

# VALUTAZIONE CLINICA E TRATTAMENTO DELL'IPONATREMIA

F. POMERO, A. ALLIONE, M. PORTA

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

riassunto

Il sodio rappresenta il principale elettrolita del liquido extracellulare. Il contenuto totale di sodio nell'organismo è circa 4000 mmol per un uomo di 70 kg e meno del 5% si trova nello spazio intracellulare. Il fine controllo dell'equilibrio idroelettrolitico è mantenuto dall'interazione di meccanismi neuro-ormonali che permettono al rene di eliminare urine con osmolarità variabile. L'iponatremia è definita dalla riduzione della concentrazione sierica del sodio al di sotto di 136 mmol/L. Mentre l'ipernatremia è sempre associata a iperosmolarità, l'iponatremia può essere accompagnata a tonicità plasmatica bassa, normale o elevata. Il riscontro di bassi valori di sodio sierico può accompagnare alcune patologie dismetaboliche e rappresenta un'evenienza comune nella pratica clinica. Spesso, tuttavia, risulta difficoltoso risalire ai meccanismi fisiopatologici alla base dello squilibrio elettrolitico. In questa rassegna è descritto un percorso clinico rivolto all'inquadramento diagnostico dell'iponatremia e alla sua gestione terapeutica.

Parole chiave. Iposodiemia, osmolarità, volemia, sodiuria, mielinolisi.

summary

*Clinical evaluation and management of hyponatremia. Sodium is the most important electrolyte in extracellular fluids. In a man of 70 kg the total contents of sodium is about 4,000 mmol, less than 5% of which is found intracellularly. Fine control of the electrolytic balance is ensured by neuro-hormonal mechanisms that enable the kidneys to excrete urines with varying osmolarity. Hyponatremia is defined as serum sodium concentrations lower than 136 mmol/L. Unlike hypernatremia, always associated with hyperosmolarity, hyponatremia may be found in the presence of low, normal or high plasma osmolarity. Low serum sodium may accompany some dysmetabolic conditions and is commonly observed in clinical practice. Often, however, it is difficult to identify the mechanisms underlying the electrolytic imbalance. In this review we describe a practical approach to the clinical assessment and treatment of hyponatremia.*

Key words. *Hyponatremia, osmolarity, plasma volume, sodiuria, myelinolysis.*

## Introduzione

Il sodio rappresenta il catione dominante nel liquido extracellulare ed è il principale determinante dell'osmolarità plasmatica. Circa il 90% del sodio totale corporeo è infatti mantenuto nel compartimento extracellulare per mezzo dell'azione enzimatica della Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasi, che attivamente lo trasporta fuori dalla cellula. Nonostante la grande variabilità dell'introito idrico giornaliero, la concentrazione plasmatica del sodio oscilla entro un intervallo molto ristretto (135-145 mmol/L) grazie alla capacità del rene di concentrare o diluire le urine (50-1200 mOsm/L). L'iponatremia rappresenta un disturbo elettrolitico

di comune riscontro in clinica, spesso in disordini metabolici quali il diabete scompensato e i comi iperglicemici, ed è associato a un incremento della morbilità e mortalità (1, 2). Non è chiaro se l'incremento della mortalità sia direttamente correlato all'iponatremia o se quest'ultima sia solamente un indice prognostico negativo della malattia sottostante (3). Tra i pazienti ospedalizzati l'incidenza e la prevalenza giornaliera di iponatremia sono rispettivamente dell'1,5% e del 2,6% e in particolare la maggior parte dei pazienti (75%) sviluppa iponatremia dopo il ricovero in ospedale (4, 5).

## Fisiologia del ricambio idroelettrolitico

L'acqua rappresenta il costituente principale dell'organismo ed è possibile osservarne alcune variazioni quantitative in base al sesso e all'età. La stima totale dell'acqua corporea è calcolata come una frazione del peso corporeo, la quale risulta essere 0,6 nel bambino e nel maschio adulto, 0,5 nella femmina e nel maschio anziano e 0,45 nella femmina anziana (6). La normale omeostasi del sodio può essere conservata solo attraverso il mantenimento di un rigido rapporto tra acqua corporea e quantità di sodio.

L'apporto giornaliero di NaCl in una dieta occidentale è normalmente superiore alle richieste basali e risulta essere approssimativamente 100-150 mmol/die. In condizioni fisiologiche la regolazione della concentrazione plasmatica di sodio non appare strettamente legata con la sua introduzione dietetica, ma soprattutto con la quota escreta con le urine (7). Quest'ultima è la risultante di due processi: la filtrazione glomerulare e il riassorbimento tubulare.

Escrezione di sodio = sodio filtrato – sodio riassorbito  
=  $(\text{GFR} \times \text{P Na}^+) - \text{sodio riassorbito}$

Da questa formula risulta facilmente comprensibile come l'allontanamento del sodio dall'organismo sia determinato dalla velocità di filtrazione glomerulare (GFR), dalla concentrazione plasmatica di  $\text{Na}^+$  ( $\text{P Na}^+$ ) e dal suo riassorbimento. Poiché in ambito fisiologico la  $\text{P Na}^+$  si modifica entro valori assai ristretti, questa variabile risulta essere scarsamente importante nel regolare la quota di Na escreto, mentre la velocità di filtrazione glomerulare gioca un ruolo di estrema rilevanza.

I meccanismi che controllano la GFR sono essenzialmente riflessi che originano dalle modificazioni delle pressioni cardiovascolari, le quali modulano l'attività dei barorecettori localizzati a livello del seno carotideo, dell'arco aortico, delle vene e degli atri (8). In effetti il ridotto riempimento atriale e ventricolare che deriva dalla riduzione del volume plasmatico è capace di esercitare un effetto inibitorio sulla scarica dei barocettori con conseguente riduzione del tono parasimpatico e stimolazione del simpatico. Il risultato di questa sequenza di eventi è rappresentato dalla vasocostrizione arteriolare renale che determina la riduzione della pressione arteriosa nei capillari glomerulari e quindi la diminuzione della GFR. Anche l'aumento della pressione oncotica capillare, che si ottiene in alcune situazioni cliniche come la sudorazione profusa o la diarrea, agendo in senso opposto alla pressione idrostatica glomerulare, possiede un

ruolo importante nel ridurre la GFR e quindi l'escrezione di sodio (9).

Il riassorbimento di sodio a livello tubulare gioca un ruolo cruciale nel controllare l'escrezione di sodio dall'organismo e nella regolazione a lungo termine appare di importanza superiore rispetto alla velocità di filtrazione glomerulare. In effetti in queste condizioni il riassorbimento di acqua a livello del tubulo prossimale appare direttamente proporzionale al volume filtrato. Questo fenomeno, che prende il nome di "equilibrio glomerulo tubulare", si oppone in tal modo all'eccessiva perdita di sodio in condizioni di iperfiltrazione glomerulare. L'equilibrio glomerulo tubulare costituisce in effetti una seconda linea di difesa contro l'eccessiva perdita di sodio in condizioni di iperfiltrazione glomerulare. Il maggior determinante del riassorbimento tubulare del sodio è rappresentato dall'aldosterone il quale, a livello del dotto collettore, determina il passaggio di sodio dal lume tubulare alla cellula causando una diminuzione del potenziale transmembrana che induce un flusso di ioni positivi, come potassio e idrogenioni, all'interno del tubulo. La quota di sodio che giunge nella zona di attività dell'aldosterone (dotto collettore) è apparentemente esigua (2% del sodio filtrato) ma, tenendo conto dell'enorme volume del filtrato glomerulare (180 L/die), è possibile considerare che tale ormone controlli una quantità di circa 500 mmol/die di sodio (approssimativamente 30 grammi di NaCl), nettamente superiore alla quota introdotta normalmente con la dieta. Tra i fattori che intervengono nel riassorbimento sodico il peptide natriuretico atriale (ANF) appare di notevole rilevanza. Tale fattore, rilasciato dalla parete degli atri cardiaci in condizioni di espansione del volume plasmatico, è in grado di agire sull'escrezione di sodio urinario attraverso l'aumento della GFR e la riduzione del riassorbimento sodico tubulare. Inoltre l'ANF è capace di ridurre l'attività dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAA) causando un aumento indiretto dell'escrezione di sodio (10, 11).

Abbiamo finora preso in considerazione i meccanismi responsabili della regolazione dell'escrezione sodica, ma occorre ricordare che, per mantenere la concentrazione plasmatica di sodio in ambito fisiologico, è necessario anche un rigido controllo sull'introduzione e sull'escrezione di acqua libera. È infatti noto che, attraverso la riduzione del volume circolante effettivo o l'aumento dell'osmolarità plasmatica, si ottiene la stimolazione dei centri nervosi situati a livello ipotalamico deputati al controllo fine del metabolismo idrico. Tali centri ipotalamici esercitano la loro azione determinando un incremento dell'introito di liquidi



poter completare l'iter diagnostico e giungere alla causa eziologica dell'iponatremia è infine necessario conoscere il valore della concentrazione urinaria di sodio. La concentrazione di sodio urinario delle 24 ore è una valutazione molto accurata ma non prontamente disponibile, per cui non risulta particolarmente utile quando è necessario intervenire con una terapia immediata. In questi casi si può ricorrere alla "sodiuria spot" che, seppur non così accurata, è disponibile velocemente e si dimostra un utilissimo parametro nella gestione immediata del paziente con iponatremia (20).

Mentre l'ipernatremia indica sempre uno stato di ipertonicità plasmatica, l'iponatremia può associarsi a bassa, normale o alta osmolarità (21).

### 1. Iponatremia iperosmolare

È noto che l'incremento della tonicità che si ottiene in seguito all'accumulo di soluti non elettrolitici ma osmoticamente attivi trasferisce acqua dal compartimento intra- a quello extracellulare, con diluizione del sodio plasmatico. La causa più comune di questo fenomeno è rappresentata dall'iperglicemia, in cui la sodiemia si abbassa proporzionalmente all'aumento del contenuto plasmatico di glucosio. Poiché l'iponatremia in corso di iperglicemia è in realtà determinata da numerosi fattori (22), la maggior parte dei quali non è conosciuta o misurabile (23), viene abitualmente utilizzato nella pratica clinica il fattore di correzione di Katz, secondo il quale il sodio sierico diminuisce di 1,6 mmol/L per ogni aumento di 100 mg/dL (5,6 mmol/L) di glucosio (24). Altri soluti in grado di determinare iponatremia ipertonica sono mannitolo (25), sorbitolo (26), maltosio (27), e glicina (utilizzata come soluzione irrigante nell'isteroscopia, nella laparoscopia e durante la resezione transuretrale della prostata) (28). Altre sostanze come l'urea, l'etanolo, il metanolo, l'isopropanolo e il glicole etilenico, pur essendo osmoticamente attive, non producono iponatremia in quanto, possedendo la capacità di attraversare le membrane citoplasmatiche non determinano disidratazione cellulare (29).

### 2. Pseudoiponatremia

La pseudoiponatremia risulta da un artefatto nel quale la concentrazione di sodio risulta falsamente ridotta dallo spiazzamento della fase acquosa del plasma (30) da parte di lipidi (per es. ipertrigliceridemia severa) (31) o proteine (per es. mieloma multiplo e macroglobulinemia di Waldenström) (32). Questo problema può essere evitato con l'utilizzo di un elettrodo selettivo per il sodio, che ne misura la concen-

trazione direttamente senza essere influenzato da cambiamenti nella proporzione relativa della fase acquosa e non acquosa del plasma (33).

### 3. Iponatremia ipo-osmolare

L'iponatremia ipotonica riflette sempre l'incapacità del rene di eliminare una sufficiente quantità di acqua libera rispetto a quella introdotta (34). Per mantenere una fisiologica concentrazione di sodio è necessaria una normale capacità di diluizione delle urine da parte del rene. I requisiti necessari affinché il rene elimini un carico idrico sono: 1) una corretta filtrazione glomerulare e una normale disponibilità di acqua ed elettroliti a livello dei segmenti diluenti del nefrone (tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle e tubulo contorto distale), 2) riassorbimento attivo di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  liberi da acqua negli stessi segmenti del nefrone e 3) impermeabilità del dotto collettore all'acqua libera in assenza di ADH (3,35). Frequentemente l'iponatremia ipotonica si presenta nonostante il normale funzionamento di questi meccanismi regolatori, a causa della secrezione non osmotica dell'ADH che determina un eccessivo riassorbimento di acqua libera nel dotto collettore.

Quando è presente iponatremia ipo-osmolare la valutazione clinica dovrebbe iniziare sempre con un attento esame fisico rivolto a stabilire il volume dei liquidi extracellulari (ipovolemia, euvoemia o ipervolemia) e successivamente con la valutazione della concentrazione urinaria del sodio, per poter effettuare una diagnosi eziologia (18) (fig. 2).

#### 3.1 Iponatremia ipo-osmolare associata a ipovolemia

I segni clinici da ricercare per definire un paziente ipovolemico sono la sete, la secchezza delle mucose e del cavo ascellare, la cute sollevabile in pliche sottili, le giugulari piane a 30°, la tachicardia, l'ipotensione

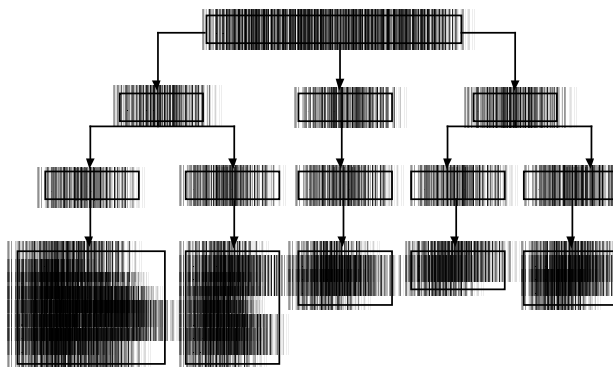


Fig. 2. Iponatremia con ipo-osmolarità.

posturale, le urine ipercromiche, la riduzione del volume urinario e della pressione venosa centrale, mentre gli esami ematochimici possono essere utili per identificare una emoconcentrazione (aumento dell'ematokrito e delle proteine totali) oppure un quadro di lieve insufficienza renale pre-renale (rapporto urea/creatinina > 40) (36).

In questi pazienti si assiste a un deficit di acqua accompagnato a un deficit di sodio che appare però predominante. La ridotta tensione nella parete vasale rilevata dai barocettori conduce a un aumento del tono simpatico. Questo fenomeno, attraverso una riduzione della perfusione renale, produce un aumento delle concentrazioni plasmatiche di renina e angiotensina II, le quali da un lato inducono un aumento del riassorbimento di acqua e sali a livello del tubulo prossimale, causando una riduzione della capacità del rene di eliminare acqua libera (37), e dall'altro inducono un incremento della sete con introduzione di acqua povera di sali (38). Se la perdita di liquidi è sufficientemente grande, la secrezione di ADH viene stimolata attraverso un meccanismo non osmotico, responsabile di un ulteriore peggioramento della capacità diluente del nefrone (39).

La misurazione della concentrazione urinaria di sodio risulta molto utile per differenziare le perdite di sodio renali da quelle extrarenali. In condizioni di normosodiemia l'escrezione urinaria di sodio varia in un intervallo compreso tra 130 e 200 mEq/24h ma, in corso di iponatremia, a causa dell' avida ritenzione di sodio da parte del nefrone, la sodiuria non dovrebbe superare i 10 mEq/L. Possiamo quindi concludere che, in presenza di basse concentrazioni urinarie di sodio (< 10 mEq/L), le perdite siano di natura extrarenale mentre con valori più elevati sia il rene a disperdere sodio. La perdita extrarenale di fluidi si realizza nelle seguenti condizioni cliniche: vomito, diarrea e confinamento dei liquidi nel terzo spazio come accade nella pancreatite, nelle ustioni e nei traumi (40). In queste situazioni il rene risponde trattenendo molto avidamente il sodio e la sodiuria sarà usualmente inferiore a 10 mmol/L. Un caso particolare è rappresentato dal vomito in cui, oltre alla perdita di liquidi, si assiste alla deplezione di idrogenioni (HCl) contenuti nel succo gastrico, con conseguente alcalosi metabolica. A questa alterazione dell'equilibrio acido-base consegue l'allontanamento forzato di ioni bicarbonato a livello renale, ciascuno dei quali deve essere accompagnato dall'allontanamento di un catione per mantenere l'elettro-neutralità del sangue. Siccome a livello tubulare il catione maggiormente disponibile è rappresentato dal sodio, l'eliminazione di  $\text{NaHCO}_3$  produrrà una perdita in eccesso di sodio conducendo a una sodiuria

maggiore di 10 mmol/L, ma usualmente inferiore a 20 mmol/L. Poiché il sodio è stato eliminato in associazione al bicarbonato anziché legato al cloro, le concentrazioni urinarie di quest'ultimo elettrolita saranno comunque inferiori a 10 mmol/L (18, 41).

Quando, in presenza di iponatremia ipotonica, le concentrazioni di sodio urinario appaiono elevate (> 20 mmol/L), la perdita di sodio può essere secondaria a una delle seguenti condizioni cliniche: terapia con diuretici, ipoaldosteronismo, nefropatia sale-disperdente, acidosi tubulare renale tipo 2, diuresi osmotica e chetonuria.

### 3.1.1 Diuretici

L'iponatremia rappresenta un fenomeno frequente nei pazienti trattati con diuretici (42) e, tra questi, risultano particolarmente a rischio quelli ospedalizzati (4). La prima descrizione di iponatremia indotta da diuretici risale al 1962 (43). I diuretici a disposizione del medico sono ormai molto numerosi e possiedono caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche estremamente eterogenee. Questa classe farmacologica è composta da: diuretici dell'ansa, che bloccano il trasportatore  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  nell'ansa di Henle, diuretici tiazidici, che bloccano il trasportatore  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  a livello del tubulo distale, amiloride e triamterene, che bloccano i canali del sodio a livello apicale e diuretici con attività anti-aldosteronica (44) (fig. 3). L'iponatremia è un fenomeno associato quasi esclusiva-

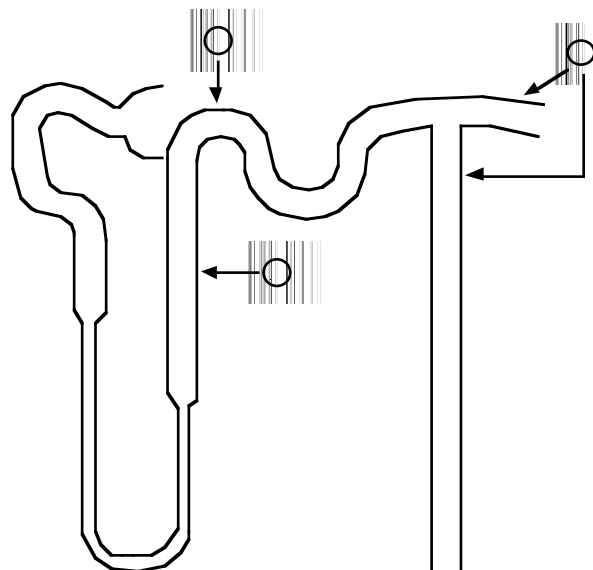


Fig. 3. Siti di azione dei diuretici. 1. Diuretici dell'ansa. 2. Diuretici tiazidici. 3. Diuretici risparmiatori di potassio (da: Davies et al., BMJ 320, 428-31, 2000, modificata).

mente alle prime due classi di diuretici ed è particolarmente frequente con l'utilizzo dei diuretici tiazidici (45). I diuretici dell'ansa, inibendo il riassorbimento di soluti a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle, interferiscono con la generazione di uno stato ipertonico nella midollare interstiziale e quindi alterano sia il meccanismo di concentrazione che di diluizione dell'urina (46). I diuretici tiazidici, bloccando il riassorbimento di NaCl a livello del tubulo distale, alterano solamente i meccanismi diluenti dell'urina riducendo così la capacità del rene di eliminare acqua libera ed esponendo all'iponatremia (47, 48). Qualora l'eccessivo l'utilizzo dei diuretici porti a uno stato di riduzione del volume circolante effettivo, il rilascio non osmotico di ADH rappresenta un meccanismo aggiuntivo nella genesi dell'iponatremia (49).

### 3.1.2 Ipoaldosteronismo

L'aldosterone è un importante regolatore dell'escrezione di elettroliti e del volume extracellulare. La sua azione si esplica a livello del tubulo distale e del dotto collettore corticale del rene in cui determina il riassorbimento di sodio e l'escrezione di potassio o idrogenioni nelle urine (50). Una deficienza di mineralcorticoidi causa iponatremia accompagnata a ipovolemia e iperpotassiemia in seguito a un inadeguato riassorbimento di sodio e acqua con un decremento nell'escrezione di potassio. In realtà il maggior determinante nella genesi dell'iponatremia è rappresentato dalla secrezione non osmotica di ADH, in seguito al deficit di volume plasmatico, piuttosto che dalla deficienza dell'aldosterone di per sé (51).

### 3.1.3 Diabete

L'iponatremia nel paziente diabetico riconosce numerose cause che, oltre al meccanismo già discusso della disidratazione cellulare, vedono interessata anche la diuresi osmotica, la chetonuria e la semplice deficienza insulinica. Lo sviluppo dell'iponatremia è il risultato di una incrementata escrezione renale di acqua e sodio derivante soprattutto dalla diuresi osmotica. In condizioni di iperglicemia la perdita renale di glucosio (soglia renale di circa 200 mg/dL) determina un'alterazione nel riassorbimento di sodio e acqua a livello del tubulo contorto prossimale e dell'ansa di Henle (52) con perdita di sodio in eccesso rispetto all'acqua. Inoltre l'escrezione urinaria dei chetoacidi (acidi forti completamente dissociati a pH fisiologico) che si formano nella chetoacidosi (diabete, denutrizione, alcolismo), determina l'escrezione obbligata di cationi come il Na<sup>+</sup>, il K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> allo scopo di mantenere l'elettroneutralità dei liquidi corporei

(53). Anche il semplice deficit insulinico contribuisce alle alterazioni idroelettrolitiche nel paziente diabetico poiché l'insulina stimola il riassorbimento di sali e acqua nel tubulo prossimale e distale (54). La progressiva deplezione del volume extracellulare in corso di diuresi osmotica conduce, infine, a una secrezione di ADH che contribuisce al mantenimento dell'iponatremia (39).

### 3.1.4 Nefropatie con perdita di sali

In alcuni casi l'iponatremia ipotonica può essere secondaria a nefropatia con perdita di sali nella quale si assiste all'incapacità da parte del rene di conservare il sodio. Tale situazione si verifica nelle fasi avanzate di alcune malattie renali come il rene policistico, la nefropatia da analgesici, la pielonefrite cronica, l'uropatia ostruttiva (55). Nell'acidosi tubulare prossimale tipo II, l'iponatremia si verifica già nelle fasi di insufficienza renale moderata poiché la perdita di sodio con le urine è sostenuta anche dalla bicarbonaturia che rappresenta la caratteristica essenziale di questa patologia (56).

### 3.2 Iponatremia ipo-osmolare associata a euvolemia

L'iponatremia nel paziente euvolemico risulta dall'incremento dell'acqua totale corporea associato a minimi cambiamenti nel sodio totale. Nella maggior parte dei casi l'incremento dell'acqua totale corporea produce una piccola espansione del volume plasmatico e una modesta natriuresi (57). In questa condizione il volume plasmatico è quindi sempre aumentato anche se all'esame clinico il paziente risulta euvolemico.

La genesi dell'iponatremia associata a euvolemia clinica può essere determinata da: ipotiroidismo, deficienza di glucocorticoidi, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) e polidipsia psicogena.

#### 3.2.1 Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo moderato o grave è frequentemente associato a iponatremia, ma raramente le concentrazioni plasmatiche di sodio scendono al di sotto dei 125-130 mmol/L (58). I meccanismi alla base di questo fenomeno sono attualmente poco conosciuti, ma sembra verosimile che la riduzione (30-50%) della gittata cardiaca (59) sia responsabile del rilascio non osmotico di ADH con successiva riduzione della capacità renale nell'eliminazione di acqua libera (60, 61). Inoltre tali alterazioni emodinamiche producono la riduzione del filtrato glomerulare con scarsa disponibilità di pre-urina nei siti diluenti del nefrone (ansa di

Henle, tubulo contorto distale) (62). Deve essere ricordato che non tutti gli autori hanno riportato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di vasopressina nei pazienti con ipotiroidismo (63).

### 3.2.2 *Insufficienza surrenalica*

In corso di iposurrenalismo (64) si può determinare iponatremia attraverso una alterazione dell'escrezione di acqua oppure attraverso una ridotta capacità di riassorbimento del sodio.

Nell'insufficienza surrenalica primitiva si assiste a una riduzione dei livelli di cortisolo e di aldosterone. Il deficit di aldosterone si traduce in ridotta capacità di riassorbimento del sodio a livello del tubulo contorto distale, che però non assume un ruolo preponderante in quanto molecole come angiotensina II e norepinephrina sono in grado di ripristinare quasi completamente il corretto riassorbimento sodico (51). La ridotta disponibilità di cortisolo appare in grado di generare iponatremia sia per carenza della, pur ridotta, attività mineraloattiva sia attraverso la stimolazione della secrezione di ADH. Tale fenomeno può essere spiegato sia da una lieve riduzione del volume circolante effettivo (65) sia con una diretta up-regulation sui nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo (66). In uno studio condotto *post mortem* su pazienti trattati con corticosteroidi è stato dimostrato che esiste una inibizione della sintesi ipotalamica non solo del CRH, ma anche dell'ADH (67). Nell'insufficienza surrenalica secondaria, la deficienza di ACTH insieme all'ipocortisolismo, sembra essere capace di up-regolare la secrezione di ADH (68, 69).

### 3.2.3 *Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)*

La SIADH, descritta da Bartter e Schwartz nel 1967, rappresenta la più comune complicazione di una ampia varietà di disordini clinici e di terapie farmacologiche (70). L'iponatremia è usualmente dovuta a un incremento delle concentrazioni plasmatiche di ADH ed è possibile distinguere quattro caratteristiche anormalità nell'osmoregolazione.

In alcuni casi (neoplasie) l'iponatremia è generata dall'ipersecrezione casuale di ADH (tipo I). Le concentrazioni di vasopressina plasmatica risultano elevate e non sopprimibili dall'abbassamento dell'osmolarità plasmatica, conducendo a iponatremia grave (71). In altre condizioni (tipo II) esiste una normale relazione tra ADH e osmolarità plasmatica e l'iponatremia si genera a causa di un abbassamento della soglia per la secrezione di vasopressina (250-260 mOsm/kg). Nel tipo III, pur in presenza di normale

secrezione di ADH in risposta a cambiamenti di osmolarità compresi nel range fisiologico, all'abbassamento dell'osmolarità sotto la soglia normale la secrezione di vasopressina non risulta completamente inibita. Questo tipo di anormalità è probabilmente secondaria alla disfunzione selettiva degli osmocettori inibitori (72). In una minoranza di pazienti con SIADH (tipo IV) non è possibile dimostrare alcun difetto nell'osmoregolazione della vasopressina in quanto, accanto a una bassa osmolarità, si pongono livelli di ADH appropriatamente bassi o indosabili. In questo caso l'antidiuresi potrebbe essere secondaria a un incremento della sensibilità renale all'ADH o a sostanze ADH-like non conosciute (73).

Insieme all'effetto di ritenzione idrica con conseguente lieve aumento del volume plasmatico, l'iponatremia nella SIADH è anche dovuta a una perdita eccessiva di sodio con le urine. In effetti la vasopressina possiede anche una debole azione natriuretica, ma è assai probabile che altri ormoni contribuiscano a elevare la sodiuria in corso di SIADH. Le concentrazioni plasmatiche di peptide natriuretico atriale appaiono infatti aumentate in pazienti con SIADH e questo fenomeno potrebbe spiegare l'incremento della natriuresi (74, 75).

Se le incrementate concentrazioni di vasopressina plasmatiche producono una continua ritenzione idrica attraverso gli effetti antidiuretici è lecito domandarsi per quale ragione il paziente con SIADH non si presenti in stato edematoso. L'ipervolemia nella SIADH è limitata da un fenomeno conosciuto come "escape dall'antidiuresi", il quale agisce come meccanismo protettivo contro l'eccessiva ritenzione idrica e la severa iponatremia. In studi animali la somministrazione contemporanea e prolungata di acqua e vasopressina conduce a una ritenzione idrica associata a iponatremia che perdura per numerosi giorni ma, dopo l'inizio dell'escape dall'antidiuresi, il flusso urinario aumenta e l'osmolarità urinaria si riduce (76). Ulteriori lavori hanno dimostrato con tecniche immunostochimiche che tale fenomeno può essere dovuto a un decremento nell'espressione dei canali acquaporina 2 (AQP<sub>2</sub>) sulla superficie luminale delle cellule del dotto collettore (77).

La diagnosi di SIADH è possibile solamente dopo aver escluso altre cause di iponatremia euvolemica (tab. I). I criteri diagnostici fondamentali sono rappresentati dalla dimostrazione di iponatremia con elevate concentrazioni di sodio nell'urina in un paziente euvolemico. I criteri supplementari sono scarsamente usati nella pratica clinica e includono livelli inappropriatamente elevati di vasopressina e un'anormalità nel test da carico idrico. La concentrazione plasmatica di

**TAB. I. Criteri per la diagnosi di sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)**

Criteri essenziali
1. Osmolarità plasmatica < 270 mOsm/kg
2. Urine inappropriatamente concentrate (UOsm > 100 mOsm/kg)
3. Paziente clinicamente euvolemico
4. Elevata sodiuria (> 20 mmol/L)
5. Precedente esclusione di ipotiroidismo e di deficit di mineralcorticoidi
Criteri supplementari
1. Anormale test al carico idrico: incapacità di eliminare almeno il 90% di 20 mL/kg di acqua in 4 ore e/o incapacità nel diluire le urine (UOsm < 100 mOsm/kg)
2. Livelli di ADH inappropriatamente elevati relativamente all'osmolarità plasmatica

vasopressina è elevata in quasi tutti i casi di iponatremia indipendentemente dall'eziologia e il test da carico idrico viene scarsamente utilizzato.

La più comune causa di SIADH è rappresentata dalle neoplasie, da patologie polmonari e da alterazioni a carico del sistema nervoso centrale. Un numeroso gruppo di farmaci è coinvolto nella genesi della SIADH promuovendo il rilascio di ADH o potenziando il suo effetto sul dotto collettore (tab. II). È stata recentemente descritta iponatremia e morte per edema cerebrale in giovani soggetti dopo assunzione di NDMA (3,4 metilendirossimetamfetamina) o "ecstasy" secondaria verosimilmente a un eccesso di effetto antidiuretico (78).

### 3.2.4 Polidipsia psicogena

Soggetti affetti da malattie psichiatriche hanno un aumentato rischio di iponatremia a causa di una primitiva stimolazione del meccanismo della sete (79). Tale affezione, denominata polidipsia psicogena, è caratterizzata da un'enorme introduzione di liquidi che determina una marcata poliuria con urine ipotoniche (80). In questa condizione l'omeostasi del sodio è solitamente conservata o minimamente alterata fino a quando l'introito giornaliero di acqua non raggiunge i 12-15 litri. Questo accade perché l'iposmolarità, determinata dall'eccessiva introduzione

**TAB. II. Eziologia della sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)**

Neoplasie	Carcinoma broncogeno a piccole cellule Carcinoma broncogeno non a piccole cellule Carcinoma pancreatico Carcinoma duodenale Carcinoma della prostata Timoma Linfoma e Leucemia Mesotelioma Carcinoma ureterale Carcinoma dell'endometrio Neuroblastoma
Malattie polmonari	Polmoniti TBC Bronchiectasie Aspergillosi Fibrosi cistica Insuff. respiratoria acuta Ventilazione a pressione positiva Ascesso polmonare Empiema Tumori polmonari
Malattie del sistema nervoso centrale	Trauma cranico Ematoma subdurale Emorragia subaracnoidea Vasculopatia cerebrale acuta Meningite, encefalite Ascesso cerebrale Idrocefalo Tumori cerebrali Sindrome di Guillain-Barré Porfira intermittente acuta Delirium tremens Psicosi acuta
Farmaci	Oppiacei Clorpromazina Carbamazepina Fenotiazine Antidepressivi triciclici Inibitori riuptake della serotonina Clofibrato Vincristina, vinblastina Tolbutamide Inibitori delle MAO Ciclofosfamide Ossitocina Bromocriptina Desmopressina Inibitori della sintesi delle prostaglandine Nicotina Ecstasy
Miscellanea	Stato post-operatorio Dolore Nausea Infezione da HIV Ipossia e Ipercapnia

idrica, conduce a una soppressione della secrezione di ADH, con conseguente eliminazione di urine massimamente diluite (81). Anche l'acquaporina 2 (AQP<sub>2</sub>), effettore renale dell'ADH, sembra essere down-regolata in corso di polidipsia psicogena, come dimostrato dalla riduzione delle concentrazioni urinarie di tale molecola in soggetti affetti da questa patologia (82).

### 3.3 Iponatremia ipo-osmolare associata a ipervolemia

L'eccesso di volume extracellulare determina l'espansione del compartimento interstiziale con formazione di edema. L'edema diviene manifesto solo dopo l'accumulo di 3-4 litri di liquidi mentre nelle fasi iniziali può essere suggerito solo da un incremento ponderale. I segni e i sintomi da ricercare in questa condizione clinica sono: dispnea, tachipnea, tachicardia, rantoli polmonari, versamento pleurico basale (destra > sinistra), comparsa di 3° tono, pulsus alternans, aumento della pressione giugulare, reflusso epato-giugulare, edema periferico, edema pre-sacrale negli individui allettati.

È stata formulata in passato l'ipotesi unificante sulla regolazione dei fluidi corporei nel paziente edematoso (83). Tale ipotesi si fonda sul principio che l'integrità della circolazione arteriosa, determinata dalla gettata cardiaca e dalle resistenze periferiche totali, è il principale regolatore dell'escrezione di sodio e di acqua (84, 85).

L'escrezione renale di sodio e di acqua è normalmente proporzionale al loro introito mentre nei pazienti con scompenso cardiaco, cirrosi epatica e sindrome nefrosica si assiste a una paradossale ritenzione idrica e sodica nonostante sia incrementato il volume di liquidi corporei (86). Il ridotto riempimento arterioso che si verifica in queste condizioni determina il decremento dell'attivazione dei barocettori situati a livello dell'arco aortico, del seno carotideo, del ventricolo sinistro e dell'arteria renale afferente con conseguente risposta adattativa costituita dall'incremento dell'attività simpatica (87), dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) (88), dal rilascio non-osmotico di ADH (89), dall'up-regulation dell'acquaporina 2 (AQP<sub>2</sub>) (90) e dallo stimolo alla sete (91). Mentre è possibile ricondurre a una via finale comune la risposta adattativa alla riduzione del riempimento arterioso, è utile differenziare i meccanismi con cui tale alterazione emodinamica si genera nelle patologie sopra citate (92, 93). Mentre nella maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco il ridotto riempimento arterioso è infatti secondario a una diminuzione della gettata sistolica, in quelli con scompenso ad alta gittata (tireotossicosi, beri-beri, morbo di Paget osseo, fistola artero-venosa) tale

fenomeno è determinato da un aumento del letto vascolare periferico. Nella cirrosi epatica la riduzione della pressione arteriosa media sembra invece essere causata da vasodilatazione arteriosa, particolarmente evidente nel distretto splancnico (94). In uno studio condotto su ratti cirrotici con ascite l'inibizione per una settimana della ossido nitrico sintasi (NOS) comportava un miglioramento dell'escrezione renale di sodio e di acqua, indicando un probabile ruolo patogenetico dell'ossido nitrico nell'iponatremia in corso di cirrosi (95). Nella sindrome nefrosica la riduzione del volume circolante effettivo è ritenuta essere legata all'ipoalbuminemia che si instaura in seguito alla massiva perdita di proteine con l'urina. La riduzione della pressione oncotica così generata permette la fuoriuscita di liquidi dai vasi sanguigni con formazione degli edemi e riduzione del riempimento arterioso (9). A differenza dagli altri disordini edemigeni in cui l'espressione dell'acquaporina 2 è incrementata, in modelli di ratto con sindrome nefrosica l'espressione di questa proteina è ridotta nel dotto collettore renale (96). Nell'insufficienza renale cronica avanzata l'iposodiemia sembra determinata dalla ridotta capacità di eliminare acqua libera in associazione all'incremento della quota di sodio persa con le urine (sodiuria > 20 mEq/L).

### Trattamento dell'iponatremia ipotonica sintomatica

Il trattamento ottimale dell'iponatremia sintomatica richiede un attento bilancio tra i rischi legati all'ipotonicità e quelli derivanti da una terapia troppo aggressiva (97). In pratica, la correzione dovrebbe essere sufficiente a eliminare le manifestazioni dell'ipotonicità ma non così rapida e intensa da esporre il paziente al rischio di danno cerebrale (98, 99), rappresentato dalla degenerazione degli oligodendrociti e dalla demielinizzazione pontina ed extrapontina (100). La mielinolisi usualmente avviene nell'area pontina centrale manifestandosi con tetraparesi spastica e paralisi pseudobulbare, ma nel 10% dei casi colpisce aree extrapontine come il cervelletto, il talamo e i corpi genicolati, assumendo caratteristiche cliniche come letargia, cambiamenti comportamentali e cognitivi, atassia, distonia o parkinsonismo (101).

In tabella III è indicato il contenuto in sodio delle principali soluzioni per infusione endovenosa. Per correggere i valori del sodio plasmatico in pazienti con iponatremia sintomatica e osmolarità urinaria maggiore di 200 mOsm/kg con euvolemia o ipervolemia clinica è necessario infondere soluzione salina ipertonica. Nel caso di ipovolemia clinica è invece meglio infondere

**TAB. III. Caratteristiche dei liquidi per infusione**

Infusione	Sodio infuso (mmol/L)
Soluzione elettrolitica al 5% 855	
Soluzione elettrolitica al 3% 513	
Soluzione fisiologica (0,9%) 154	
Ringer lattato	130
Soluzione ipotonica (0,45%)	77
Soluzione glucosata al 5%	0

una soluzione salina isotonica (102). Infine, se l'iponatremia è accompagnata dall'eliminazione di urine ipotoniche (Osmolarità < 200 mOsm/kg) e ipovolemia, è opportuna la restrizione idrica accompagnata al monitoraggio delle funzioni cognitive e dei valori plasmatici del sodio mentre l'infusione di soluzioni ipertoniche si rende necessaria solamente nel caso di iponatremia estremamente grave (102).

Nella pratica quotidiana una valida approssimazione dell'osmolarità urinaria può essere ottenuta moltiplicando per 35 le ultime due cifre del peso specifico urinario (103).

Per ridurre o eliminare le manifestazioni neurologiche causate dall'edema cerebrale, risultano sufficienti minimi cambiamenti nei valori della sodiemia che possono essere stimati intorno a 3-7 mmol/L (104-107). Il rischio di demielinizzazione osmotica appare elevato quando la correzione eccede le 12 mmol/L/24 h (108, 109) ma sono segnalati casi di danni cerebrali anche con valori di 9-10 mmol/L/24 h o di 20 mmol/L/48 h (110-115).

La correzione acuta dell'iponatremia deve cessare prima del raggiungimento di valori plasmatici fisiologici di sodio. È infatti raccomandato che l'interruzione avvenga al raggiungimento di uno dei seguenti obiettivi:

- cessazione delle manifestazioni pericolose per la vita
- raggiungimento di una sodiemia  $\geq 120$  mmol/L
- correzione della sodiemia di 8 mmol/L/24 h
- correzione della sodiemia di 20 mmol/L/48 h

Il rischio di danno cerebrale non è solamente correlato all'entità della correzione ma appare strettamente legato anche alla velocità con cui questa viene effettuata (109). Attualmente viene considerato ottimale un incremento della sodiemia di 1-2 mmol/L/h nel primo periodo di trattamento seguito da una

riduzione di tale velocità nelle ore successive (116). Per calcolare la velocità appropriata con cui correggere l'iponatremia sono a disposizione alcune semplici formule che utilizzano come parametri l'acqua totale corporea e la frazione di correzione desiderata.

**Velocità di correzione** =  $\frac{\text{acqua totale corporea} \times \text{correzione desiderata}}{\text{correzione desiderata}}$

Come precedentemente descritto, l'ammontare dell'acqua totale corporea è rappresentata dal prodotto del peso corporeo per un coefficiente che risulta essere 0,6 nel bambino e nel maschio adulto, 0,5 nella femmina e nel maschio anziano e 0,45 nella femmina anziana.

Per esempio la velocità di correzione in un uomo di 79 anni che pesa 66 kg, in cui si desidera incrementare la sodiemia di 1 mmol/L/h sarà:

$$(66 \times 0,5) \times 1 \text{ mmol/h} = 33 \text{ mmol/h}$$

Se viene utilizzata una soluzione salina al 3% (contenente 513 mmol/L di NaCl) sarà necessaria una velocità di 64 mL/h per ottenere l'incremento prestabilito. In una recente rassegna Adrogué et al. (102) propongono un algoritmo alternativo alla formula convenzionale:

$$\text{Variazione del Na}^+ \text{ sierico} = \frac{\text{Na}^+ \text{ infuso} - \text{Na}^+ \text{ sierico}}{\text{Acqua totale corporea} + 1}$$

Da questa formula si comprende come l'infusione di una stessa quantità di sodio produca un incremento della natremia che varia a seconda del valore iniziale del sodio plasmatico.

Per esempio l'infusione di 200 mL di NaCl al 3% in una giovane donna di 54 kg con una sodiemia di 100 mmol/L determina un incremento del sodio plasmatico di 2,95 mmol/L, mentre se la sua sodiemia di partenza è di 120 mmol/L la stessa infusione determina un'aumento di 2,8 mmol/L.

In alcuni casi accanto al deficit di sodio si accompagna una deplezione di potassio (per esempio diarrea, eccesso di diuretici), che può concorrere al peggioramento dell'iponatremia a causa dello scambio cationico transcellulare nel quale il  $K^+$  passa dal compartimento intra- a quello extracellulare e il sodio abbandona il plasma per entrare nel citosol allo scopo di mantenere l'elettroneutralità cellulare (117). Per questo motivo quando si infonde NaCl insieme a KCl per correggere il disturbo misto occorre applicare la seguente formula:

$$\text{Variazione del Na}^+ \text{ sierico} = \frac{(\text{Na}^+ \text{ infuso} + \text{K}^+ \text{ infuso}) - \text{Na}^+ \text{ sierico}}{\text{Acqua totale corporea} + 1}$$

Alcuni autori suggeriscono di somministrare un diuretico dell'ansa (furosemide, tosesemide) accanto all'infusione di soluzione salina ipertonica, allo scopo di favorire l'escrezione di acqua libera (118) ma in tal caso è necessario agire con molta cautela per non determinare un incremento troppo rapido della sodiemia.

## Trattamento dell'iponatremia ipotonica asintomatica

Se il paziente si presenta asintomatico non è necessaria una immediata infusione di sodio ma occorre risolvere il disturbo sottostante. L'infusione di sodio risulta, anzi, molto pericolosa in questi pazienti poiché il riequilibrio osmotico avrebbe come effetto la disidratazione cellulare con conseguente mielinolisi (119). Questo rischio è particolarmente elevato nei pazienti che riducono sensibilmente l'introduzione idrica (120) e in quelli in cui si rimuove acutamente la causa dell'iponatremia (es. sospensione di farmaci inducenti SIADH). Mentre nel caso di ipovolemia clinica è necessaria la somministrazione di soluzione salina isotonica allo scopo di migliorare la capacità diluente del rene, nel paziente euvolemico o ipervolemico il trattamento di scelta è rappresentato dalla restrizione dell'introduzione di acqua (800-1000 mL/die) per assicurare un bilancio idrico negativo. Esistono anche altri accorgimenti per migliorare l'escrezione di acqua libera nel paziente ipervolemico come il miglioramento del sistema emodinamico nel paziente con scompenso cardiaco attraverso l'utilizzo di ACE-inibitori o la somministrazione di diuretici antialdosteronici a dosaggi elevati nel paziente con cirrosi epatica. Quando l'iponatremia è secondaria a disordini endocrini come l'ipotiroidismo o l'insufficienza corticosurrenalica risulta spesso sufficiente somministrare una terapia ormonale sostitutiva per risolvere il disturbo elettrolitico (121).

Nel paziente con SIADH e iponatremia resistente alla restrizione idrica è possibile utilizzare la demeclociclina che riduce l'azione dell'ADH sul tubulo collettore, attraverso l'inibizione della formazione di cAMP nella cellula tubulare. Questo farmaco agisce dopo 3-6 giorni dall'inizio del trattamento, si somministra dopo 2 ore dal pasto con il dosaggio di 300-1200 mg/die (122). A limitarne l'utilizzo sono gli importanti effetti collaterali rappresentati da fotosensibilità, anormalità ossee e dentarie nei bambini e nefrotossicità (123, 124). Anche il litio può essere usato per antagonizzare l'azione dell'ADH e determinare un diabete insipido nefrogeno, ma i suoi effetti imprevedibili e la neurotossicità ne limitano grandemente l'u-

tilizzo (125). Studi su modelli animali hanno chiaramente dimostrato come l'utilizzo di antagonisti del recettore V2 dell'ADH sono efficaci nel correggere la patologica ritenzione di acqua negli stati iponatriemici (126, 127). Attualmente esiste un antagonista recettoriale V2 non peptidico (OPC-31260) che si è dimostrato estremamente efficace in modelli animali di iponatremia ma tale agente acquaretico non è attualmente disponibile nella pratica clinica (128).

## Conclusioni

L'iponatriemia rappresenta una condizione il cui riscontro è tanto comune nella pratica clinica quotidiana quanto ne è difficile l'interpretazione. Non raramente essa complica situazioni di diabete scompensato e altre condizioni di alterato metabolismo. Poiché provvedimenti terapeutici precipitosi possono rivelarsi pericolosi, una corretta impostazione diagnostica può rivelarsi fondamentale per recuperare l'equilibrio idroelettrolitico in condizioni di sicurezza.

## Bibliografia

1. Arieff AI: Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* **314**, 1529-1535, 1986
2. Baran D, Hutchinson TA: The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol* **22**, 72-76, 1984
3. Fried LF, Palevsky PM: Hyponatremia and hypernatremia. *Med Clin North Am* **81**, 585-609, 1997
4. Natkunam A, Shek CC, Swaminathan R: Hyponatremia in a hospital population. *J Med* **22**, 83-96, 1991
5. Lee Ct, Guo HR, Chen JB: Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med* **18**, 264-268, 2000
6. Oh MS, Carroll HJ: Regulation of intracellular and extracellular volume. In: Arieff AI, DeFronzo RA (Eds): *Fluid, electrolyte, and acid-base disorder*. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, p. 1-28
7. Bankir L, Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM: The role of the kidney in the maintenance of water balance. *Clinical Endocrinology and Metabolism* **3**, 229-311, 1989
8. Gilmore JP: Contribution of baroreceptor to the control of renal function. *Circ Res* **14**, 301-317, 1964
9. Controllo dell'escrezione di sodio e acqua: regolazione del volume plasmatici e dell'osmolarità. In: Vander AJ (Ed): *Fisiologia renale*. 1992, p. 101-125
10. Dunn BR, Ichikawa I, Pfeffer JM, Troi JL, Brenner BM: Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ Res* **59**, 237-246, 1986
11. Troughton RW, Rademaker MT, Powell JD, Jandle DG, Espiner EA, Framton CM, Nicholls Mg, Richards AM:

- Beneficial renal and hemodynamic effects of omapatrilat in mild and severe heart failure. *Hypertension* **36**, 523-530, 2000
12. Seibold A, Rosenthal W, Barberis C, Birnbaumer M: Cloning of the human type-2 vasopressin receptor gene. *Ann N Y Acad Sci* **689**, 570-572, 1993
  13. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA: Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci* **92**, 1013-1017, 1995
  14. Arieff AI, Llach F, Massry SG: Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine* **55**, 121-129, 1976
  15. Lien YH, Shapiro JL, 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* **88**, 303-309, 1991
  16. Hyponatremia and hypernatremia. In: Adrogue HJ, Wesson DE (Eds): *Salt & water*. Blackwell Scientific, Boston, 1994 p. 205-284
  17. Gennari FJ: Serum osmolality: uses and limitations. *N Engl J Med* **310**, 102-105, 1984
  18. Kumar S, Berl T: Sodium. *Lancet*. **18**, 220-228, 1998
  19. McGee S, Abernethy WB, Simel DL: Is this patient hypovolemic? *JAMA* **281**, 1022-1029, 1999
  20. Smith DM, McKenna K, Thompson CJ: Hyponatraemia. *Clin Endocrinol* **52**, 667-678, 2000
  21. Gennari FJ: Hypo-hypernatraemia: disorders of water balance. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (Eds): *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd ed. Vol. 1. Oxford University Press, Oxford, England, 1998, p. 175-200
  22. Tzamaloukas AH: What determines the degree of hyponatremia in hyperglycemia? *Clin Chem* **34**, 641-642, 1988
  23. Moran SM, Jamison RL: The variable hyponatremic response to hyperglycemia. *West J Med* **142**, 49-53, 1985
  24. Katz MA: Hyperglycemia-induced hyponatremia-calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* **289**, 843-844, 1973
  25. Aviram A, Pfau A, Czaczkes JW, Ullmann TD: Hyperosmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. *Am J Med* **42**, 648-650, 1967
  26. Dawkins GP, Miller RA: Sorbitol-mannitol solution for urological electrosurgical resection a safer fluid than glycine 1.5%. *Eur Urol* **36**, 99-102, 1999
  27. Palevsky PM, Rendulic D, Diven WF: Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* **118**, 526-528, 1993
  28. Zarinetchi F, Berl T: Evaluation and management of severe hyponatremia. *Adv Intern Med* **41**, 251-283, 1996
  29. Oster JR, Singer I: Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* **159**, 333-336, 1999
  30. Aw TC, Kiechle FL: Pseudohyponatremia. *Am J Emerg Med* **3**, 236-239, 1985
  31. Ladenson JH, Apple FS, Koch DD: Misleading hyponatremia due to hyperlipemia: a method-dependent error. *Ann Intern Med* **95**, 707-708, 1981
  32. Tarail R, Buchwald KW, Holland JF, Selawry OS: Misleading reductions of serum sodium and chloride associated with hyperproteinemia in patients with multiple myeloma. *Proc Soc Exp Biol Med* **110**, 145-148, 1962
  33. Weisberg LS: Pseudohyponatremia: a reappraisal *Am J Med* **86**, 315-318, 1989
  34. Palevsky PM, Cox M: Disorder of sodium and water homeostasis. In: Mandel AK, Jennette JC (Eds): *Diagnosis and Management of Renal Disease and Hypertension*, 2nd ed. Carolina Academic Press, Durham, 1994
  35. Knepper MA, Rector FC: Urinary concentration and dilution. In: Brenner BM, Rector CA. (Eds): *The Kidney*. Saunders, Philadelphia, 1995, p. 532-570
  36. Singer GG: Trattamento idroelettrolitico. In: Carey CF, Lee HH, Woeltje KF (Eds. 29°): *Manuale di Terapia*. Washington, 1999, p. 39-60
  37. Schrier R: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* **319**, 1065-1072, 1988
  38. Fitzsimons JT: The physiological basis of thirst. *Kidney Int* **10**, 3-11, 1976
  39. Dunn FI, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL: The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J Clin Invest* **52**, 3212-3219, 1973
  40. Sterns RH, Spital A, Clark EC: Disorders of water balance. In: Kokko JP, Tannen RL (Eds): *Fluids and electrolytes 3rd ed.* WB Saunders, Philadelphia, 1996, p. 63-109
  41. Sabidussi A, Antro C: Disordini elettrolitici e dell'equilibrio acido base. Sodio. In: Gai V (Ed): *Medicina d'Urgenza. Pratica e Progresso*. 2001, p. 1187-1201
  42. Booker JA: Severe symptomatic hyponatremia in elderly outpatients: the role of thiazide therapy and stress. *J Am Geriatr Soc* **32**, 108-113, 1984
  43. Fuisz RE, Lauler DP, Cohen P: Diuretic-induced hyponatremia and sustained antidiuresis. *Am J Med.* **33**, 783-791, 1962
  44. Brater DC: Diuretic therapy. *N Engl J Med* **339**, 387-395, 1998
  45. Spital A: Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol* **19**, 447-452, 1999
  46. Rose BD: New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* **81**, 1033-1040, 1986
  47. Szatalowicz VL, Miller PD, Lacher JW, Gordon JA, Schrier RW: Comparative effect of diuretics on renal water excretion in hyponatraemic oedematous disorders. *Clin Sci* **62**, 235-238, 1982
  48. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z: Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* **110**, 24-30, 1989
  49. Ghose RR: Plasma arginine vasopressin in hyponatraemic patients receiving diuretics. *Postgrad Med J* **61**, 1043-1046, 1985

50. White PC: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* **28**, 331, 250-258, 1994
51. DeFronzo RA: Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* **17**, 118-134, 1980
52. Howard RL, Bichet DG, Shrier RW: Hypernatremic and polyuric states. In: Seldin D, Giebisch G (Eds): *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Raven, New York, 1992, p. 1578
53. Abbas E, Kitabchi, Guillermo E, Umpierrez, Mary Beth Murphy, Eugene J, Barrett, Robert A, Kreisberg, John I, Malone, Barry M: Wall Management of Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* **24**, 131-153, 2001
54. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS: The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* **58**, 83-90, 1976
55. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ: Salt-losing nephropathy. Clinical presentation and mechanisms. *Am J Nephrol* **3**, 193-198, 1983
56. Unwin RJ, Capasso G: The renal tubular acidosis-s. *J R Soc Med* **94**, 221-225, 2001
57. Leaf A, Bertter FC, Santos RF, et al: Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest* **32**, 868, 1953
58. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I: Changes in renal function in primary hypothyroidism. *American Journal of Kidney Diseases* **27**, 195-198, 1996
59. Klein I, Ojamaa K: Mechanisms of Disease: Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *N Engl J Med* **344**, 501-509, 2001
60. Skowsky WR, Kikuchi TA: The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med* **64**, 613-621, 1978
61. Emmanouel DG, Lindheimer MD, Katz AI, et al: Mechanism of impaired water excretion in the hypothyroid rat. *J Clin Invest* **54**, 926, 1974
62. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamamuchi K, et al: Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* **70**, 534, 1990
63. Howard RL, Summer S, Rossi N, Kim JK, Schrier RW: Short-term hypothyroidism and vasopressin gene expression in the rat. *American Journal of Kidney Diseases* **19**, 573-577, 1992
64. Addison T: *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*. Highley, London, 1855
65. Robertson GL: Syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* **321**, 538-539, 1989
66. Raff H: Interactions between neurohypophysial hormones and the ACTH-adrenocortical axis. *Ann NY Acad Sci* **689**, 411-425, 1993
67. Erkut ZA, Pool C, Swaab DF: Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 2066-2073, 1998
68. Yamamoto T, Fukuyama J, Kabavama Y, Harada H: Dual facets of hyponatraemia and arginine vasopressin in patients with ACTH deficiency. *Clin Endocrinol* **49**, 785-792, 1998
69. Vantghem MC, Douillard C, Evrard A, Lefabvre J: Relationship between corticotropin and arginine vasopressin in endocrine diseases. *Presse Med* **28**, 1085-1090, 1999
70. Bartter FC, Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* **42**, 790-806, 1967
71. Gorge 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* **51**, 141-148, 1972
72. Roberson GL, Aycinema P, Zerbe RL: Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* **72**, 339-353, 1982
73. Cohen IM, Warren SE, Skowsky WR: Occult pulmonary malignancy in syndrome of inappropriate ADH secretion with normal ADH levels. *Chest* **86** (6), 929-931, 1984
74. Cogan E, Debieve MF, Pepersack T, Abramouw M: Natriuresis and atrial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis. *Am J Med* **84**, 409-418, 1988
75. Kamoi K, Ebe T, Kobayashi O, Ispida M, Sato F, Arai O, Tamura T, Takagi A, Yamada A, Ishibashi M: Atrial natriuretic peptide in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and with diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* **70**, 1385-1390, 1990
76. Verbalis JG, Drutarosky MD: Adaptation to chronic hypoosmolality in rats. *Kidney Int* **34**, 351-360, 1988
77. Ecelbarger C, Nielsen S, Olson B, Murase T, Baker BA, Verbalis JG: Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest* **99**, 1852-1863, 1997
78. Gomez-Balaguer M, Pena H, Morillas C, Hernandez A: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and "designer drugs" (ecstasy). *J Pediatr Endocrinol Metab* **13**, 437-438, 2000
79. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL: Mechanisms of altered water metabolism in psychiatric patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med* **318**, 397-403, 1988
80. Jose CI, Perez-Cruet J: Incidence and morbidity of self-induced water intoxication in state mental hospital patients. *Am J Psychiatry* **136**, 221-222, 1979
81. McKenna K, Thompson C: Osmoregulation in clinical disorders of thirst appreciation. *Clin Endocrinol* **49**, 139-142, 1998
82. Matsumoto T, Takeya M, Takuwa S, Hiquichi E, Fujimatsu A, Maeshiro H, Ito Y, Kanno K, Sasaki S, Kato H: Suppressed urinary excretion of aquaporin-2 in an infant with primary polydipsia. *Pediatr Nephrol* **14**, 48-52, 2000
83. Schrier RW: Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* **113**, 155-159, 1990
84. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). *N Engl J Med* **319**, 1065-1072, 1988

85. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med* **319**, 1127-1134, 1988
86. Schrier RW, Howard RL: Unifying hypothesis of sodium and water regulation in health and disease. *Hypertension* **18** (5 suppl), 164-168, 1991
87. Schrier RW, Fassett RG, Ohara M, Martin PY: Vasopressin release, water channels, and vasopressin antagonism in cardiac failure, cirrhosis, and pregnancy. *Proc Assoc Am Physicians* **110**, 407-411, 1998
88. Schrier RW, Fassett RG: Pathogenesis of sodium and water retention in cardiac failure. *Ren Fail* **20**, 773-781, 1998
89. 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* **305**, 263-266, 1981
90. Xu DL, Martin PY, Ohara M, St John J, Pattison T, Meng X, Morris K, Kim JK, Schrier RW: Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* **99**, 1500-1505, 1997
91. Ramsay DJ, Rolls BJ, Wood RJ: The relationship between elevated water intake and oedema associated with congestive cardiac failure in the dog. *J Physiol* **244**, 303-312, 1975
92. Schrier RW, Gurevich AK, Cadnapaphornchai MA: Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Semin Nephrol* **21**, 157-172, 2001
93. Kaufman CE: Fluid and electrolyte abnormalities in nephrotic syndrome. Pathogenesis and management. *Postgrad Med* **76**, 135-139, 142-143, 1984
94. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, Liard Jf, Martin PY, Schrier RW: Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* **28**, 851-864, 1998
95. Martin PY, Ohara M, Gines P, Xu DL, St John J, Niederberger M, Schrier RW: Nitric oxide synthase (NOS) inhibition for one week improves renal sodium and water excretion in cirrhotic rats with ascites. *J Clin Invest* **101**, 235-242, 1998
96. Apostol E, Ecelbarger CA, Terris J, Bradford AD, Andrews P, Knepper MA: Reduced renal medullary water channel expression in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* **8**, 15-24, 1997
97. Berl T: Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* **37**, 1006-1018, 1990
98. Fraser CL, Arieff AI: Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* **102**, 67-77, 1997
99. Oh MS, Kim HJ, Carrol HJ: Recommendations for treatment of symptomatic hyponatremia. *Nephron* **70**, 143-150, 1995
100. Mickel HS, Oliver CN, Starke-Reed PE: Protein oxidation and myelinolysis occur in brain following rapid correction of hyponatremia. *Biochem Biophys Res Commun* **172**, 92-97, 1990
101. Adams DH, Ponsford S, Gunson B, Boon A, Honigsberger L, Williams A: Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* **1**, 949-951, 1987
102. Adrogué HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* **342**, 1581-1589, 2000
103. Sanders L: Disorders of water metabolism. In: McDermott MT (Ed): *Endocrine secrets*. Hanley & Belfus, 1998, p. 147-162
104. Sterns RH, Narins RG: Hyponatremia and hyponatremia: pathophysiology, diagnosis, and therapy. In: Adrogué HJ (Ed): *Contemporary management in critical care*. Vol. 1. No. 2. Acid-base and electrolyte disorders. Churchill Livingstone, New York, 1991, p. 161-191.
105. Sterns RH: The treatment of hyponatremia: first, do no harm. *Am J Med* **88**, 557-560, 1990
106. Sarnaik AP, Meert K, Hackbarth R, Fleischmann L: Management of hyponatremic seizures in children with hypertonic saline: a safe and effective strategy. *Crit Care Med* **19**, 758-762, 1991
107. Worthley LIG, Thomas PD: Treatment of hyponatremic seizures with intravenous 29.2% saline. *BMJ* **292**, 168-170, 1986
108. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* **314**, 1535-1542, 1986
109. Cluitmans FH, Meinders A: Management of severe hyponatremia: rapid or slow correction? *Am J Med* **88**, 161-166, 1990
110. Karp BI, Laureno R: Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine (Baltimore)* **72**, 359-373, 1993
111. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP: Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* **4**, 1522-1530, 1994
112. DeWitt LD, Buonanno FS, Kistler JP, et al: Central pontine myelinolysis: demonstration by nuclear magnetic resonance. *Neurology* **34**, 570-576, 1984
113. Kleinschmidt-DeMasters BK, Nornberg MD: Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science* **211**, 1068-1070, 1981
114. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM: Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int* **35**, 69-75, 1989
115. Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM, Kruger DF, Elias S: Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* **27**, 61-69, 1990
116. Norenberg MD, Lesile KO, Robertson AS: Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. *Ann Neurol* **11**, 128-135, 1982
117. Rose BD: Hypoosmolar states. Hyponatremia. In: Rose BD (Ed): *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. McGraw-Hill, New York, 1994, p. 651-694

118. Hantman D, Rossier B, Zohlman R, Schrier R: Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. An alternative treatment to hypertonic saline. *Ann Intern Med* **78**, 870-875, 1973
119. Laurenco R, Karp BI: Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* **57**, 126, 1987
120. Tanneau RS, Henry A, Rouhart F, et al: High incidence of neurologic complications following rapid correction of severe hyponatremia in polydipsic patients. *J Clin Psychiatry* **55**, 349-354, 1994
121. Oelkers W: Hyponatremia and inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* **321**, 492, 1989
122. Verbalis JC: Hyponatremia and hyposmolar disorder. In: Greenberger A (Ed): *Primer on kidney diseases*. 2nd ed. Academic Press, San Diego, Calif, 1998, p. 57-63
123. Forrest J, Cox M, Hong C: Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* **298**, 173, 1978
124. Carrhilo F, Bosch J, Arroyo V: Renal failure associated with emeclocycline in cirrhosis. *Annals of Internal Medicine* **87**, 195-197, 1977
125. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Neilsen S: Lithium induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat Kidney medulla. *Journal of Clinical Investigation* **95**, 1838-1845, 1995
126. Naitoh M, Suzuki H, Muratami M, Matsumoto A, Arakawata K, Ichihara H: Effect of oral AVP receptor antagonist OPC-21268 and OPC-31260 on congestive heart failure in conscious dogs. *Am J Physiol* **267**, H2245-H2254, 1994
127. Hofbauer KG, Opperman JR, Mah SG, Baum HP, Wood JM, Kraetz J, Kamber B: Chronic pharmacological blockade of vascular and tubular receptors of arginine vasopressin in rats. In: Schrier RW (Ed): *Vasopressin*. Raven Press, New York, 1985, p. 159-165
128. Kitiyakara C, Wilcox C: Vasopressin V2-receptor antagonists: panacea for hyponatremia? *Curr Opin Nephrol Hypertens* **35**, 82, 1997

---

*Corrispondenza a: Dott. Fulvio Pomero, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Corso AM Dogliotti 14, 10126 Torino - e-mail: fulviopomero@yahoo.it*

*Pervenuto in Redazione il 25/10/2001 - Accettato per la pubblicazione il 7/2/2002*