

Υπονατριαιμία που συσχετίζεται με
νοσολογικές
καταστάσεις και φάρμακα

Γεώργιος Λιάμης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

$\text{Na} < 136 \text{ meq/L}$

Υπονατριαιμία

- Είναι η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή
- Η επίπτωση είναι ιδιαίτερα υψηλή (μέχρι 53%) σε ηλικιωμένους, νοσηλευόμενους ή ιδρυματοποιημένους ασθενείς
- Συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα
- Τα επιδημιολογικά δεδομένα για εξωνοσοκομειακούς ασθενείς είναι ελάχιστα

The Rotterdam Study

- N=5208
- Ηλικία > 55 έτη

Liamis G, Hoorn EJ, Zietse R et al. Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. *Am J Med* 2013, 256-63

Rotterdam Study

| Electrolyte disorders | N | % |
|-------------------------------|----------|--------|
| Hyponatremia n/total (%) | 399/5208 | (7.7) |
| Hypernatremia n/total (%) | 178/5208 | (3.4) |
| Hypokalemia n/total (%) | 144/5175 | (2.8) |
| Hyperkalemia n/total (%) | 14/5175 | (0.3) |
| Hypomagnesemia n/total (%) | 104/5180 | (2) |
| Hypermagnesemia n/total (%) | 69/5180 | (1.3%) |
| Hypophosphatemia n/total (%) | 104/5161 | (2) |
| Hyperphosphatemia n/total (%) | 118/5161 | (2.3) |
| Hypocalcemia n/total (%) | 6/4088 | (0.1) |
| Hypercalcemia n/total (%) | 143/4088 | (3.2) |

21.5 % είχε τουλάχιστον 1 ηλεκτρολυτική διαταραχή

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



ΥΠΟΩΣΜΩΤΙΚΟΤΗΤΑ



ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Συσχετίζεται:

με τη βαρύτητα της
υπονατριαιμίας

με την ταχύτητα εγκατάστασής
της

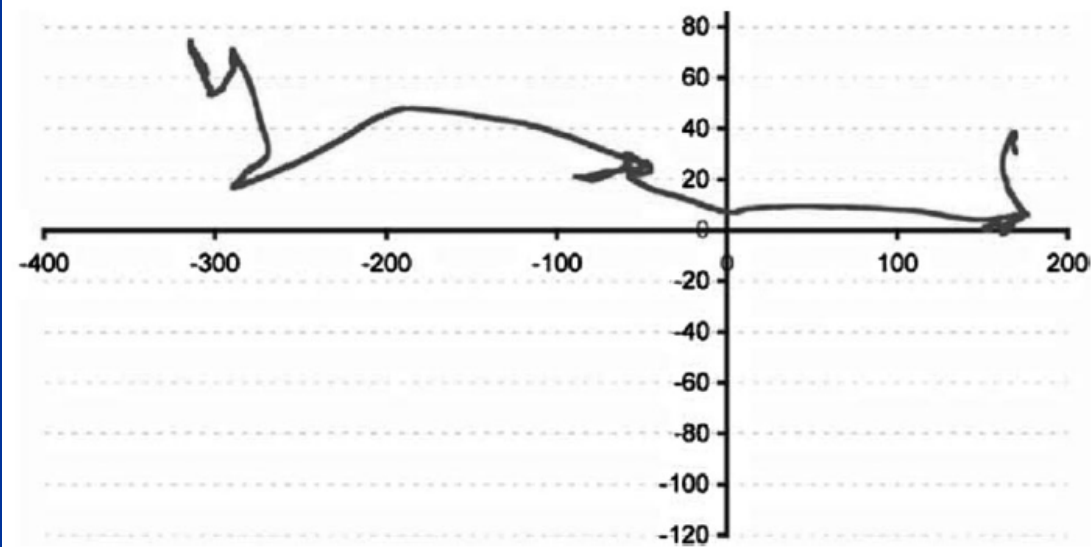
❖ Είναι η ήπια χρόνια υπονατριαιμία πράγματι
ασυμπτωματική ;

- ❖ Αυξημένη συχνότητα πτώσεων - καταγμάτων
- ❖ Η συχνότητα πτώσεων είναι παρόμοια στους ασθενείς με ήπια ή περισσότερη σοβαρή υπονατριαιμία (s Na 130-132mmol/L vs sNa 115-117 mmol/L)
- ❖ Σε ειδικές νευρογνωσιακές δοκιμασίες οι υπονατριαιμικοί ασθενείς εμφανίζουν αστάθεια βάδισης και περισσότερες λανθασμένες/καθυστερημένες απαντήσεις
- ❖ Αυτές οι διαταραχές δεν παρατηρούνται μετά τη διόρθωση της υπονατριαιμίας

A: Serum sodium concentration 124 mmol/L



B: Serum sodium concentration 135 mmol/L



Ερμηνεία των νευρολογικών συμπτωμάτων

- ❖ Οίδημα εγκεφαλικών κυττάρων
- ❖ Καθυστέρηση της νευρικής αγωγιμότητας

Bone Disease as a New Complication of
Hyponatremia:
Moving Beyond Brain Injury

Summary of the studies reporting an association between hyponatremia with falls, osteoporosis or fractures

| First author, year | Type of study | Number of subjects | Main finding |
|---------------------|------------------------------|--------------------|--|
| Renneboog, 2006 | Case-control study | 356 | Hyponatremia associated with falls |
| Gankam Kengne, 2008 | Case-control study | 1026 | Hyponatremia associated with fractures |
| Sandhu, 2009 | Case-control study | 728 | Hyponatremia associated with fractures |
| Verbalis, 2010 | Cross-sectional cohort study | >5500 | Hyponatremia associated with osteoporosis |
| Kinsella, 2010 | Cross-sectional cohort study | 1408 | Hyponatremia associated with fractures independent of decreased BMD |
| Hoorn, 2011 | Prospective cohort study | 5208 | Hyponatremia associated with fractures independent of falls; No association with low BMD |

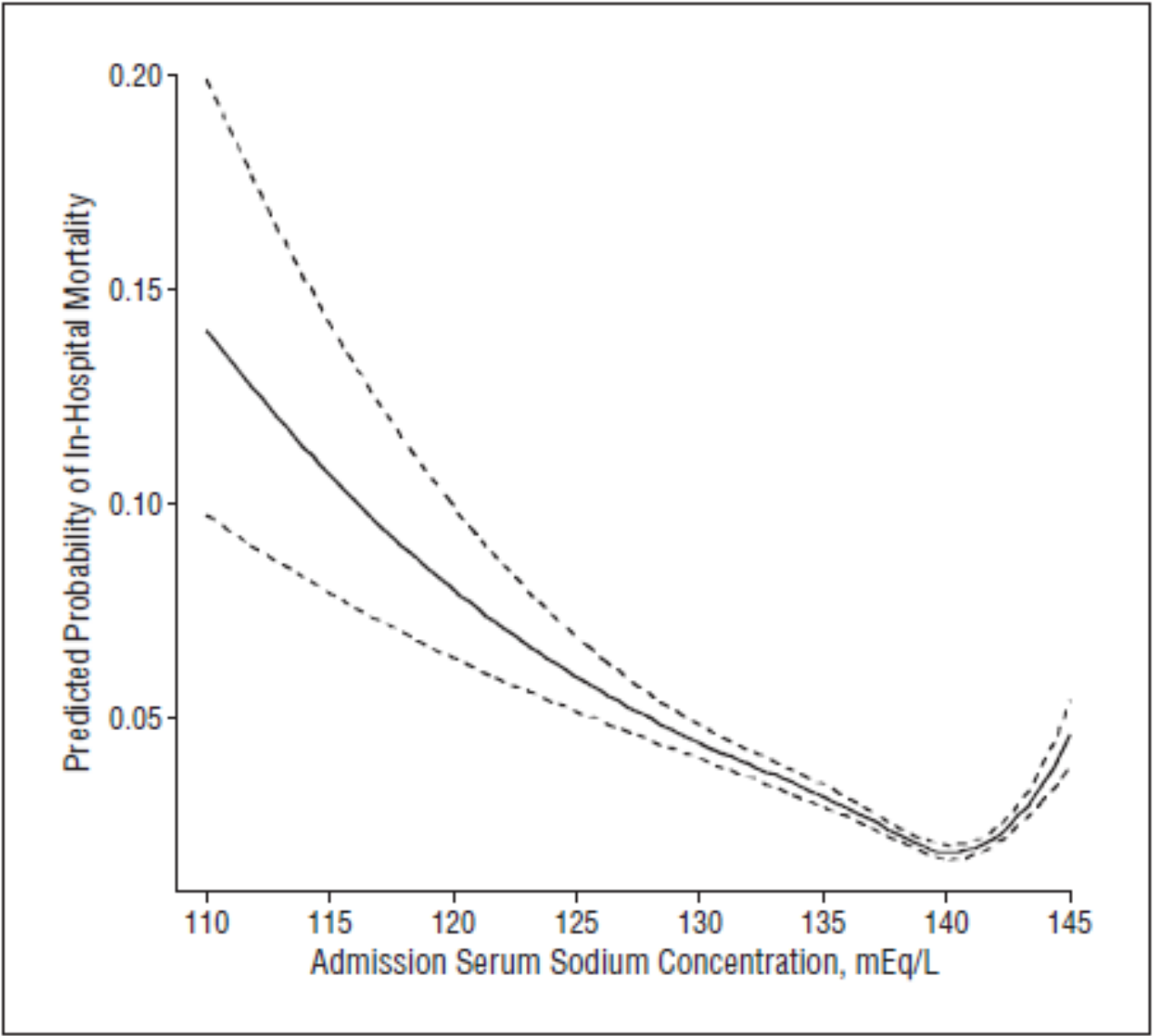
Μηχανισμοί

- Αύξηση των οστεοκλαστών/ μείωση της οστεοκαλσίνης (δείκτης οστεοβλαστικής δραστηριότητας)
- Διαταραχή του ρεύματος ιόντων που απαιτείται για την επιδιόρθωση του οστού μετά από μικροτραυματισμούς
- Αυξημένο οξειδωτικό stress
- Η αυξημένη απορρόφηση του οστού θεωρείται ως προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει την ομοιοστασία του νατρίου

Hoorn EJ, Liamis G, Zietse R, Zillikens MC. [Hyponatremia and bone: an emerging relationship](#). Nat Rev Endocrinol. 2011;8:33-9.

Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes

- 52236 εισαγωγές (2000-2007: St Elizabeth's Medical Center, Boston, Massachusetts)
- Υπονατριαιμία: $\text{Na} < 138 \text{ meq/l}$



Copenhagen Holter Study

- N= 671 (άνδρες & γυναίκες), χωρίς ιστορικό ΣΝ, ΑΕΕ, νεοπλάσματος
- Ηλικία: 55 - 75 έτη
- Ορισμός υπονατριαιμίας: $Na < 134 \text{ mEq/L}$ (n=14) ή $Na < 138 \text{ mEq/L}$ (n=62).
- Ήπια υπονατριαιμία ($Na \geq 129 \text{ mEq/L}$)
- Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία: θάνατος ή έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Μέση παρακολούθηση: 6.3 έτη.

A Sajadieh et al. Mild Hyponatremia Carries a Poor Prognosis in Community Subjects *The American Journal of Medicine* (2009)

Αποτελέσματα

Συμβάματα

- $\text{Na} < 134 \text{ meq/l}$:43%
- $134 < \text{Na} < 138$: 27%
- $\text{Na} > 138$: 14%
- Adjusted HR: 3.56 (95% CI 1.53-8.28, $P .005$) *in group A* compared with controls and 2.21 (95% CI, 1.29-3.80, $P .005$) *in group B* after controlling for age, gender, smoking, diabetes, low-density lipoprotein cholesterol, and blood pressure.

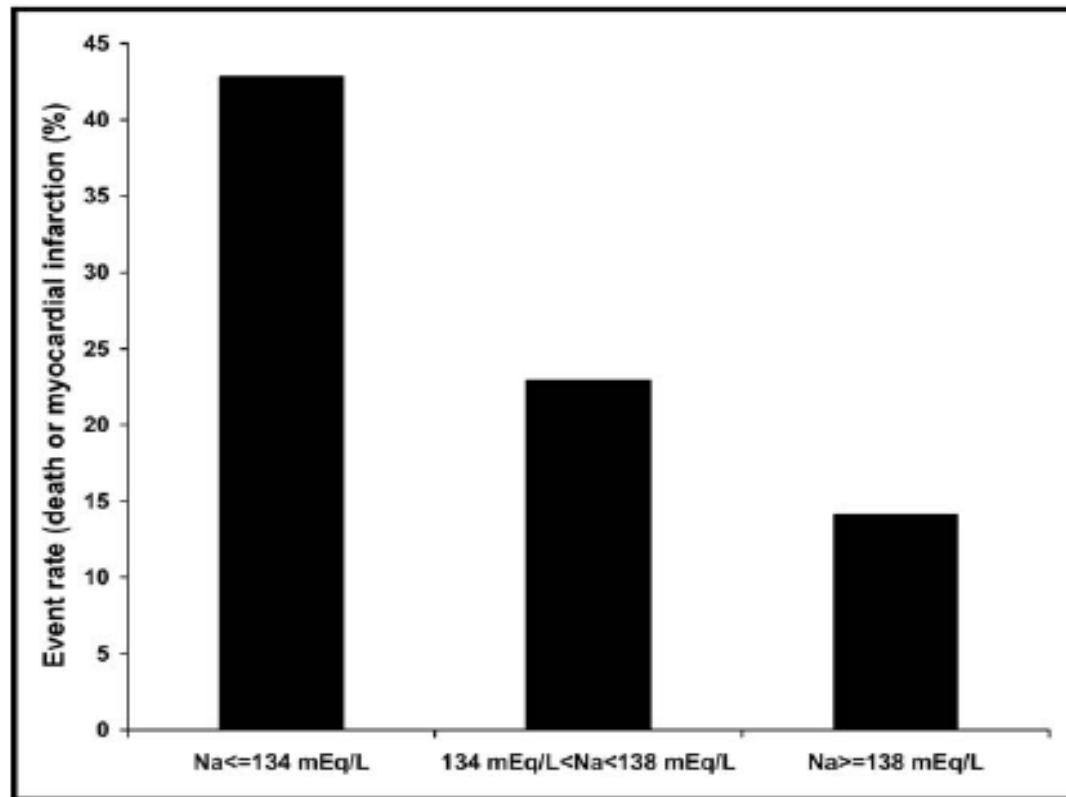


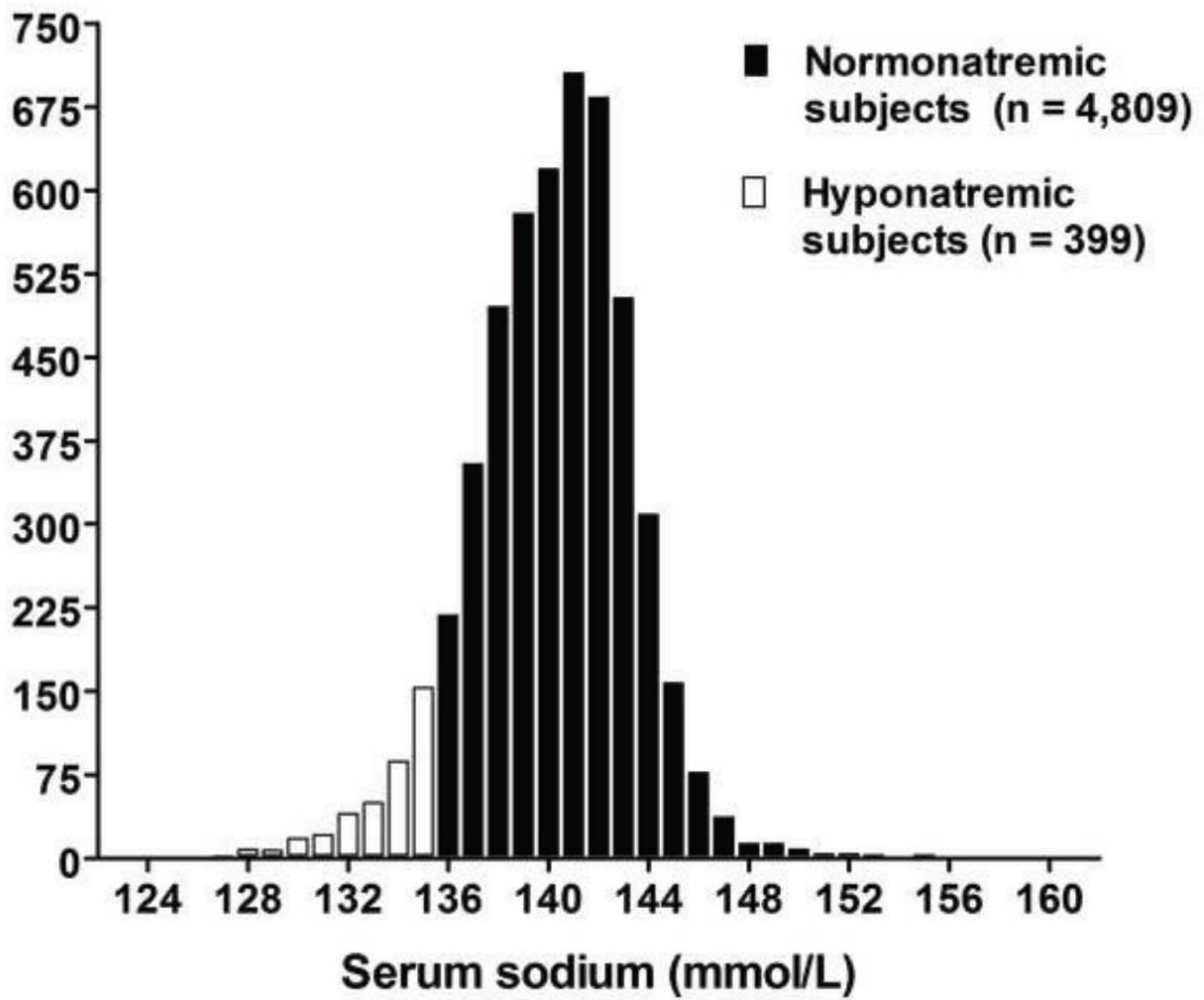
Figure 2 Rate of death or acute myocardial infarction in groups of middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease according to concentration of plasma sodium at baseline ($P = .0012$).

A Sajadieh et al. Mild Hyponatremia Carries a Poor Prognosis in Community Subjects *The American Journal of Medicine* (2009)

The Rotterdam Study

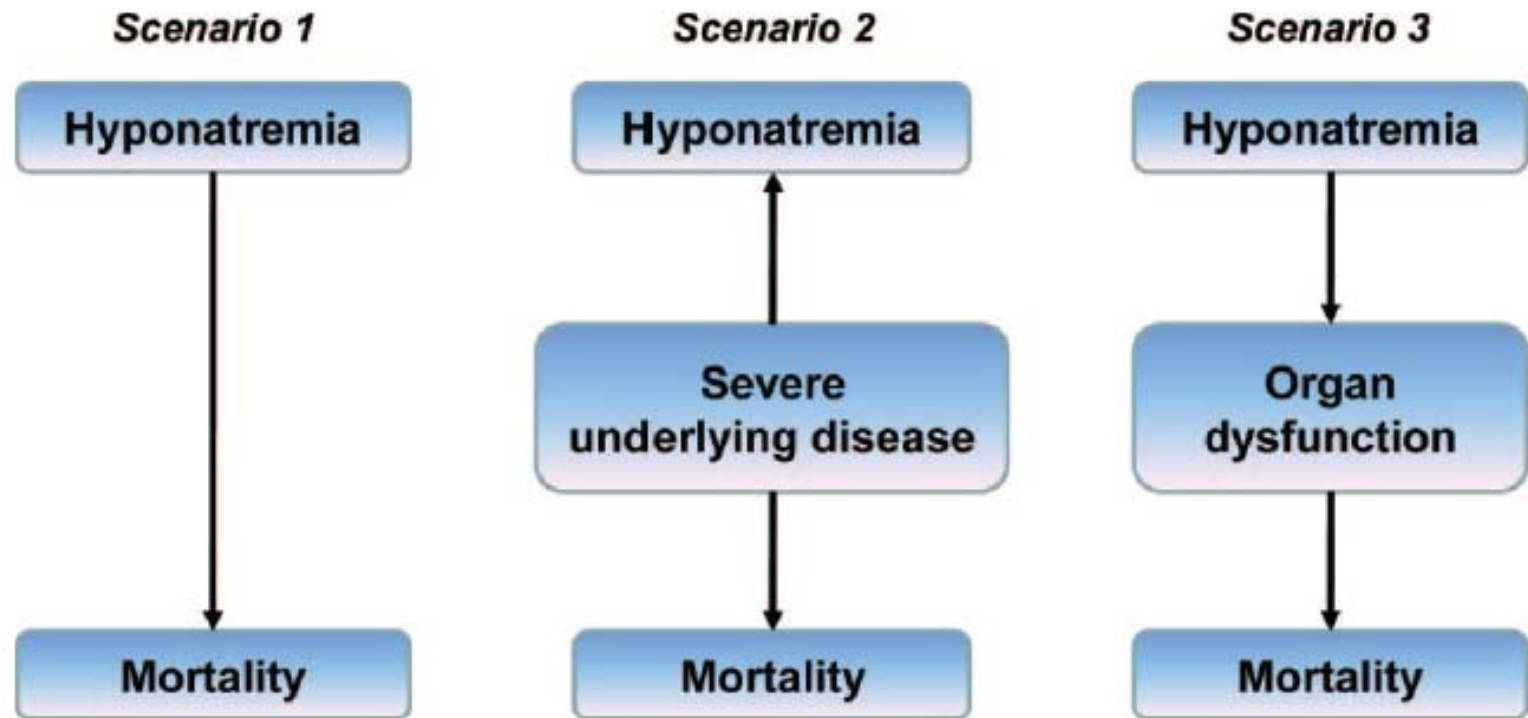
- N=5208
- Ηλικία > 55 έτη
- Υπονατριαιμία: Na < 136 meq/l (n=399)
- Na: 133.4 ± 2.0 meq/L
- Μέση παρακολούθηση: 6.4 έτη

Number of subjects



Η ολική θνητότητα στους ασθενείς με
υπονατριαιμία ήταν υψηλότερη
(HR=1.21, 95% CI 1.03-1.43, P=0.022)

Liamis G, Hoorn EJ, Zietse R et al. Electrolyte Disorders in
Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. Am J Med 2013,
256-63



Hoorn EJ, Zietse R. [Hyponatremia and mortality: how innocent is the bystander?](#) Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:951-3

$\text{Na}^+ \text{ ορού} = \frac{\text{Na}^+_e + \text{K}^+_e}{\text{ολικό } \text{H}_2\text{O}}$

ολικό H_2O

$\text{Na}^+_e + \text{K}^+_e$: ολικό ανταλλάξιμο Na^+ και K^+

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

$$\text{Na}^+ \text{ ορού} = (\text{Na}^+_{e} + \text{K}^+_{e}) / \text{Ολικό H}_2\text{O}$$

Υπονατρίαμια



Κατακράτηση H_2O

απώλεια Na^+ (και K^+) $>$ H_2O

(θειαζιδικά διουρητικά)

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Περίσσεια H_2O (σε σχέση με το Na^+)

Διαταραχή της
νεφρικής
απέκκρισης H_2O

Πρόσληψη
μεγαλύτερης
ποσότητας H_2O από
αυτή που μπορεί να
απεκκριθεί

(Ψυχογενής
πολυδιψία)

- ✓ Ουσιαστικά όλοι οι υπονατριαιμικοί ασθενείς (αν εξαιρεθούν οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ψυχογενή πολυδιψία) έχουν αυξημένα επίπεδα ADH
- ✓ Η πρόσληψη H_2O διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της υπονατριαιμίας

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

- ο ΨΕΥΔΟΎΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ
- ο ΑΛΗΘΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Μέθοδοι μέτρησης νατρίου

Ion-selective electrodes (ISE)



Direct ISE



Indirect ISE

ΑΙΤΙΑ ΨΕΥΔΟΎΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Με φυσιολογική Ροsm

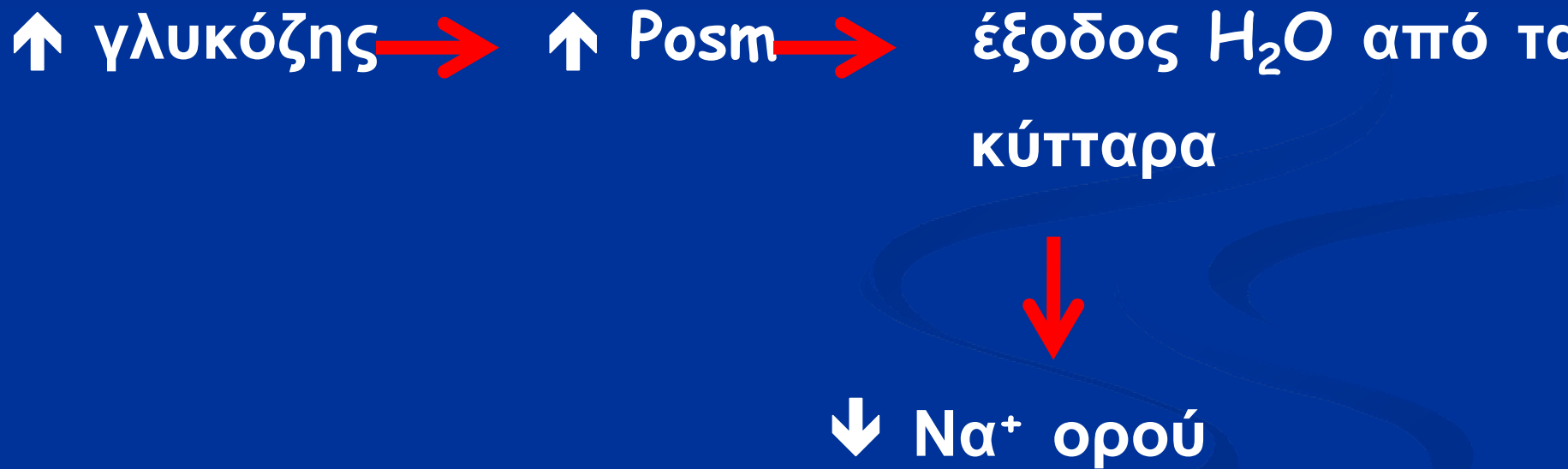
- Βαριά υπερλιπιδαιμία
- Βαριά υπερπρωτεϊναιμία
(εργαστηριακό σφάλμα)

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Με αυξημένη Ροsm

- Υπεργλυκαιμία
- Χορήγηση υπέρτονου διαλύματος μαννιτόλης

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ Na^+ ΟΡΟΥ



ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ Na^+ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Διορθωμένη τιμή Na^+ ορού

↑ γλυκόζης κατά 100 mg/dl → ↓ Na^+ ορού
κατά 2.4 mEq/L

Σ. Διαβήτης και υπονατριαιμία

- ✓ Υπεργλυκαιμία
- ✓ Ωσμωτική διούρηση (συστολή)
- ✓ Φάρμακα (σουλφονουλουρίες, γλιταζόνες, ινσουλίνη)
- ✓ Αυξημένα επίπεδα ADH (reset osmostat ?)
- ✓ Υπερινσουλιναίμία (αλληλεπίδραση ινσουλίνης και ADH που δρουν στο αθροιστικό σωληνάριο)

Liamis G et al. Diabetes mellitus and electrolyte disorders.
World J Clin Cases. 2014 Oct 16;2(10):488-96.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ Na^+ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΜΕΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΑΝΝΙΤΟΛΗΣ

Μαννιτόλη



↑ Posm



Έξοδος H_2O από τα κύτταρα → ↓ Na^+ ορού



Ωσμωτική διούρηση



Απώλειες H_2O > απώλειες $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ → ↑ Na^+ ορού

Μέτρηση του Na^+ πριν από την επόμενη δόση
της μαννιτόλης

ΑΙΤΙΑ ΑΛΗΘΟΥΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ H₂O

- ❖ Υποογκαιμία
- ❖ Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH
- ❖ Θειαζιδικά διουρητικά
- ❖ Νεφρική ανεπάρκεια
- ❖ Ενδοκρिनοπάθειες (επινεφριδιακή ανεπάρκεια /υποθυρεοειδισμός)

ΣΥΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΟΓΚΟΥ

- Πραγματική υποογκαιμία από απώλειες υγρών
- Οιδηματώδεις καταστάσεις: μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος

Συστολή του εξωκυττάριου όγκου



R-A-ALD



κολπικού
νατριουρητικού
πεπτιδίου



αγγειοτενσίνης &
νοραδρεναλίνης



αυξημένη άπω
επαναρρόφηση Na^+

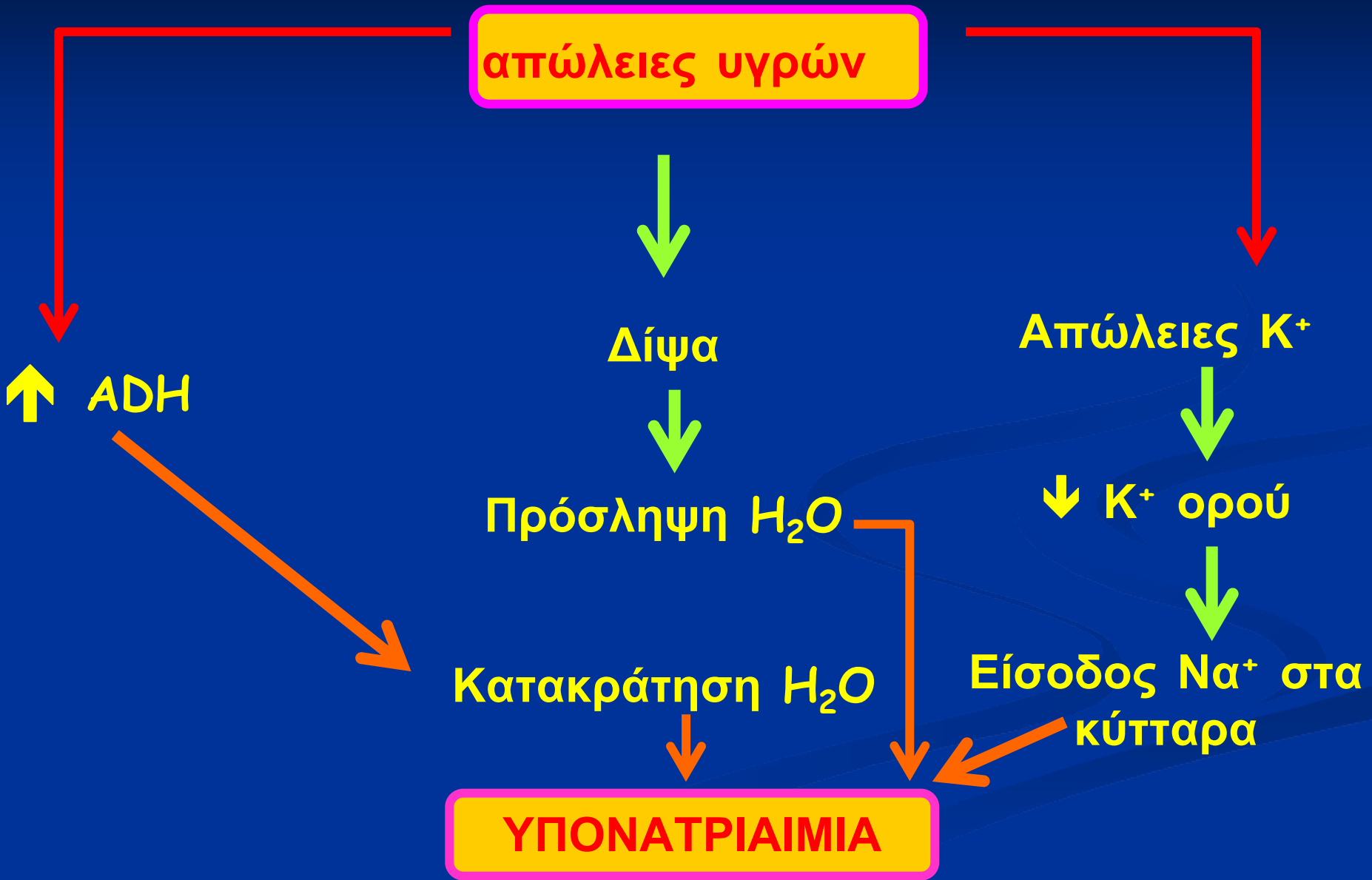


μείωση του GFR και αυξημένη
επαναρρόφηση νατρίου στα εγγύς
σωληνάρια και στο ανιόν σκέλος
της αγκύλης του Henle



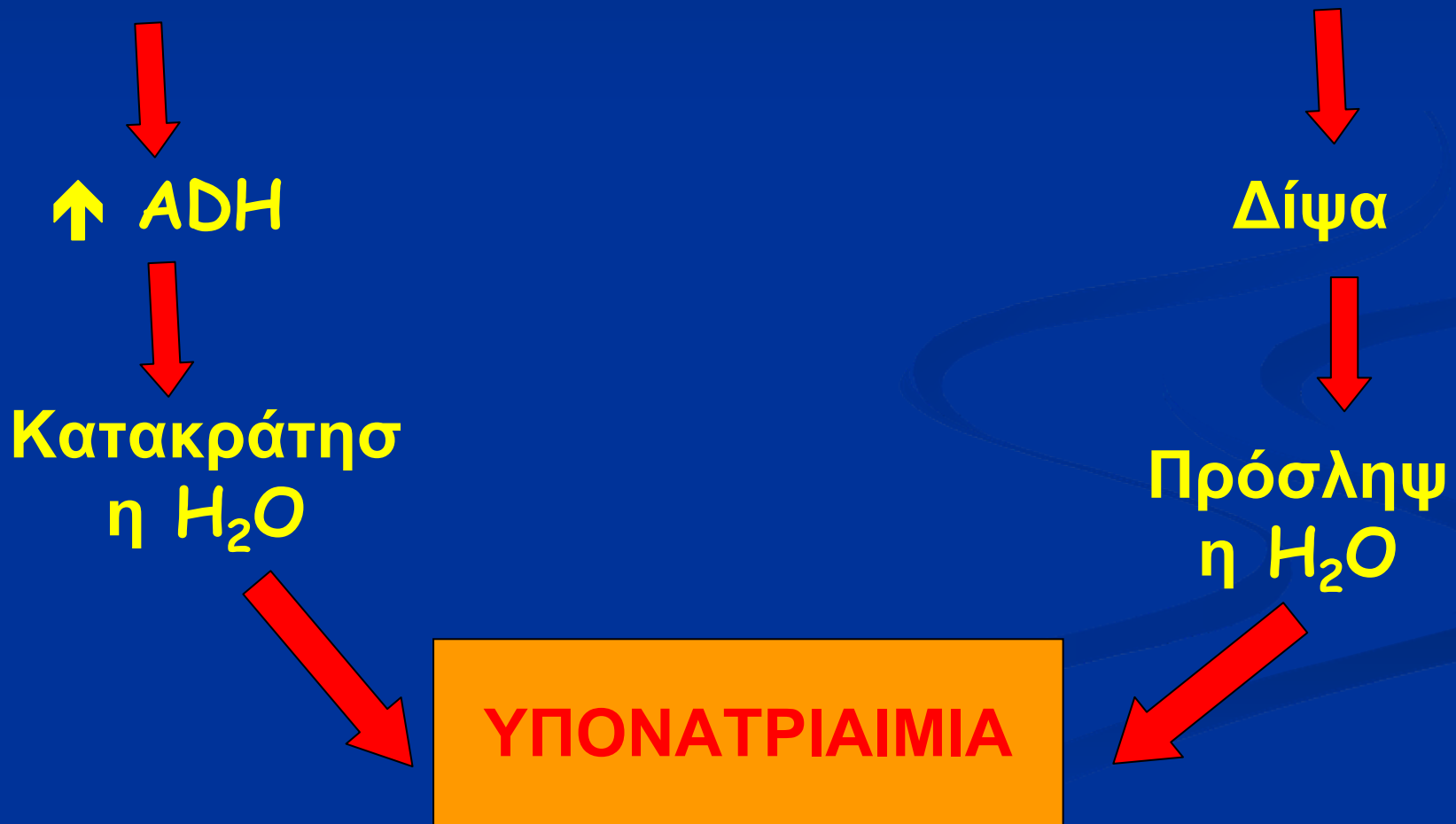
**κατακράτηση
νατρίου**

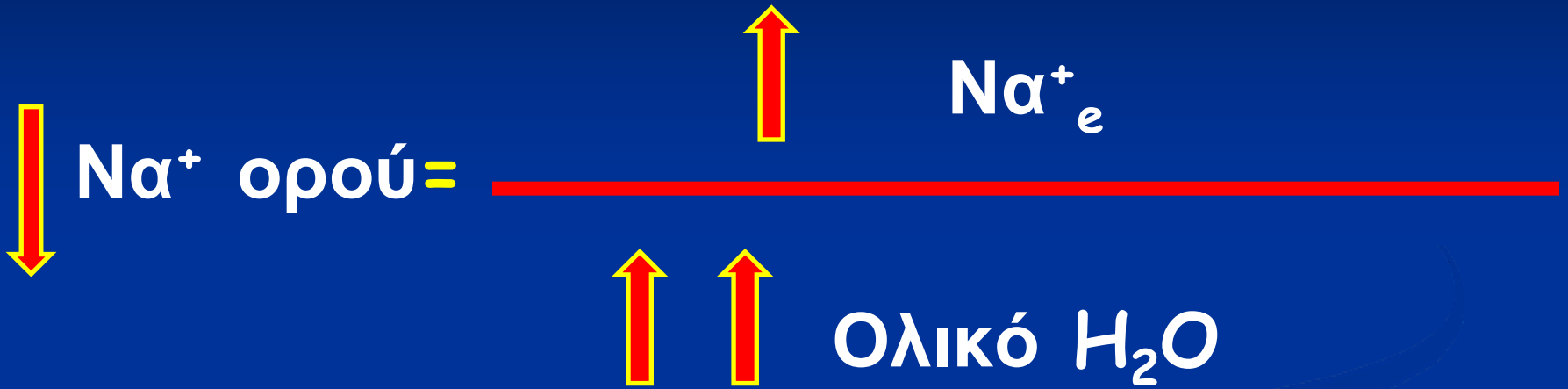
ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ



Οιδηματώδεις καταστάσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση)

ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΟΓΚΟΥ





Οιδηματώδεις καταστάσεις
(καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ADH

↑↑ ADH

+ πρόσληψη H_2O

κατακράτηση H_2O

ορού

έκπτυξη εξωκυττάριου όγκου

ούρων

↓ Na^+

↑ Na^+

ΑΙΤΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΔΗ

- ❖ Νευροψυχιατρικά νοσήματα
- ❖ Πνευμονικά νοσήματα
- ❖ Νεοπλάσματα: *κυρίως μικροκυτταρικό του πνεύμονα*
- ❖ Φάρμακα: *ψυχοφάρμακα, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, καρβαμαζεπίνη*
- ❖ Μετά από χειρουργική επέμβαση
- ❖ Ιδιοπαθές

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΔΗ ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

➤ Νεοπλασίες

➤ Φάρμακα: *Ομεπραζόλη, αμινοφυλλίνη, αμιοδαρόνη*

Liamis et al. A review of drug-induced hyponatremia. Am J kidney Dis 2008; 52: 144-53

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

- Το συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής υπονατριαιμίας

Liamis G et al. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Invest Med* 2007;55:36-44

Θειαζίδες vs Φουροσεμίδη

- Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριαιμίας από διουρητικά οφείλονται στα θειαζιδικά διουρητικά και πολύ σπάνια στα διουρητικά της αγκύλης
- Η φουροσεμίδη προκαλώντας υπότονες απώλειες έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία της νορμοογκαιμικής και υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας

Liamis G et al. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. J Geriatr Cardiol. 2016:175-82

Μηχανισμοί

- ✓ Απώλεια διαλυτών ουσιών (δηλαδή K^+ και Na^+) μεγαλύτερη από την αντίστοιχη απώλεια νερού.
- ✓ Αυξημένη έκκριση ADH εξαιτίας της προκαλούμενης υποογκαιμίας
- ✓ Αυξημένη πρόσληψη ύδατος και η διέγερση της έκκρισης ADH που πιθανά προκαλούν τα ίδια τα θειαζιδικά διουρητικά
- ✓ Άμεση αναστολή της αραίωσης των ούρων εξαιτίας της μείωσης της επαναρόφησης του $NaCl$ στον άπω νεφρώνα.
- ✓ Υποκαλιαιμία, διαμέσου της διακυτταρικής ανταλλαγής κατιόντων.

Liamis G et al. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. Int J Clin Pract. 2008:1572-80

Παράγοντες κινδύνου

- Αν και η υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και με μικρές δόσεις (12.5 mg/ημέρα) θειαζιδικών διουρητικών η επιπλοκή αυτή είναι σαφώς δοσοεξαρτώμενη.
- Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με φάρμακα που επίσης επηρεάζουν την κάθαρση ύδατος (π.χ SSRIs) ή με άλλα διουρητικά (αμιλορίδη, σπειρονολακτόνη) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας.

- Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπονατριαιμία από θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζεται μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου.
- Η εμφάνιση υπονατριαιμίας σε περιπτώσεις χρόνιας χορήγησης θειαζιδών απαιτεί την παρουσία κάποιου επιπρόσθετου παράγοντα που επηρεάζει την ομοιοστασία του ύδατος (έμετοι, διάρροιες, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της πρόσληψης νερού ή της δόσης του φαρμάκου).

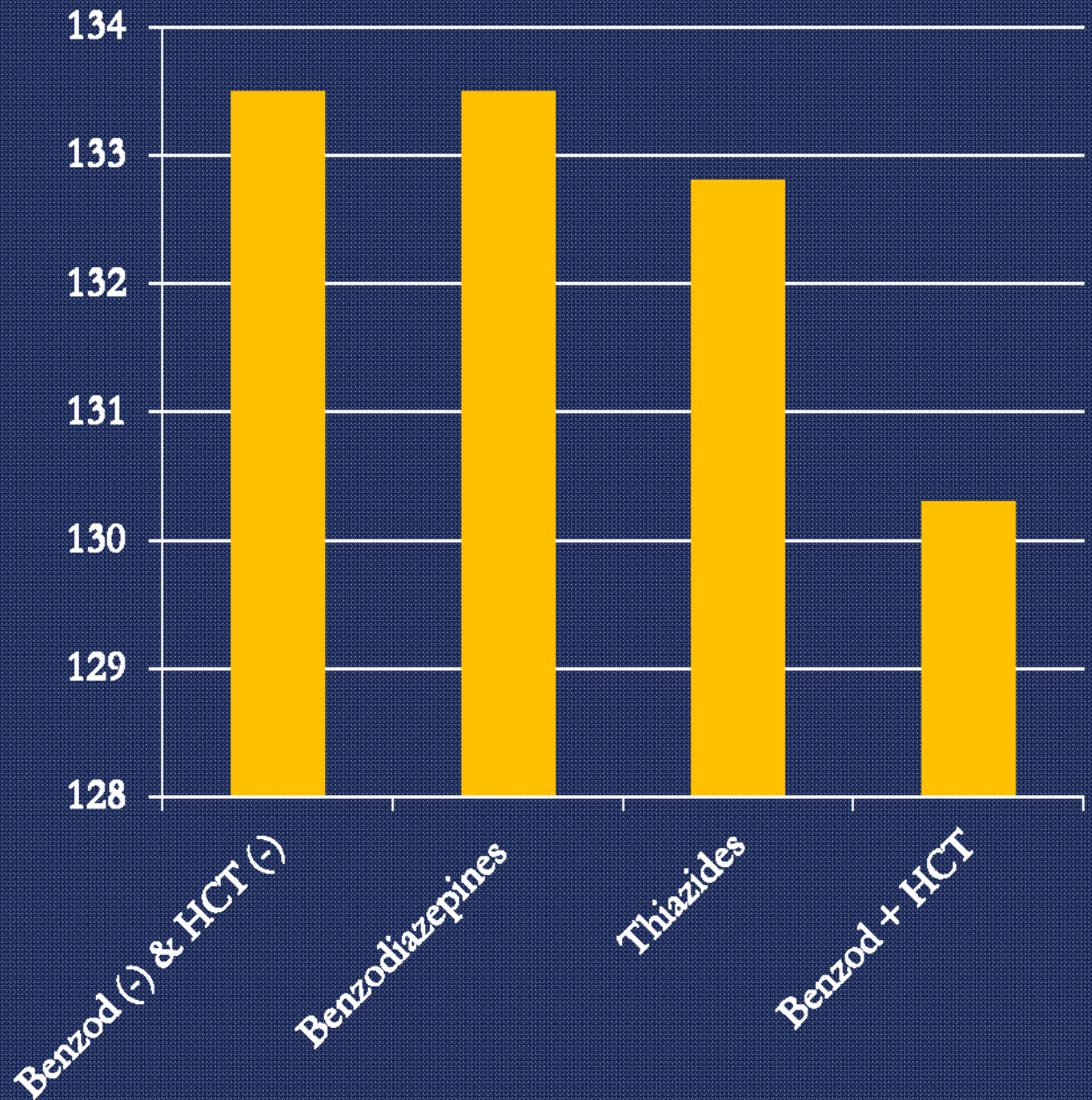
The Rotterdam Study

Risk factors of electrolyte disorders in the study population

| | Hyponatremia | | Hypernatremia | |
|------------------------------|--------------|----------------|---------------|--------------|
| | OR (95% CI) | | OR (95% CI) | |
| Antiepileptics | 3.03 | (1.54-5.95) ** | 0.43 | (0.06-3.55) |
| Thiazide diuretics | 1.63 | (1.27-2.33)* | 1.08 | (0.59-1.88) |
| Potassium- sparing diuretics | 3.44 | (1.82-6.44)** | 0.86 | (0.22-3.04) |
| Benzodiazepines | 1.45 | (1.07-1.86)* | 0.92 | (0.63-1.54) |
| Diabetes mellitus | 2.02 | (1.54-2.73)** | 0.82 | (0.44-1.42) |
| Loop diuretics | 1.12 | (0.74-1.93) | 2.43 | (1.25-5.05)* |

* $P < 0.05$; ** $P < 0.001$

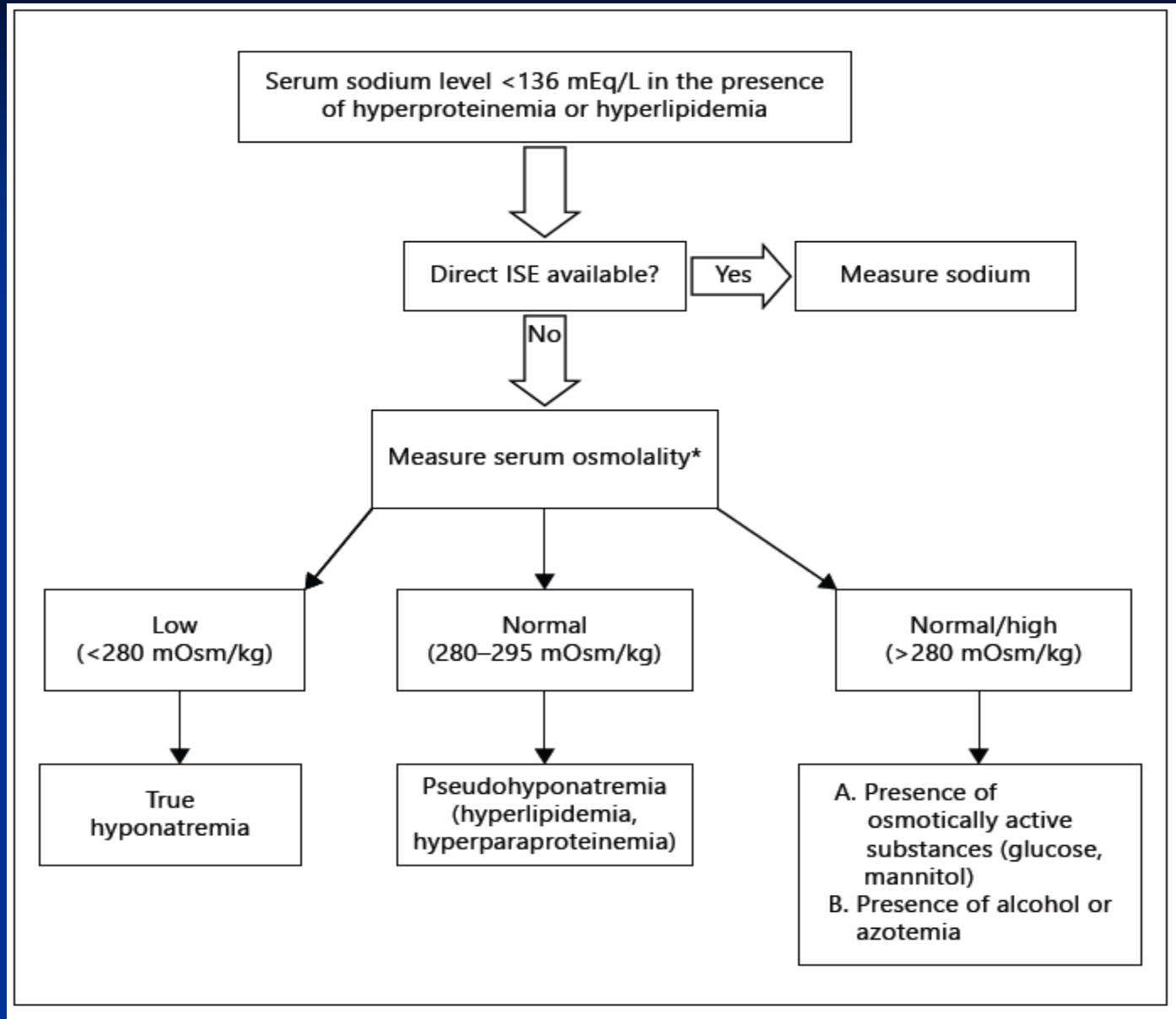
Liamis G et al. Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. Am J Med 2013



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Πρώτο βήμα στη διαγνωστική
προσέγγιση είναι ο αποκλεισμός
ψευδούς υπονατριαιμίας

Diagnostic algorithm for suspected pseudohyponatremia



Ιστορικό- Φυσική εξέταση

- Συμπτώματα υπονατριαιμίας (βαρύτητα, χρονιότητα)
- Εκτίμηση του εξωκυττάριου όγκου (υποογκαιμία, νορμοογκαιμία, υπερογκαιμία)
- Καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση, ψυχιατρική νόσος, νεοπλασία, νεφρική νόσος, ενδοκρινοπάθειες
- Απώλεια υγρών (π.χ. έμετοι, διάρροιες)
- Λήψη φαρμάκων-κάπνισμα
- Ανορεξία-απώλεια βάρους

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ (II)

Προσδιορισμός U_{osm} ή E.B ούρων

- $U_{osm} < 100 \text{ mosmol/kg}$ (E.B < 1003):
ψυχογενής πολυδιψία
- $U_{osm} > 100 \text{ mosmol/kg}$: όλα τα άλλα
αίτια υπονατριαιμίας

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΤΡΕΛΑΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ (III)

Προσδιορισμός Na^+ ούρων (UNa^+)

- $\text{UNa}^+ < 30 \text{ meq/L}$: ελάττωση δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος
 - ✓ πραγματική υποογκαιμία
 - ✓ οιδηματώδεις καταστάσεις

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ (IV)

$UNa^+ > 30 \text{ meq/L}$: SIADH

Ωστόσο:  Na^+ ούρων σε:

υποθυρεοειδισμό, επινεφριδιακή ανεπάρκεια,
πρόσφατη χορήγηση διουρητικών ή
ωσμωτικά δραστικών ουσιών & βαριά
μεταβολική αλκάλωση

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ

- ❖ ↓ Na^+ ούρων ($< 30 \text{mmol/L}$)
- ❖ ↑ ουρία/κρεατινίνη ($> 25/1$)
- ❖ ↑ επιπέδων ουρικού οξέος ($> 5 \text{mg/dl}$)

↑ επαναρρόφησης Na^+ στα εγγύς σωληνάρια

↑ επαναρρόφησης ουρίας & ουρικού οξέος


ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΔΗ

- ↓ ουρίας (FE ουρίας > 55%)
- ουρία/κρεατινίνη ($\leq 20/1$)
- ↓ ουρικού οξέος (<4mg/dl) + ↑ FE ουρικού οξέος (> 12%)
- ↓ PO_4^{3-}

Κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH

- Υπονατριαιμία με χαμηλή ωσμωτικότητα του ορού
- Ωσμωτικότητα ούρων δυσανάλογα υψηλή ($> 100 \text{ mosmol /kg}$)
- Δυσανάλογα αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στα ούρα ($> 30 \text{ mmol /L}$)
- Φυσιολογική λειτουργία νεφρών, θυρεοειδή και επινεφριδίων
- Έλλειψη κλινικών ενδείξεων ελάττωσης του εξωκυττάριου όγκου
- Απουσία διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας

Υποογκαιμία vs SIADH

- Αδυναμία διόρθωσης της υπονατριαιμίας με φυσιολογικό ορό: SIADH
- 1-2 lt NS/ημέρα για 2 ημέρες: αύξηση του Na > 5 mmol/l  υποογκαιμία

Clues to differential diagnosis of hyponatremia due to SIADH and primary and secondary adrenal insufficiency

| | SIADH | Primary adrenal insufficiency | Secondary adrenal insufficiency |
|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Volume status | Euvolemia | Hypovolemia | Euvolemia |
| Serum potassium | N | N or ↑ | N |
| Serum uric acid | N or ↓ (< 4 mg/dL; 237.9 μmol/L) | N or ↑ | N or ↓ |
| FE uric acid | > 12% (> 16% in the elderly) | N or ↓ (< 12%) | > 12% (> 16% in the elderly) |
| Serum urea | N or ↓ | N or ↑ | N or ↓ |
| FE urea | N (50%–55%) or ↑ | N or ↓ | N (50%–55%) or ↑ |

Liamis G et al. Endocrine disorders: Causes of hyponatremia not to neglect. Ann Med. 2011 May;43(3):179-87. Review

Υπονατριαιμία και υποθυρεοειδισμός

- Σπάνια
- Μόνο σε σοβαρό υποθυρεοειδισμό (TSH > 50) ή μυξοίδημα
- Αναζήτηση άλλων αιτίων υπονατριαιμίας (λοίμωξη, φάρμακα, επινεφριδιακή ανεπάρκεια)

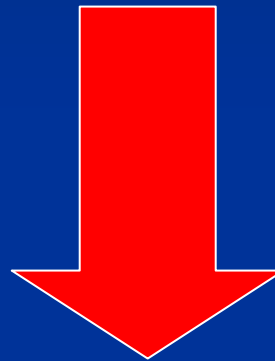
Liamis G et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Hypothyroidism-associated hyponatremia: Mechanisms, implications and treatment. [Eur J Endocrinol](#). 2016 Aug 2. [Epub ahead of print]

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Αύξηση Na^+ ορού $< 8-10 \text{ mmol/L/ημέρα}$

Αύξηση Na^+ ορού $< 18 \text{ mmol/L/48h}$

ΓΡΗΓΟΡΗ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ



Κεντρική γεφυρική μυελινόλυση
(MRI)

Παραπάρεση -τετραπάρεση,
δυσαρθρία, δυσφαγία, κώμα

Παράγοντες κινδύνου κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης

- Συγκέντρωση του νατρίου (<105 mmol/l)
- Υποκαλιαιμία
- Αλκοολισμός
- Υποθρεψία
- Σοβαρή ηπατική νόσος

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Εξισώσεις που αναγνωρίζουν με ακρίβεια τις μεταβολές του Na^+ μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίων διαλυμάτων έχουν ιδιαίτερη σημασία

Εξίσωση H. Adroque και N. Madias

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

$\Delta[\text{Na}^+]$: αναμενόμενη μεταβολή Na^+

$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])_{\text{inf}}$: άθροισμα συγκεντρώσεων Na^+ και K^+ στο χορηγούμενο διάλυμα

$[\text{Na}^+]_{\text{s}}$: συγκέντρωση Na^+ στον ορό του ασθενούς

TBW: ολικό νερό του οργανισμού

Εξίσωση Adroque & Madias

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

Na^+ ορού: 110 meq/L , TBW: 40 Kg

Η χορήγηση 1 L υπέρτονου διαλύματος 3N (514 meq)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 514 - 110 / 40 + 1 = 10 \text{ meq/L}$$

Η χορήγηση 1 L φυσιολογικού ορού 0.9 % (154 meq)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 154 - 110 / 40 + 1 = 1 \text{ meq/L}$$

Η εξίσωση των *Adroque* και *Madias* είναι χρήσιμη στην καθημέρα κλινική πράξη, αφού με μερικές αποκλίσεις μπορεί να υπολογίσει την αναμενόμενη μεταβολή της συγκέντρωσης του νατρίου κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής παρέμβασης

Liamis G et al. Therapeutic approach in patients with dysnatremias.
Nephrol Dial Transplant 2006;21:1564-9

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΕ ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ

✓ Αρχικά μικρή αύξηση του νατρίου:

Na^+ ορού = 110 mEq/L - εξωκυττάριος όγκος 40L

χορήγηση 1 lt NaCl (154 meq Na^+): αύξηση Na^+
ορού κατά 1 mEq/L

✓ Όταν αποκατασταθεί νορμογκαιμία: → ↓ ADH
↑ απέκκρισης αραιών ούρων → ↑↑ Na^+
ορού

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΙΑΔΗ

- Αντιμετώπιση υποκείμενου αιτίου (π.χ. διακοπή φαρμάκων που προκαλούν το σύνδρομο)
- Στέρσηση H_2O
- Χορήγηση υπέρτονου διαλύματος $NaCl$ και φουροσεμίδης σε περιπτώσεις βαριάς συμπτωματικής υπονατριαιμίας

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΟ ΣΙΑΔΗ

- ❖ Αντιμετώπιση υποκείμενου αιτίου
- ❖ Στέρξηση H_2O
- ❖ Δίαιτα πλούσια σε νάτριο και πρωτεΐνες
- ❖ Φουροσεμίδα
- ❖ Βαπτάνες: ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADH

Liamis G et al. Treatment of hyponatremia: the role of lixivaptan.
Expert Rev Clin Pharmacol. 2014; 431-41.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- Στέρσηση H_2O
- ΑΜΕ/σαρτάνη + φουροσεμίδη
- Διόρθωση υποκαλιαιμίας
- Αναγνώριση -αντιμετώπιση άλλων αιτίων υπονατριαιμίας (π.χ. συστολή-λοίμωξη)
- Νευρολογικά συμπτώματα που αποδίδονται στην υπονατριαιμία ($Na < 120 \text{ mmol/l}$): 3N + φουροσεμίδη

Treatment of hyponatremia in patients with liver disease

Management of hyponatremia: General principles
Aim to increase serum sodium levels >130 mEq/L

Hypovolemic hyponatremia

- Assessment of possible causes of volume depletion
- Furosemide and spironolactone withdrawal
- In patients with true hypovolemic hyponatremia careful administration of normal saline

Hypervolemic hyponatremia

- Furosemide and spironolactone withdrawal
- Terlipressin withdrawal
- Treatment of underlying disease possibly associated with decreased sodium levels (infections/cardiac failure/etc)
- Fluid restriction (1 L/day)

No response (serum sodium <125 mEq/L)

Albumin infusion
(mainly if the patient is in liver transplantation list)

No response

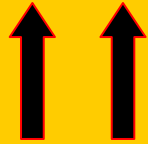
Consider vaptan administration
if the patient is in liver transplantation list

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

$\text{Na}^+ > 145 \text{ mmol/L}$

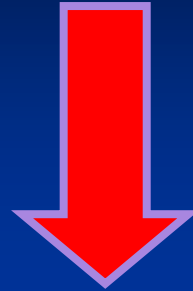
ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



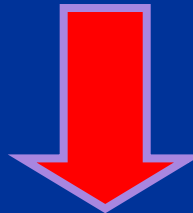
θνητότητα

- 28% σε εξωνοσοκομειακή υπερνατρίαμια
- 47.6% σε ενδοσοκομειακή υπερνατρίαμια

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



ΥΠΕΡΤΟΝΙΚΟΤΗΤΑ



↑ ADH ⇒ κατακράτηση H_2O



ΝΟΡΜΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Δίψα ⇒ πρόσληψη H_2O



ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ

ΟΤΑΝ ΥΠΑΡΧΕΙ

ΥΠΟΔΙΨΙΑ

Ή

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ

ΚΥΡΙΩΣ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ

ΚΑΙ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΑ ΑΤΟΜΑ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

$$\text{Na}^+ \text{ ορού} = (\text{Na}^+_e + \text{K}^+_e) / \text{Ολικό } \text{H}_2\text{O}$$

Υπερνατριαιμία

Κατακράτηση
(σπάνια)

Na⁺

Απώλεια H₂O > απώλεια K⁺ + Na⁺ =
ΥΠΟΤΟΝΕΣ ΑΠΩΛΕΙΕΣ

Υπερφόρτωση με Na^+

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Είσοδος H_2O στα κύτταρα:

άσκηση, σπασμοί,
ραβδομύλυση

**Υπότονες
απώλειες**

ΥΠΟΤΟΝΕΣ ΑΠΩΛΕΙΕΣ

➤ Δέρμα

➤ Αναπνευστικό

➤ Άποιος διαβήτης (κεντρογενής / νεφρογενής)

➤ Ωσμωτική διούρηση

➤ Ωσμωτική διάρροια: λακτουλόζη, δυσασπορρόφηση, λοιμώδεις εντερίτιδες

ΚΕΝΤΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ιδιοπαθής (30%)

Νευροχειρουργικές επεμβάσεις

Τραύματα

Υποξική εγκεφαλοπάθεια (ανακοπή, shock, σύνδρομο Sheehan)

Νεοπλασίες: πρωτοπαθείς/μεταστατικές (μαστός/πνεύμονας)

Άλλα αίτια: ιστιοκυττάρωση Χ, σαρκοείδωση, ψυχογενής ανορεξία, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα, νόσος Wegener

ΝΕΦΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Οικογενής

Φάρμακα: Li, ιφωσφαμίδη

Υπερασβεστιαμία ($\text{Ca}^{++} > 11 \text{mg/dl}$)

Υποκαλιαιμία (K^+ ορού $< 3 \text{mEq/L}$)

Ωσμωτική διούρηση (γλυκόζη, μαννιτόλη, παρεντερική σίτιση)

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Σύνδρομο Sjogren-αμυλοείδωση

Φάρμακα που προκαλούν υπερνατριαιμία

Νεφρικές απώλειες

1. Νεφρ. άποιος διαβήτης

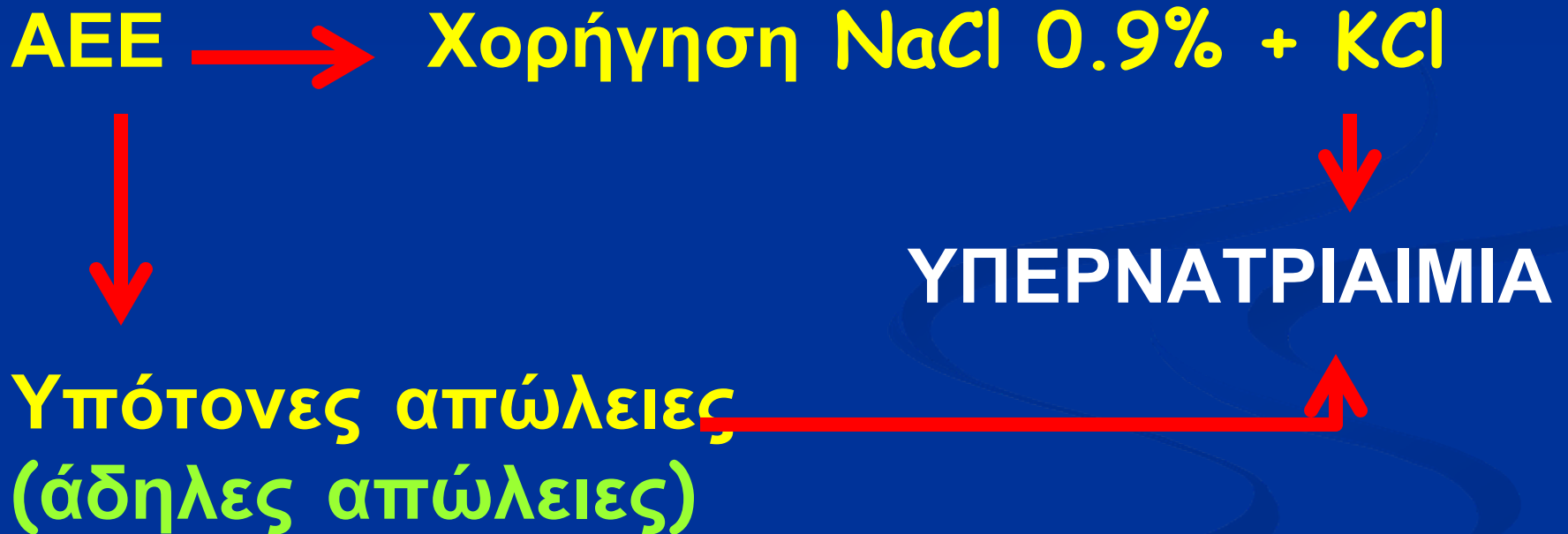
- Υποκαλιαιμία:
diuretics, cisplatin,
aminoglycosides, amphotericin
 - Υπερασβεστιαίμια:
lithium, vitamin D excess
 - demeclocycline, foscarnet,
colchicine, vinblastine, vaptanes
- ### 2. Loop diuretics /Mannitol

Απώλειες από το ΓΕΣ

lactulose, sorbitol

Υπέρτονα διαλύματα

ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



Αίτια Υπερνατριαιμίας

Υποογκαιμία
(απώλειες από δέρμα
& ΓΕΣ)

Ισοογκαιμία
(άποιος διαβήτης,
υποδιψία)

Οιδηματώδεις
καταστάσεις
(ιατρογενής)

Liamis G et al. Evaluation and treatment of hypernatremia: a practical guide for physicians. *Postgrad Med.* 2016;128(3):299-306

ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ vs ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ

Υποογκαιμία: ↓ εξωκυττάριου όγκου (↓ Na⁺ ούρων)

Αφυδάτωση: έλλειμμα H₂O δηλαδή ↑ Na⁺ ορού

Υποογκαιμική υπερνατριαιμία

- 82% των ασθενών με εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία
- 41% των ασθενών με ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑ

- ❖ ↓ Na^+ ούρων ($<20\text{mmol/L}$)
- ❖ ↑ ουρία/κρεατινίνη ($>25/1$)
- ❖ ↑ επιπέδων ουρικού οξέος ($>5\text{mg/dl}$)

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ U_{osm}

>800mosmol/kg Χορήγηση υπέρτονου διαλύματος Na^+
($\epsilon\beta > 1023$) Άδηλες ή γαστρεντερικές απώλειες H_2O

<300mosmol/kg Κεντρογενής άποιος διαβήτης
($\epsilon\beta < 1010$) χορήγηση ADH $\Rightarrow \uparrow U_{osm}$ (>50%)

Νεφρογενής άποιος διαβήτης
χορήγηση ADH \Rightarrow όχι μεταβ

U_{osm}

300-800mosmol/kg Ωσμωτική διούρηση
($\epsilon\beta = 1010-1023$) Ατελής κεντρογενής ή νεφρογενής
 άποιος διαβήτης

Υπονατριαιμί

α



↓ P_{osm}



είσοδος H_2O στα κύτταρα



οίδημα κυττάρων

Υπερνατριαιμία



↑ P_{osm}

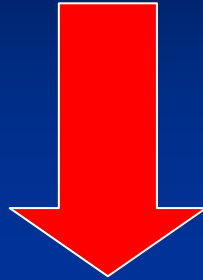


έξοδος H_2O από τα κύτταρα

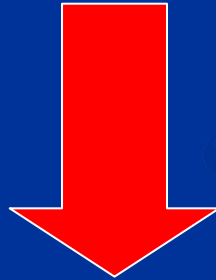


Κυτταρική αφυδάτωση

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ



Κυτταρική αφυδάτωση

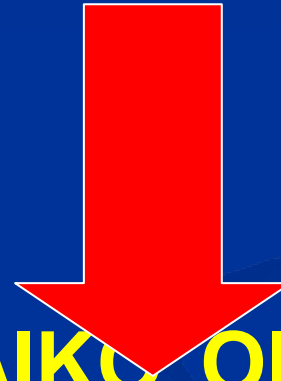


Η συμπτωματολογία συσχετίζεται με τη βαρύτητα της υπερνατρίαμίας και την ταχύτητα εγκατάστασής της

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Μείωση Na^+ ορού $< 10 \text{ mmol/L/ημέρα}$

ΓΡΗΓΟΡΗ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ



ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

ΣΠΑΣΜΟΙ-ΘΑΝΑΤΟΣ

Θεραπεία υπερνατριαιμίας

- Το είδος των υγρών που πρέπει να χορηγηθούν εξαρτάται από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή και το αίτιο της υπερνατριαιμίας

Νορμοογκαιμική Υπερνατριαιμία (Αμιγής απώλεια H_2O)

- D/W 5% IV
- Νερό per os σε ασθενείς με μικρές αυξήσεις των επιπέδων του Na^+

Υπερογκαιμική υπερνατριαιμία

- D/W 5% IV + φουροσεμίδη (0.5-1 mg/Kg)

Υποογκαιμική υπερνατριαιμία

- Υπότονα διαλύματα NaCl

1 L N/4 = 750 ml H₂O

1 L N/2 = 500 ml H₂O

- Ισότονο διάλυμα NaCl ή Lactated Ringer's

- 1 L N/4 = 1 L WFI ή DW5% + 1.5 amp NaCl 15%

- 1 L N/2 = 1 L WFI ή DW5% + 3 amp NaCl 15%

Κλινικό Περιστατικό

- Ασθενής προσκομίζεται στο ΤΕΠ σε κωματώδη κατάσταση. Αναφέρεται ανουρία από ωρών
- ΑΤ: 95/60 mmHg, σφύξεις: 110/min
- Ure: 150 mg/dl , cre: 1.9 mg/dl
- Na⁺: 170 meq/L

ΑΜΕΣΗ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑ

Η ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑΣ
(χορήγηση NaCl 0.9% ή Lactated
Ringer's)

Liamis G et al. Correction of hypovolemia with crystalloid fluids:
Individualizing infusion therapy. Postgrad Med. 2015:405-12.

Μετά τη διόρθωση της υποογκαιμίας



Χορήγηση ορού γλυκόζης ή υπότονων
νατριούχων διαλυμάτων

- Υπότονα νατριούχα διαλύματα χορηγούνται από την αρχή της αντιμετώπισης της ήπιας υποογκαιμικής υπερνατριαιμίας (χωρίς δηλ. ενδείξεις κυκλοφορικής διαταραχής)

ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Προσδιορισμός ελλείμματος H_2O :

$$TBW^* \times \left\{ \frac{Na^{+}_{ορού}}{140} - 1 \right\}$$

$TBW^* = \text{Ολικό } H_2O$

$TBW = 0.5 \times \Sigma B \text{ ♂} \ \& \ 0.4 \times \Sigma B \text{ ♀}$

ΠΡΑΚΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΟΞΕΙΑΣ
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ
ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Άνδρας 60kg, Na⁺ ορού: 170mmol/L

Στόχος αγωγής: Na⁺ ορού 140mmol/L (μείωση κατά 30mmol/L)

Διάρκεια διόρθωσης: 72h

$$\text{Έλλειμμα H}_2\text{O} = 0.5 \times \Sigma\text{B} \times \left[\frac{\text{Na}}{140} - 1 \right] = 6 \text{ L}$$

➤ Χορήγηση $6L H_2O/72h=80 ml/h$

➤ Χορήγηση επιπρόσθετα $30-50ml/h$ (άδηλες απώλειες)

➤ Χορήγηση H_2O με ρυθμό $120ml/h$

➤ Εάν χορηγηθεί ορός $N/4 \Rightarrow 750ml H_2O \Rightarrow 160ml/h$

➤ Εάν χορηγηθεί ορός $N/2 \Rightarrow 500ml H_2O \Rightarrow 240 ml/h$

$$1 \text{ L N/4} + 3 \text{ KCL} = \text{N/2}$$

Οι απώλειες από το ΓΕΣ και τους νεφρούς πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Εξίσωση H. Adroque και N. Madias

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

$\Delta[\text{Na}^+]$: αναμενόμενη μεταβολή Na^+

$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])_{\text{inf}}$: άθροισμα συγκεντρώσεων Na^+ και K^+ στο χορηγούμενο διάλυμα

$[\text{Na}^+]_{\text{s}}$: συγκέντρωση Na^+ στον ορό του ασθενούς

TBW : ολικό νερό του οργανισμού

Εξίσωση Adroque & Madias

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

Na⁺ ορού: 170 meq/L , TBW: 30 Kg

Η χορήγηση 1 L διαλύματος D/W (0 meq Na⁺)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 0 - 170 / 30 + 1 = - 5.4 \text{ meq/L}$$

Η χορήγηση 1 L φυσιολογικού ορού 0.9 % (154 meq Na⁺)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 154 - 170 / 30 + 1 = - 0.5 \text{ meq/L}$$

Η χορήγηση 1 L N/2 (77 meq Na⁺)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 77 - 170 / 30 + 1 = - 3 \text{ meq/L}$$

Η χορήγηση 1 L N/4 (38 meq Na⁺)

$$\Delta[\text{Na}^+] = 38 - 170 / 30 + 1 = - 4.2 \text{ meq/L}$$

