες που σιτίζονται πλημμελώς (beer potomania syndrome), αλλά επίσης σε ηλικιωμένους με αυξημένη πρόσληψη νερού και μειωμένη πρόσληψη διαλυτών ουσιών ("tea and toast diet"). [19–23] Οι ψυχιατρικοί ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή στην συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών (υποκείμενη νεφρική νόσος, συστολή του εξωκυττάριου όγκου, μειωμένη πρόσληψη διαλυτών ουσιών, φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιοστασία του νερού, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά), μπορεί να εμφανίσουν υπονατριάμια με σχετικά αραιά ούρα, αλλά με  $Uosm > 100 \text{ mOsm/kg}$  (συνήθως μεταξύ 100 και 300 mOsm/kg). Τέλος, χαμηλή  $Uosm$  παρατηρείται μετά τη χορήγηση νατριούχων διαλυμάτων σε ασθενείς με υπονατριάμια που σχετίζεται με συστολή όγκου. Είναι γνωστό ότι στην σημαντική υποογκαιμία εκκρίνονται μεγάλες ποσότητες ADH ως μία προσπάθεια του οργανισμού να διορθώσει το ισοζύγιο του όγκου με κατακράτηση νερού. Η αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου, αντιθέτως, καταστέλλει την έκκριση της ADH με αποτέλεσμα άφθονη διούρηση και ταχεία αποβολή του νερού που έχει κατακρατηθεί οδηγώντας σε γρήγορη διόρθωση της υπονατριάμιας (κίνδυνος υπερδιόρθωσης). Σε αυτή την περίπτωση, η συχνή μέτρηση της συγκέντρωσης του νατρίου

του ορού και ο κατάλληλος περιορισμός του ρυθμού διόρθωσης με χορήγηση υπότονων διαλυμάτων ή/και την αύξηση της πρόσληψης νερού από του στόματος είναι ζωτικής σημασίας. [24–25]

#### 4. Η αποτυχία αξιολόγησης της συγκέντρωσης νατρίου στα ούρα σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων

Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του νατρίου στα ούρα (UNa) είναι μείζονος σημασίας για την αιτιολογική διάγνωση της υπονατριαιμίας. Τιμές UNa < 30 mEq/L είναι ενδεικτικές χαμηλού δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος εξαιτίας, είτε πραγματικής υποογκαιμίας, είτε οιδηματώδων καταστάσεων (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασκίτης). Αντιθέτως, τιμή UNa > 30 mEq/l συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης του συνδρόμου της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι αυξημένα επίπεδα νατρίου ούρων, συχνά παρατηρούνται σε αρκετές κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με την εμφάνιση υπονατριαιμίας, όπως νεφρική ανεπάρκεια, νεφροπάθεια με απώλεια άλατος (salt-losing nephropathy), πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια, χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, γλυκοζουρία από αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολική αλκάλωση. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι χαμηλά επίπεδα νατρίου ούρων είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε ασθενείς με χρόνια SIADH και παράλληλη μειωμένη πρόσληψη άλατος. [28–31]

#### 5. Αποτυχία να εκτιμηθούν σωστά άλλα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με υπονατριαιμία

Στα εργαστηριακά ευρήματα που πρέπει να αξιολογούνται σε ασθενείς με υπονατριαιμία περιλαμβάνονται τα επίπεδα ουρικού οξέος (UA) και ουρίας (Urea) στον ορό και οι αντίστοιχες κλασματικές τους απεκκρίσεις (Fractional excretion =FE)

Τιμές UA στον ορό < 4 mg/dl, χαμηλά επίπεδα ουρίας (<20 mg/dl), αυξημένη FEurea (>55%) και FEUA (>12%) συνήθως απαντώνται στο SIADH. Αντίθετα, αυξημένα επίπεδα UA > 5 mg/dl, σχέση ουρίας/κρεατινίνη > 40/1 είναι ενδεικτικά υποογκαιμίας. Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν δυο διακριτές υποομάδες ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά. Η μία εμφανίζει κλινικοεργαστηριακή εικόνα υποογκαιμίας (αυξημένη ουρία, UA > 5 mg/

dl) και η δεύτερη προσομοιάζει το SIADH (νορμοογκαιμική υπονατριαιμία, με UA < 4mg/dl ). [32–37]

Υπενθυμίζεται ότι η κλασματική απέκκριση ενός μορίου προκύπτει από τον παρακάτω τύπο:

$$FE_{\text{molecule}} = \left( \frac{\text{urine molecule} \times \text{serum creatinine}}{\text{serum molecule} \times \text{urine creatinine}} \right) \times 100$$

#### 6. Διάγνωση του SIADH χωρίς αποκλεισμό άλλων αιτιών υπονατριαιμίας

Η διάγνωση του SIADH θα πρέπει να τίθεται εφόσον έχουν αποκλειστεί προσεκτικά άλλες συχνές αιτίες υπονατριαιμίας. Τα κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH περιλαμβάνουν υποωσμωτική υπονατριαιμία ( $P_{\text{osm}} < 275 \text{ mOsm/kg}$ ),  $U_{\text{osm}} > 100 \text{ mOsm/kg}$ , αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στα ούρα (> 30 mEq/l) απουσία κλινικών ευρημάτων συστολής εξωκυττάρου όγκου ή υπερογκαιμίας, φυσιολογική νεφρική, επινεφριδιακή και θυρεοειδική λειτουργία και, τέλος, απουσία λήψης διουρητικών. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ναυτία, ο πόνος, το stress και η υποξία, τα οποία είναι συχνά στους νοσηλεύομενους ασθενείς, οδηγούν σε τεράστια έκκριση ADH και κατακράτηση νερού με συνέπεια την εμφάνιση υπονατριαιμίας.

Σχετικά με τις ενδοκρινικές διαταραχές, όπως επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποφυσιακή ανεπάρκεια ή σοβαρός υποθυρεοειδισμός, θα πρέπει να τονισθεί ότι είναι σχετικά συχνά αίτια νορμοογκαιμικής υπονατριαιμίας και έτσι, οι συγκεντρώσεις πρωινής κορτιζόλης και TSH στον ορό είναι απαραίτητες κατά τη διαγνωστική προσέγγιση ενός ασθενούς με υπονατριαιμία. Στα συμπληρωματικά κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH περιλαμβάνονται, όπως προαναφέρθηκε, τα χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό με συνοδό ουρικοζουρία, τα χαμηλά επίπεδα ουρίας στον ορό με αυξημένη FEurea και η  $FENa > 1\%$ . Σε διφορούμενες περιπτώσεις, το θεραπευτικό κριτήριο με χορήγηση 1-2 L NaCl 0.9%/ ημέρα για δύο ημέρες μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στο SIADH και στην υποογκαιμία. Η αύξηση των επιπέδων του νατρίου κατά τουλάχιστον 5 meq/L είναι συμβατή με τη διάγνωση της υποογκαιμικής υπονατριαιμίας, ενώ μια μη αξιόλογη μεταβολή ή ακόμα και μείωση του νατρίου του ορού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με SIADH. Αντιθέτως, σε πολλούς ασυμπτωματικούς ασθενείς με SIADH, η

στέρψη ύδατος μπορεί να είναι αρκετή ώστε να επέλθει αύξηση των συγκεντρώσεων νατρίου στον ορό. [30,38–42]

### 7. Αδυναμία να ανευρεθεί το αίτιο του SIADH

Σε ασθενείς με SIADH θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια να ανευρεθεί η υποκείμενη αιτία του συνδρόμου. Τα αίτια του συνδρόμου είναι πολυάριθμα (π.χ. φάρμακα, νευροψυχιατρικές παθήσεις, πνευμονικά νοσήματα και κακοήθειες όπως το μικροκυτταρικό νεόπλασμα του πνεύμονα). [4–6,30,40–43]. Κατά συνέπεια, το λεπτομερές ιστορικό με ιδιαίτερη έμφαση σε φάρμακα και παθήσεις που επηρεάζουν την ομοιοστασία του νερού, η ενδελεχής φυσική εξέταση και ο κατάλληλος και στοχευμένος εργαστηριακός έλεγχος που θα πρέπει να περιλαμβάνει απλή ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία θώρακα (ειδικά σε καπνιστές), αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενείς με υποψία νευρολογικής νόσου, είναι απαραίτητα. Ωστόσο, θα πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα ότι η επίπτωση του ιδιοπαθούς SIADH (SIADH χωρίς προφανές αίτιο) φτάνει μέχρι και 40 % στον γηριατρικό πληθυσμό. [11]

### 8. Αποτυχία να διαγνωστεί η υποκείμενη αιτία της υπονατριάμιας σε ασθενείς με νευρολογική νόσο: διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε SIADH και εγκεφαλοπάθεια με απώλεια νατρίου (cerebral salt wasting-CSW)

Ασθενείς με παθήσεις του ΚΝΣ συχνά εκδηλώνουν υπονατριάμια, κυρίως εξαιτίας SIADH. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς, ιδιαίτερα όσοι έχουν υποστεί υπαρανοειδή αιμορραγία, μπορεί να εκδηλώσουν υποογκαιμική υπονατριάμια εξαιτίας απώλειας νατρίου. [44] Η αιτιολογία του συνδρόμου της εγκεφαλοπάθειας με απώλεια νατρίου (cerebral salt wasting-CSW) δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Είναι, όμως, πολύ πιθανό ότι οφείλεται σε νατριουρητικά πεπτίδια που απελευθερώνονται από τους κατεστραμμένους εγκεφαλικούς νευρώνες. Η παρουσία κλινικοεργαστηριακών σημείων συστολής του εξωκυττάρου όγκου (π.χ. υπόταση, ταχυκαρδία, ξηρότητα βλεννογόνων, ορθοστατική υπόταση, αυξημένη ουρία στον ορό) βοηθούν στη διαφορική διάγνωση από το SIADH (νορμοογκαιμική υπονατριάμια, με χαμηλή ουρία). Η κλινική εκτίμηση της

κατάστασης του εξωκυττάρου όγκου, ωστόσο, συχνά είναι δύσκολη. Επιπρόσθετα, και οι δυο ομάδες ασθενών με SIADH και CSW μπορεί να παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό, ουρικοζουρία και νατριούρηση (νάτριο ούρων >30 mEq/l). [45,46] Στο CSW η υψηλή συγκέντρωση Na<sup>+</sup> και ουρικού οξέος στα ούρα οφείλεται όχι σε έκπτυξη του εξωκυττάρου όγκου αλλά σε αυξημένες απώλειές τους από τους νεφρούς, πιθανά από τη δράση νατριουρητικών πεπτιδίων. Σε αμφίβολες περιπτώσεις βοηθά η προσεκτική χορήγηση φυσιολογικού ορού που θα αυξήσει τα επίπεδα του νατρίου σε CSW. Αντίθετα σε SIADH η χορήγηση είναι αναποτελεσματική ή μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση των επιπέδων του νατρίου. [36,47,48] Έχει πρόσφατα προταθεί η χρήση της FEUA για τη διάκριση μεταξύ των δύο συνδρόμων. Συγκεκριμένα, ασθενείς με CSW παρουσιάζουν αυξημένη FEUA (>11%) μετά τη διόρθωση της υπονατριάμιας. Αντιθέτως, ασθενείς με SIADH συνήθως παρουσιάζουν FEUA<11% όταν επιτυγχάνεται νορμονατριάμια. [36]

### 9. Αποτυχία να αναγνωριστούν αιτίες της υπονατριάμιας που συνήθως δεν λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση ασθενών με υπονατριάμια.

Το σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη (reset osmostat) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση της υπονατριάμιας. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από σταθερή ήπια υπονατριάμια, εξαιτίας της προς τα κάτω ρύθμισης του ωσμωστάτη (δηλαδή η καταστολή της έκκρισης της ADH και του αισθήματος της δίψας επιτελείται σε χαμηλότερα επίπεδα νατρίου ορού και Posm) και εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με τετραπάρηση, φυματίωση, χρόνια υποθρεψία ή ψύχωση. [49–52]

Μια άλλη σπάνια αιτία υπονατριάμιας είναι το νεφρογενές σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης, που οφείλεται σε λειτουργικές μεταλλάξεις των V2 υποδοχέων της ADH, οδηγώντας σε κατακράτηση νερού και μείωση των επιπέδων νατρίου ορού.

Η παρατεταμένη έντονη άσκηση (όπως σε μαραθωνοδρόμους) σχετίζεται με οξεία συμπτωματική υπονατριάμια, εξαιτίας αυξημένης έκκρισης ADH και ταυτόχρονης αυξημένης πρόσληψης νε-

ρού. Η απώλεια άλατος και χλωρίου επίσης παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη υπονατριάμιας σε αυτούς τους ασθενείς. [53–59]

### 10. Η μη συνειδητοποίηση του ρόλου στην εμφάνιση υπονατριάμιας μιας συνεχώς αυξανόμενης λίστας φαρμάκων

Σε πολλές περιπτώσεις, τα φάρμακα είναι η υποκείμενη αιτία της υπονατριάμιας. [43] Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στα θειαζιδικά διουρητικά, που διαταράσσουν την ικανότητα των νεφρών να

απεκκρίνουν νερό.[60,61] Αυτά τα φάρμακα, όπως επίσης, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπροσληψής σεροτονίνης (SSRIs), οι αναστολείς επαναπροσληψής νορεπινεφρίνης (SNRIs), η καρβαμαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη είναι αρκετά συχνά αίτια υπονατριάμιας, μέσω διαφόρων υποκείμενων μηχανισμών (κυρίως εξαιτίας SIADH).[43]

Τέλος, το “ecstasy” είναι, επίσης, μια αιτία απειλητικής για τη ζωή υπονατριάμιας, και θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη σε νέους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα νατρίου. [62]

**Πίνακας 1.**

Σφάλματα	Σχετιζόμενες καταστάσεις που συχνά αγνοούνται / στοιχεία για τη διάγνωση
1. Η αδυναμία αποκλεισμού της ψευδοϋπονατριάμιας	Υπερπρωτεϊναιμία (πολλαπλό μυέλωμα, άλλες μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης), σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερχοληστερολαιμία
2. Η αδυναμία αποκλεισμού της υπερωσμωτικής υπονατριάμιας	Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, χορήγηση μαννιτόλης, γλυκίνης, χορήγηση υπερωσμωτικών σκιαγραφικών μέσων
3. Η αδυναμία μέτρησης και σωστής εκτίμησης της ωσμωτικότητας ούρων(Uosm)	Πρωτοπαθής πολυδιψία,beer-potomania syndrome, tea and toast diet (Uosm <100 mOsm/kg),
4. Η αποτυχία αξιολόγησης της συγκέντρωσης νατρίου στα ούρα σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων	Χαμηλός δραστηκός αρτηριακός όγκος (νάτριο ούρων<30 mEq/l),SIADH (νάτριο ούρων>30 mEq/l)
5. Αποτυχία να εκτιμηθούν σωστά άλλα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με υπονατριάμια	UA<4 mg/dl →SIADH, >5 mg/dl →υποογκαιμία FEUA<4% →υποογκαιμία, 4–11% →σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη ή πρωτοπαθής πολυδιψία,>11% → SIADH Ουρία<20 mg/dl με αυξημένη FEurea (>55%) →SIADH
6. Διάγνωση του SIADH χωρίς αποκλεισμό άλλων αιτιών υπονατριάμιας	Σοβαρός υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια επινεφριδίων, ανεπάρκεια υπόφυσης
7. Ανικανότητα να ανευρεθεί το αίτιο του SIADH	Υπονατριάμια σχετιζόμενη με φάρμακα, κακοήθεια, κροταφική αρτηρίτιδα, Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
8. Αποτυχία να διαγνωστεί η υποκείμενη αιτία της υπονατριάμιας σε ασθενείς με νευρολογική νόσο: διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε SIADH και εγκεφαλοπάθεια με απώλεια νατρίου (cerebral salt wasting-CSW)	Επίπεδα ουρίας στον ορό: αυξημένα στο CSW. Κεντρική φλεβική πίεση: χαμηλή σε CSW. Χορήγηση NaCl 0,9%: αύξηση του νατρίου του ορού στο CSW. FEUA: >11% στο CSW μετά την αποκατάσταση της νορμονατριάμιας
9. Αποτυχία να αναγνωριστούν αιτίες της υπονατριάμιας που συνήθως δεν λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση ασθενών με υπονατριάμια.	Σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη,νεφρογενές σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης, παρατεταμένη έντονη άσκηση
10. Η αποτυχία συνειδητοποίησης του μεγάλου ρόλου στην ανάπτυξη υπονατριάμιας μιας συνεχώς αυξανόμενης λίστας φαρμάκων	Θειαζιδικά διουρητικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπροσληψής σεροτονίνης (SSRIs), αναστολείς επαναπροσληψής νορεπινεφρίνης (SNRIs), καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, ecstasy

**Βιβλιογραφία**

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119:S30–5.
2. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:367–72.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:227–38.
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170: G1–G47.
5. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:S1–S42.
6. Henry DA. Hyponatremia. *Ann Intern Med* 2015;163:ITC1.
7. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 1989;86:315–8.
8. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. *Am J Hematol* 2003;73:97–100.
9. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol* 2013;38:50–7.
10. Hussain I, Ahmad Z, Garg A. Extreme hypercholesterolemia presenting with pseudohyponatremia—a case report and review of the literature. *J Clin Lipidol* 2015;9:260–4.
11. Fortgens P, Pillay TS. Pseudohyponatremia revisited: a modern-day pitfall. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:516–9.
12. Lippi G, Aloe R. Hyponatremia and pseudohyponatremia: first, do no harm. *Am J Med* 2010;123, e17.
13. Liamis G, Tsimihodimos V, Elisaf M. Hyponatremia in diabetes mellitus: clues to diagnosis and treatment. *J Diabetes Metab* 2015;6:560.
14. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399–403.
15. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015;373:548–59.
16. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014;2:488–96.
17. Aviram A, Pfau A, Czaczkes JW, Ullmann TD. Hyperosmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. *Am J Med* 1967;42:648–50.
18. Margetic B, Aukst Margetic B. Neglected issues in follow-up of psychiatric patients with hyponatremia. *Psychiatry Res* 2015;225:221–2.
19. Thaler SM, Teitelbaum, Berl T. “Beer potomania” in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1028–31.
20. Pallavi R. An unsuspected cause of hyponatremia: beer potomania. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1714–5.
21. Srisung W, Mankongpaisarnrung C, Anaele C, Dumrongmongcolgul N, Ahmed V. A rare case of low-solute hyponatremia in a nonalcoholic person. *Case Rep Nephrol Dial* 2015;5:49–53.
22. Sanghvi SR, Kellerman PS, Nanovic L. Beer potomania: an unusual cause of hyponatremia at high risk of complications from rapid correction. *Am J Kidney Dis* 2007;50:673–80.
23. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med* 1988;318:397–403.
24. Adroge HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1140–8.
25. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation* 2012;125:677–84.
26. O'Donoghue D, Trehan A. SIADH and hyponatremia: foreword. *NDT Plus* 2009;2:iii1–4.
27. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987;83:905–8.
28. Filippatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 2013;5:317–28.
29. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1175–84.
30. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002;166:1056–62.
31. Sherman RA, Eisinger RP. The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 1982;247:3121–4.
32. Musch W, Decaux G. Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. *Int Urol Nephrol* 2001;32:475–93.
33. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Invest Med* 2007;55:36–44.

34. Liamis G, Mitrogianni Z, Liberopoulos EN, Tsimihodimos V, Elisaf M. Electrolyte disturbances in patients with hyponatremia. *Intern Med* 2007;46:685–90.
35. Fenske W, Stork S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2991–7.
36. Maesaka JK, Imbriano L, Mattana J, Gallagher D, Bade N, Sharif S. Differentiating SIADH from cerebral/renal salt wasting: failure of the volume approach and need for a new approach to hyponatremia. *J Clin Med* 2014;3:1373–85.
37. 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;99:348–55.
38. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967;42:790–806.
39. Liamis G, Elisaf M. Treatment of hyponatremia: what the clinician needs to know. *J Nephrology Res* 2015;1:19–21.
40. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Endocrine disorders: causes of hyponatremia not to neglect. *Ann Med* 2011;43:179–87.
41. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Hyponatremia in patients with infectious diseases. *J Infect* 2011;63:327–35.
42. Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:459–81 (vii).
43. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008;52:144–53.
44. Momi J, Tang CM, Abcar AC, Kujubu DA, Sim JJ. Hyponatremia—what is cerebral salt wasting? *Perm J* 2010;14:62–5.
45. Zomp A, Alexander E. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone and cerebral salt wasting in critically ill patients. *AACN Adv Crit Care* 2012;23:233–9 (quiz 40–1).
46. Cerda-Esteve M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernandez M, et al. Cerebral salt wasting syndrome: review. *Eur J Intern Med* 2008;19:249–54.
47. Oh JY, Shin JI. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome: similarities and differences. *Front Pediatr* 2014; 2:146.
48. Verbalis JG. Hyponatremia with intracranial disease: not often cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:59–62.
49. Vale BM, Morais S, Mesquita J, Mimoso G. Reset osmostat: a rare cause of hyponatraemia. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
50. Elisaf MS, Konstantinides A, Siamopoulos KC. Chronic hyponatremia due to reset osmostat in a patient with colon cancer. *Am J Nephrol* 1996;16:349–51.
51. Liamis GL, Milionis HJ, Rizos EC, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol Alcohol* 2000;35:612–6.
52. Hoorn EJ, Swart RM, Westerink M, van den Dorpel MA, Berghout A, Bakker JJ. Hyponatremia due to reset osmostat in dementia with lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:567–9.
53. Harris K, Shankar R, Black K, Rochelson B. Reset osmostat in pregnancy: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:530–3.
54. Saghafi D. Water loading test in the reset osmostat variant of SIADH. *Am J Med* 1993;95:343.
55. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005;352:1884–90.
56. Erdelyi LS, Mann WA, Morris-Rosendahl DJ, Gross U, Nagel M, Varnai P, et al. Mutation in the V2 vasopressin receptor gene, AVPR2, causes nephrogenic syndrome of inappropriate diuresis. *Kidney Int* 2015;88:1070–8.
57. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005;352:1550–6.
58. Cairns RS, Hew-Butler T. Incidence of exercise-associated hyponatremia and its association with nonosmotic stimuli of arginine vasopressin in the GNW100s ultraendurance marathon. *Clin J Sport Med* 2015;25:347–54.
59. Khodae M, Luyten D, Hew-Butler T. Exercise-associated hyponatremia in an ultraendurance mountain biker: a case report. *Sports Health* 2013;5:334–6.
60. Sardar GK, Eilbert WP. Severe hyponatremia associated with thiazide diuretic use. *J Emerg Med* 2015;48:305–9.
61. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:566–77.
62. van Dijken GD, Blom RE, Hené RJ, Boer WH. High incidence of mild hyponatraemia in females using ecstasy at a rave party. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2277