

IPONATRIEMIA E SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ORMONE ANTIDIURETICO (SIADH)



Alessandro Peri^{1,2}, Gabriele Parenti², Anna Giuliani^{3,4}, Jacopo Scrivano^{3,4}, Laura Pettorini^{3,4}, Francescaromana Festuccia^{3,4}, Nicola Pirozzi^{3,4}, Paolo Menè^{3,4}

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze, Firenze

²S.O.D. Endocrinologia, DA1 Biomedicina, A.O.U. Careggi, Firenze

³Cattedra di Nefrologia - Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, "Sapienza", Università di Roma, Roma

⁴U.O.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Sant'Andrea, Roma

Hyponatremia and syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH)

The syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH), also termed "syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD)", is an often unrecognized cause of hypotonic hyponatremia, arising from ectopic release of ADH in lung cancer or as a side effect of various drugs. In SIADH, hyponatremia results from selectively impaired water excretion by the kidney, whereas the external Na⁺ balance is normally regulated. Despite the increase in total body water, only a slight reduction of urine output and modest edema are usually seen. Renal function and acid-base balance are generally preserved, while subclinical neurological impairment may occasionally become life-threatening, when hyponatremia has an abrupt onset. The major clinical variants of SIADH are reviewed here, with particular emphasis on causes, iatrogenic complications and hospital-acquired hyponatremia. Effective treatment of SIADH is based on water restriction, hypertonic saline plus loop diuretics, or aquaretics. Worsening of hyponatremia may result from parenteral isotonic fluid administration, emphasizing the importance of an early diagnosis and careful follow-up of these patients.

Conflict of interest: A. Peri e P. Menè works as consultants for Otsuka Italy s.r.l.

KEY WORDS:

Hyponatremia,
Antidiuretic
hormone,
SIADH,
Tolvaptan,
Vaptans,
Arginine
vasopressin

PAROLE CHIAVE:

Iponatriemia,
Ormone
antidiuretico,
SIADH,
Tolvaptan,
Vaptani,
Vasopressina

Indirizzo degli Autori:

Prof. Paolo Menè
U.O.C. Nefrologia
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea
Via di Grottarossa 1035-1039
00189 Roma
e-mail: Paolo.Mene@uniroma1.it

INTRODUZIONE

La sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) è causata da un'alterata secrezione dell'ormone ADH (o AVP), nonapeptide ciclico prodotto dalla neuroipofisi che promuove il riassorbimento di H₂O libera nel nefrone distale.

Il riscontro di un'iponatriemia lieve e asintomatica è molto frequente in ambito ospedaliero (1-4). Si ritiene che la stessa iponatriemia sia responsabile dell'ospedalizzazione di molti pazienti anziani che presentano deficit cognitivi, cadute o traumi accidentali (4, 5). Le iponatriemie più gravi possono essere responsabili di gradi variabili di deficit cognitivo e motorio, in alcuni casi con esito fatale.

Un tratto caratteristico della SIADH è il perfetto controllo renale del bilancio del Na⁺ a fronte di un

deficit marcato della regolazione della clearance dell'H₂O libera.

In condizioni fisiologiche, la secrezione di ADH è soppressa quando l'osmolalità plasmatica scende al di sotto di 275 mOsm/Kg, valore a cui corrisponde una concentrazione plasmatica di Na⁺ inferiore a 135 mEq/L. Nella SIADH, la sintesi o la secrezione incontrollata di ADH determina il riassorbimento di H₂O con conseguenti emodiluizione e aumento dell'H₂O corporea totale (3, 6-9). Ovviamente l'introduzione di H₂O è un passaggio fondamentale per lo sviluppo di iponatriemia in corso di SIADH, così come la restrizione idrica è in grado di ostacolare la riduzione della sodiemia. L'abitudine alla somministrazione parenterale di fluidi iso/ipotonici in corso di ricovero o durante l'assistenza domiciliare è verosimilmente causa di un certo numero di casi di iponatrie-

TABELLA I - CALCOLO DELLA CLEARANCE DELL'H₂O LIBERA (C_{H₂O})

$$V \text{ (flusso urinario, vol/min)} = C_{\text{osm}} + C_{\text{H}_2\text{O}}$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - C_{\text{osm}} \quad C = \frac{U \times V}{P}$$

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}} \times V}{P_{\text{osm}}}$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = \frac{V - (U_{\text{osm}} \times V)}{P_{\text{osm}}}$$

Per esempio, con un flusso urinario di 4 mL/min, $C_{\text{H}_2\text{O}} = \frac{4 - (140 \times 4)}{280} = 2 \text{ mL/min}$

$C_{\text{H}_2\text{O}} = 0$ urine isotoniche vs plasma (280 mOsm/L)
 >0 urine diluite
 <0 urine concentrate (ADH)

Legenda:

V = flusso urinario/min è la somma delle clearance dei vari osmoliti (C_{osm}, urea, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, urati, fosfati, solfiti ecc.) e dell'H₂O libera (C_{H₂O})

U = urine, P = plasma

nia in pazienti con aumentata attività basale di ADH, per qualsiasi ragione (4).

Lo scenario attuale è quello del riscontro nel 15-20% dei pazienti ospedalizzati di una lieve iponatriemia acquisita (Na⁺ 130-134 mEq/L); l'1-7% di questi pazienti presenta invece un'iposodiemia moderata-grave (Na⁺ <130 mEq/L), nella maggior parte dei casi associata a SIADH.

FISIOLOGIA DEL SISTEMA ADH/AVP

L'escrezione e il riassorbimento di H₂O avvengono passivamente, mediante la permeazione di un'acquaporina-1 costitutiva (AQP-1) nel tubulo prossimale e nel tratto discendente dell'ansa di Henle (Pf 3x10⁹ molecole di H₂O/subunità/sec), seguendo il gradiente osmotico generato dal riassorbimento di NaCl, mantenendo così costante il volume extracellulare. Il rene contribuisce al controllo dell'osmolalità plasmatica attraverso l'escrezione o il riassorbimento di H₂O libera. Questa funzione è mediata dall'ADH nel tubulo distale. In sua presenza, l'H₂O viene riassorbita e viene prodotta urina ipertonica, mentre, in sua assenza, viene eliminata con formazione di urine

ipotoniche e, quindi, di H₂O libera (10, 11) (Tab. I).

L'osmolalità urinaria rappresenta grossolanamente la capacità del rene di produrre urine concentrate o diluite, sebbene non rappresenti una stima accurata della clearance dell'H₂O, che può, piuttosto, essere calcolata con la formula riportata nella Tabella I. L'escrezione di una grande quantità di urina diluita è considerata appropriata se segue un carico di H₂O, mentre è inappropriata se è causata da un deficit di ADH (diabete insipido) o da insensibilità recettoriale all'ormone (diabete nefrogenico). In entrambi i casi la perdita di H₂O libera porta all'aumento dell'osmolalità plasmatica qualora le perdite non vengano adeguatamente rimpiazzate.

ADH/AVP è un polipeptide ciclico costituito da 9 aminoacidi (Cis-Tir-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly) con un ponte disolfuro tra i residui di cisteina e un peso molecolare di 10 KDa, sintetizzato a partire da un pre-pro-ormone di 164 aa dai neuroni del nucleo magnicellulare dell'ipotalamo anteriore. Il pre-pro-ADH viene successivamente scomposto in 3 peptidi (neurofisina II, un glicopeptide e un peptide segnale). Tre geni di 15 Kb presenti sul cromosoma 20 codificano per questa proteina. L'esone 1 codifica per la sequenza dell'ADH, il peptide segnale e un sito di clivaggio (Gly-Lys-Arg). L'esone 2 codifica per la neurofisina II, mentre l'esone 3 codifica per un glicopeptide legato alla neurofisina con un residuo Arg (12, 13).

I granuli di secrezione sono poi trasferiti attraverso i nuclei supraottico e paraventricolare nel lobo ipofisario posteriore. Una frazione dei granuli entra direttamente nel liquor e/o nei capillari portali. Questo fenomeno spiega perché le lesioni dell'ipofisi posteriore o del tratto ipofisario supraottico non comportino sempre un diabete insipido centrale completo (DI). La rapida secrezione dei granuli in corso di ischemia o necrosi in questa regione (stroke, tumori, traumi) spiega la transitoria SIADH che si può osservare alcuni giorni prima dello sviluppo di DI nei pazienti con grave danno ipotalamo-ipofisario.

Il ruolo principale dell'ADH è il controllo dell'omeostasi dei liquidi corporei, attraverso un meccanismo di neurosecrezione accoppiato al controllo centrale dello stimolo della sete.

L'ADH viene metabolizzato rapidamente dal fegato e dal rene mediante il distacco del residuo terminale glicinico e la vita media è di 15-20 minuti. I livelli plasmatici sono compresi tra 1.5 e 6 ng/L, con un picco nelle prime ore del mattino e un decremento successivo stabile, in funzione dell'introito idrico con i liquidi e il cibo. Circa 25-90 ng di ADH sono eliminati con le urine nelle 24 ore.

Sono note due classi di recettori per l'ADH de-

nominate V1 e V2. Al primo gruppo appartengono dei recettori ad alta affinità, ubiquitari, con un effetto vasocostrittore accoppiato alla trasduzione del segnale mediante inositolo-trifosfato (IP3), a sua volta responsabile di un incremento del calcio ionizzato citosolico ($[Ca^{2+}]_i$). Il rilascio contemporaneo di diacilglicerolo (DAG) associato all'aumento del ($[Ca^{2+}]_i$) attiva una protein chinasi C (PKC) a fosforilare substrati specifici a livello epatico, delle cellule muscolari lisce (comprese le cellule mesangiali), dell'utero e del tratto genitale maschile (cellule di Leydig), linfociti, piastrine e neuroni corticali. Nell'ipofisi è stato descritto un sottotipo V1b con affinità inferiore per l'antagonista selettivo (13-15).

I recettori V2, espressi selettivamente nelle cellule tubulari del nefrone distale (dotti collettori, impermeabili all' H_2O), utilizzano la via di trasduzione del segnale accoppiata all'adenil-ciclastasi III e VI attraverso una proteina Gs eterotrimerica. Questi recettori sono organizzati in 7 domini centrali transmembrana, una terminazione $COOH^-$ intracitoplasmica e una terminazione NH^2 all'esterno della membrana cellulare.

Il legame al recettore V2 induce la formazione intracellulare di cAMP che, a sua volta, attiva una protein chinasi A (PKA). Un'acquaporina-2 (AQP-2) inducibile è traslocata dal citoplasma alla superficie luminale delle cellule epiteliali per esocitosi dopo fosforilazione da parte della PKA. L'esposizione del canale tetramerico sulla membrana citoplasmatica consente il passaggio nel cytosol iperosmotico di H_2O dalla pre-urina (16-21). Sembra che AQP-2 sia "up-regolata" a livello trascrizionale in corso di prolungata iperosmolarità e antidiuresi. Le AQP-3 e -4 costitutive, localizzate sulla superficie basolaterale delle cellule, consentono a loro volta il passaggio di H_2O dalla cellula verso l'interstizio midollare iperosmotico. A seguito della clearance dell'ADH dal recettore, AQP-2 è rapidamente internalizzata e riciclata nel cytosol, rendendo così il dotto collettore nuovamente impermeabile all' H_2O (10, 20-22).

La neurosecrezione di ADH è controllata dagli osmocettori ipotalamici, il cui compito è quello di mantenere l'osmolalità plasmatica in un range ristretto di 290 ± 5 mOsm/Kg (11, 23, 24). Il cosiddetto "reset osmostat" è una variante della SIADH, nella quale gli osmocettori leggono come "normali" valori di osmolalità di 260-270 mOsm/Kg, con il risultato di un'iponatriemia "benigna" caratterizzata da una conservata capacità di eliminare un carico idrico (al contrario della classica SIADH) (24-26).

Un ulteriore sistema di controllo dell'osmolalità risiede nell'atrio sinistro e nei barocettori aortici e carotidei. Altri neurotrasmettitori e neuropeptidi hanno un effetto diretto sull'ipotalamo: acetilcolina,

angiotensina II e istamina sono attivatori, mentre norepinefrina, dopamina e prostaglandine sono sia attivatori che inibitori e l'acido γ -aminobutirrico è un inibitore puro (27).

TEST DI VERIFICA

1) Quali classi di recettori mediano gli effetti antidiuretici della vasopressina?

- V1
- V2
- V1 + V2
- AQP-2
- Tutti i precedenti.

2) ADH/AVP è un polipeptide

- Decapeptide
- Ciclico a 9 aa
- Lineare a 164 aa
- Eterodimero $\alpha\beta$
- Glicopeptide omotetramero.

3) Sono implicati nel controllo dell'osmolalità plasmatica:

- Osmocettori ipotalamici
- Nuclei sopraottico e paraventricolare
- Barocettori aortici/carotidei
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

PATOGENESI DELLA SIADH

Nei pazienti con SIADH sono possibili 4 meccanismi di secrezione del polipeptide (3) (Tab. II). Nel tipo A (40-70% dei casi), tipico delle forme paraneoplastiche, si osserva una secrezione *random*. Il tipo B (20-40% dei casi) è il classico quadro del "reset osmostat", in cui sono percepiti come normali valori di sodiemia di 125-130 mEq/L (26). Al di sopra di questo valore avviene la secrezione di ADH che impedisce il raggiungimento di livelli fisiologici di 140-145 mEq/L. Nei pazienti con "reset osmostat" è conservata la capacità di eliminare a 4 ore l'80% di un carico idrico. Questa sindrome, che si manifesta generalmente in pazienti anziani, è spesso associata, con un meccanismo ancora non chiarito, a terapie farmacologiche, degenerazione del SNC e infezioni croniche (24-26).

Nella rara forma C, l'ADH non è inibito da un carico idrico per os o e.v. e l'ipersecrezione modesta è verosimilmente sostenuta da una disfunzione ipotalamica lieve. La forma D, molto rara, è caratterizzata da livelli di ADH di norma soppressi (3). È stata associata di recente alla presenza di mutazioni "gain-of-function"

TABELLA II - FISIOPATOLOGIA E PRINCIPALI FORME DI SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH

- Tipo A (40-70%): secrezione *random* di ADH, indipendente dall'osmolalità plasmatica
- Tipo B (20-40%): "reset osmostat", neurosecrezione di ADH guidata da livelli plasmatici di Na⁺ di 125-130 mEq/L percepiti come normali
- Tipo C (10%): ADH non soppresso da un carico orale o e.v. di H₂O
- Tipo D (<5%): normale secrezione di ADH ma a soglia recettoriale più bassa

del recettore V2 e ciò ha portato alla proposta di rinominare la SIADH come "sindrome da inappropriata anti-diuresi" (SIAD) (28, 29).

Alle quattro forme descritte non corrispondono esattamente le cause note di SIADH riportate nella Tabella III.

Alterazioni neuropsichiche possono stimolare più o meno direttamente i neuroni corticali che a loro volta attivano l'ipotalamo (30-33). La polidipsia psicogena (introito idrico incontrollato) può contribuire al quadro clinico della SIADH o mimarlo con iponatriemia "diluizionale", in particolare se presente insufficienza renale. Molti farmaci possono influenzare il rilascio di ADH o il trasporto tubulare di H₂O, mediante azione centrale o periferica. Per esempio, la ciclofosfamide può agire sia a livello dei nuclei ipotalamici responsabili della produzione di ADH sia a livello delle cellule tumorali sede della produzione paraneoplastica dell'ormone (34-37). Inoltre, la ciclofosfamide agisce anche a livello periferico sull'epitelio tubulare, potenziando il trasporto di H₂O ADH-indotto (34, 35). Aggrava il quadro clinico il fatto che, in rapporto alla tossicità uroteliale della ciclofosfamide (cistite emorragica), la somministrazione del farmaco è solitamente associata a un carico idrico orale, che peggiora l'iponatriemia (34-37).

Una causa molto frequente di SIADH è quella associata a farmaci antidepressivi, la cui diffusione è in aumento soprattutto nella popolazione anziana, in particolare agli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina; nei pazienti trattati si può osservare una SIADH fin nel 32% dei casi (38, 39) (Tab. III). Circa il 12% dei pazienti trattati in regime di ricovero sviluppa SIADH, in particolare se vi è la contemporanea assunzione di neurolettici, antidepressivi, diuretici o fluido-terapia (40).

L'ipoglicemizzante orale clorpropamide è associato a una riduzione della sodiemia del 4-6% circa, in particolare se associato a terapia diuretica con tiazidici. Il meccanismo fisiopatologico potrebbe essere la sen-

TABELLA III - MAGGIORI CAUSE NOTE DI SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH**Aumentata secrezione ipotalamica/ipofisaria di ADH**

Disordini neurologici/neuropsichici

- Infezioni (meningiti, encefaliti, sarcoidosi, ascessi, infezioni erpetiche, HIV)
- Cause vascolari (trombosi, emorragia subaracnoidea/subdurale, arterite temporale)
- Psicosi
- Cause post-chirurgiche
- Sindrome di Guillain-Barrè

Farmaci

- Antidepressivi (carbamazepina, antidepressivi triciclici, fenotiazine, aloperidolo, inibitori dell'*uptake* della serotonina ecc.)
- MDMA/*ecstasy*
- Ciclofosfamide
- Clorpropamide
- Farmaci antinfiammatori non steroidei

Disordini polmonari

- Tuberculosis, polmoniti virali/batteriche, asma, atelettasia, pneumotorace, HIV

Produzione ectopica

Neoplasie

- Microcitoma polmonare
- Tumori nasofaringei
- Tumori gastrointestinali/pancreatici
- Tumori del tratto genitourinario
- Mesotelioma
- Linfomi, sarcomi

Amplificazione degli effetti dell'ADH a livello recettoriale

Farmaci: ciclofosfamide, clorpropamide

Rilascio di peptidi antidiuretici non ADH

Prolattinoma, macroglobulinemia di Waldenström

sibilizzazione del recettore con un quadro di SIADH di tipo D (41-44).

I FANS potenziano l'ADH bloccando la sintesi prostaglandinica, che antagonizza fisiologicamente l'adenilato ciclasi a livello dell'epitelio del dotto collettore (45). La ritenzione idrica e/o l'edema non sono infrequenti nei pazienti che assumono questi farmaci.

Le malattie polmonari sono spesso associate a disor-

dini dell'ADH. La tubercolosi, le polmoniti batteriche o virali, l'asma e lo pneumotorace sono tutti coinvolti nell'aumento dei livelli di ADH con meccanismo ancora non completamente chiarito; si ipotizza un coinvolgimento dei recettori di volume associato al ridotto ritorno venoso (46-48). Inoltre, il microcitoma e le altre forme neoplastiche polmonari sono spesso causa di SIADH paraneoplastica per sintesi "ectopica" dell'ormone o del suo *carrier* (neurofisina) (49-55) (Tab. III).

PRESENTAZIONE CLINICA DELLA SIADH

Manifestazioni cliniche

La funzione renale e il volume circolante sono tipicamente normali, con una diuresi solo moderatamente ridotta (Tab. IV). L'oliguria è rara e i livelli plasmatici di creatinina e urea sono generalmente bassi, non solo per la diluizione ma anche per l'aumento della frazione di escrezione. L'espansione di volume può essere responsabile del ridotto riassorbimento di urea e lo stesso fenomeno probabilmente si verifica anche per il riassorbimento degli urati (vedi oltre). L'equilibrio acido-base e l'escrezione di K^+ sono normali, come risultato dell'ingresso di H^+ nelle cellule, a compensare la riduzione diluizionale di HCO_3^- per aumento dell' H_2O totale corporea; l'ipokaliemia è contrastata dalla fuoriuscita di K^+ dalle cellule. Una manifestazione tipica della SIADH è l'ipouricemia, associata alla condizione diluizionale con aumento dell'escrezione frazionale (EF) degli urati. Sembra siano coinvolti entrambi i meccanismi di riassorbimento, cosiddetti pre- e post-secretorio. Questo quadro è comune ad altre condizioni di espansione di volume, come la gravidanza, la nutrizione parenterale e il carico idrico (ipotonico) (56-58). Come è noto, infatti, i livelli circolanti di acido urico sono un utile indicatore dello stato di volume.

La maggior parte dei pazienti con "reset osmostat" o SIADH non hanno chiare manifestazioni neurologiche, se lo sviluppo dell'iponatriemia si è instaurato lentamente. Questo consente la progressiva fuoriuscita di osmoliti dai neuroni del SNC, limitando così l'ingresso di H_2O e quindi la formazione di edema intracellulare ovvero di edema cerebrale. Dato che il Na^+ ha una bassa concentrazione intracellulare, gli altri osmoliti fuoriescono dai neuroni: K^+ , Cl^- , taurina, inositolo, urea e glutammato (59-62). Tuttavia, un esame neurologico approfondito può evidenziare anche i lievi e inapparenti deficit delle funzioni cerebrali nell'iponatriemia subclinica o cronica.

I pazienti che hanno un improvviso calo della concentrazione plasmatica di Na^+ sviluppano invece gravi manifestazioni neurologiche, come confusione, irritabilità e letargia, che possono aggravarsi fino al coma

TABELLA IV - CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH "CLASSICA"

Caratteristiche diagnostiche essenziali

Osmolalità plasmatica ridotta (<275 mOsm/Kg)
 Osmolalità urinaria >100 mOsm/Kg durante ipotonicità
 Sodiuria >30 mmol/L con un *intake* dietetico *standard* di Na^+
 Funzioni renale, surrenalica e tiroidea nella norma
 No recente uso di farmaci diuretici

Caratteristiche diagnostiche di supporto

Livelli plasmatici di acido urico <4 mg/dL (<0.24 mmol/L)
 Livelli di BUN <10 mg/dL (<3.6 mmol/L)
 Escrezione frazionale di Na^+ (EF_{Na}) >1%; EF_{urea} >55%
 Fallimento nel migliorare l'iponatriemia dopo infusione di soluzione fisiologica 0.9%
 Miglioramento dell'iponatriemia con la restrizione di fluidi

(59, 63-67). All'estremo opposto, un rapido incremento della sodiemia durante la terapia (>10 mEq/L/24 h) può comportare un peggioramento del danno neurologico fino alla temuta complicanza iatrogena della mielinolisi pontina (59, 63-67).

Per identificare i pazienti con SIADH di tipo B ("reset osmostat"), si esegue un bilancio idrico dopo carico orale di H_2O (10-15 mL/Kg di peso corporeo). Un soggetto normale o con "reset osmostat" generalmente risponde con una diuresi acquosa e con l'eliminazione in quattro ore dell'80% del carico somministrato. Al contrario, i pazienti con altre forme di SIADH trattengono la maggior parte del carico idrico, con un aumento di peso (circa 1 Kg) e con l'aggravamento dell'iponatriemia.

In alcuni casi, è necessario un test con infusione di soluzione salina per distinguere i pazienti Na^+ -depleti dalla SIADH. I primi presentano un aumento della sodiemia dopo l'infusione di 2000 mL di soluzione salina isotonica in 24 ore, con minimi effetti sull'escrezione frazionale di Na^+ (EF_{Na}). Al contrario, nei pazienti con SIADH, un rapido aumento dell' EF_{Na} previene o aggrava l'iponatriemia, con il meccanismo discusso precedentemente nel contesto del "reset osmostat" (68).

Pseudoiponatriemia

Nella diagnosi differenziale dell'iponatriemia si deve innanzitutto escludere una cosiddetta "pseudoiponatriemia", artefatto di laboratorio legato alla riduzione

dello spazio dell'H₂O per iperlipemia o iperprotide-
mia (p. es., la presenza di una paraproteina) (69-71).
In questi casi, la misura diretta della concentrazione di
Na⁺ con elettrodi sensibili al Na⁺ evita l'artefatto della
metodica con fotometro a fiamma. La reale sodiemia
può essere in ogni caso stimata con le seguenti formule:

$$\text{Na}^+ \text{ attuale} = \text{Na}^+ \text{ misurato} \times 93 / \% \text{ H}_2\text{O} \text{ plasmatica}$$

$$\% \text{ H}_2\text{O} \text{ plasmatica} = 99 - 1.03 (\text{lipidi plasmatici, g/L}) - 0.73 (\text{proteine plasmatiche, g/dL})$$

Al contrario, nel diabete mellito scompensato l'iper-
glicemia comporta osmoticamente la fuoriuscita di
H₂O dalle cellule con diluizione del Na⁺ proporziona-
le all'entità dell'iperglicemia (68, 72, 73).

Il calcolo della "vera" sodiemia in questo caso è:

$$[0.016 (\text{glicemia}-100)] + \text{Na}^+ \text{ misurato}$$

TEST DI VERIFICA

4) Quale di queste sottoclassi di SIADH non è ca- ratterizzata da iponatriemia?

- Tipo A, secrezione *random*
- Tipo B, "reset osmostat"
- Tipo D, ADH soppresso, mutazione "gain-of-
function" recettore V2
- Nessuna
- Tutte.

5) Quale dei seguenti farmaci è associato a SIADH iatrogena?

- Ciclofosfamide
- Litio
- Demeclociclina
- Triamterene
- Terbutalina.

6) Nella SIADH, quale dei seguenti parametri è rilevante per la diagnosi clinica?

- Fosforemia
- Azotemia (BUN)
- Uricemia
- Cloremia
- Bicarbonatemia.

Iponatriemia euvolemica/ipervolemica

I pazienti con SIADH presentano tipicamente un'i-
ponatriemia ipotonica (osmolalità plasmatica <280
mOsm/Kg). Il quadro clinico dell'iponatriemia com-
prende tanto i pazienti ipovolemici (con ipotensione,
tachicardia, deplezione del Na⁺ corporeo maggiore

della deplezione di H₂O corporea totale) quanto quel-
li eu- o ipervolemici (60, 68, 74).

Nell'ultimo caso è presente un'espansione di volu-
me con edema e aumento dell'H₂O corporea totale
che prevale sull'aumento del Na⁺ corporeo totale (61,
62). Un riscontro costante nella SIADH è l'assenza di
edema, probabilmente legata all'aumento di peptidi
natriuretici di origine encefalica, che aumentano l'e-
screzione renale di Na⁺ (75). L'osmolalità urinaria è
generalmente >100 mOsm/Kg, spesso assolutamen-
te normale, così come la sodiuria è in equilibrio con
le entrate giornaliere. Ciò appare inappropriato in
rapporto ai bassi livelli di Na⁺ plasmatico, per cui
la sodiuria dovrebbe ridursi per riportare a valori
normali la sodiemia. È questo il caso delle iponatri-
emie ipovolemiche: il rene risparmia Na⁺ mediante
riassorbimento, come nell'insufficienza renale acuta
pre-renale (Na⁺ <20 mEq/L). Una sodiuria persisten-
te elevata dovrebbe porre in diagnosi differen-
ziale le sindromi di Na⁺-dispersione, nel corso delle
quali si osservano di solito anche ipotensione arterio-
sa e i segni della deplezione di volume. Le nefropatie
Na⁺-dispendenti sono rappresentate da pielonefriti,
nefriti tubulo-interstiziali e dal complesso nefronoftisi
giovane/malattia cistica midollare (76).

TRATTAMENTO DELLA SIADH

L'iponatriemia rappresenta un'alterazione biochimica
che necessita di un'attenta valutazione da parte del
clinico. Le strategie terapeutiche dovrebbero provve-
dere alla rimozione della causa, ove possibile, insieme
alla correzione dello squilibrio elettrolitico.

I primi aspetti da considerare nella gestione dei pa-
zienti con iponatriemia euvolemica sono rappresentati
dall'identificazione e dal trattamento della causa.

Il fattore che influenza maggiormente la strategia
terapeutica è la presenza di manifestazioni neurologi-
che: i sintomi sono correlati, infatti, alla gravità e alla
velocità di declino della concentrazione plasmatica
di Na⁺ (77). I pazienti con una grave e acuta (entro
48 ore) iponatriemia (Na⁺ <120 mEq/L) sono general-
mente sintomatici e necessitano di uno stretto monito-
raggio, a causa del rischio di complicanze neurologi-
che quali convulsioni, coma ed erniazione cerebrale.
In questi casi l'iponatriemia dovrebbe essere corretta
in un intervallo ragionevolmente breve. Al contrario, i
pazienti con iponatriemia cronica (esordio >48 ore)
hanno generalmente manifestazioni neurologiche mi-
nori ed è possibile trovare pazienti con alterazioni
di lunga durata completamente asintomatici, anche
in presenza di valori di Na⁺ plasmatici molto bassi.
In ogni caso, in considerazione delle conseguenze
negative che anche una lieve e cronica iponatriemia

può determinare nello stato di salute, la distinzione tra iposodiemie sintomatiche e asintomatiche deve essere intesa solo come di ausilio per definire le modalità e i tempi più adeguati della terapia.

Iponatriemia asintomatica

La restrizione idrica è considerata l'approccio di prima scelta nei pazienti asintomatici, con iniziale riduzione dell'introito idrico a 800-1200 mL/24 ore (78).

In particolare nei pazienti ospedalizzati, l'introito idrico nei giorni successivi dovrebbe essere fissato a 500 mL/die in meno rispetto al volume urinario del giorno precedente (79). In considerazione del fatto che i pazienti con SIADH hanno un deficit di Na⁺ corporeo totale, può essere considerato un aumento dell'introito di NaCl, se non controindicato per altri motivi (80). Questo approccio porta a una progressiva riduzione dell'H₂O corporea totale con aumento graduale dei valori plasmatici di Na⁺. Tuttavia bisogna ricordare che nei pazienti con SIADH la sete è inappropriatamente normale, a causa della ridotta soglia osmotica per la sete (81) e quindi la restrizione idrica può essere difficile da proseguire nel lungo termine. A causa della difficoltà a mantenere la restrizione idrica, sono stati considerati altri approcci farmacologici.

L'uso di farmaci che riducono l'azione renale dell'AVP, anche se non approvati per la correzione dell'iponatriemia, potrebbe essere di aiuto nella gestione dell'iponatriemia eu- o ipervolemica. Tra questi, sono stati studiati la demeclociclina (derivato delle tetracicline) e il litio, che causano entrambi un DI neurogenico (la prima con meccanismo d'azione sconosciuto e il secondo sopprimendo l'espressione di AQP-2), e infine l'urea e la fenitoina; a causa degli effetti collaterali e delle risposte imprevedibili, non vengono tuttavia considerati nella pratica clinica (82-90).

Iponatriemia sintomatica

Nei pazienti con iponatriemia euolemica sintomatica si dovrebbe considerare come terapia di prima linea l'infusione di soluzione salina ipertonica (3% NaCl). In questi pazienti l'uso di soluzione salina isotonica dovrebbe essere evitato perché può peggiorare l'ipo-osmolalità. Infatti nella SIADH è compromessa solo la regolazione dell'H₂O, mentre è conservata quella del Na⁺. Per questo motivo, per evitare un'ulteriore diluizione dei livelli plasmatici di Na⁺, l'osmolalità dell'infusione somministrata deve superare l'osmolalità delle urine (91). La soluzione salina ipertonica è generalmente associata alla furosemide e.v., allo scopo di limitare l'espansione iatrogena del volume extracellulare e di promuovere l'escrezione di H₂O, causata dalla natriuresi in bilancio con il carico endovenoso di Na⁺.

Come esempio, consideriamo che 1000 mL di soluzione salina 3% contengono circa 1026 mEq (o mOsm/Kg) di NaCl. Se l'osmolalità urinaria è fissata dal rene a 500 mOsm/Kg, la quantità netta di H₂O necessaria per eliminare il carico di NaCl sarà di circa 2000 mL, ottenendo così il bilancio idrico negativo desiderato. In altre parole, la diuresi indotta dalla furosemide è equivalente alla somministrazione di soluzione salina 1.5X isotonica, favorendo così la correzione dell'iponatriemia. Ciò è particolarmente importante nei pazienti ipervolemici, nei quali la somministrazione di un diuretico dell'ansa dovrebbe precedere la somministrazione della soluzione salina ipertonica (80). Un punto fondamentale è la velocità di correzione dell'iponatriemia ipotonica, associata alla possibilità che un incremento eccessivo della concentrazione di Na⁺ (>12 mEq/die) esponga il paziente al rischio di sviluppare disidratazione cellulare con sequele neurologiche fino allo sviluppo della mielinolisi pontina centrale (CPM), condizione che può risultare letale. Pertanto è stato suggerito di limitare la velocità di correzione a <10-12 mEq nelle prime 24 ore o a <18 mEq in 48 ore (92). Tuttavia, in considerazione dello sviluppo di CPM anche dopo l'incremento di 9 mEq/die, sembra più sicura una velocità di correzione che non superi gli 8 mEq/die. I fattori predisponenti nello sviluppare CPM sono iponatriemia grave (<105 mEq/L), alcolismo cronico, malattia epatica (epatite o cirrosi), malnutrizione, terapia con tiazidici e ipokaliemia (93). Nella pratica clinica una velocità di correzione iniziale di 0.5-1 mEq/L è generalmente raccomandata nei pazienti con iponatriemia cronica sintomatica (3). Al contrario, nei pazienti con iponatriemia acuta sintomatica, ad alto rischio di edema cerebrale, erniazione cerebrale e morte, la concentrazione sierica di Na⁺ dovrebbe essere aumentata di 1-2 mEq/h, fino alla scomparsa delle manifestazioni potenzialmente fatali (9). Durante l'infusione di soluzione salina ipertonica i parametri vitali del paziente e la sodiemia devono essere attentamente monitorati (massimo ogni 4 ore, meglio se ogni 2 ore). L'infusione dovrebbe essere arrestata nel momento in cui il paziente diviene asintomatico, quando è stata raggiunta una sodiemia sicura (>120 mEq/L) o quando l'entità della correzione ha raggiunto i 18 mEq/L (80). Una formula per calcolare la velocità di infusione della soluzione ipertonica è riportata nella Tabella V.

Nuove prospettive terapeutiche: i vaptani

Gli antagonisti del recettore V2, noti come vaptani, rappresentano una nuova e promettente alternativa per il trattamento dell'iponatriemia eu- e ipervolemica. Sono stati chiamati acquaretici per distinguerli dai diuretici, poiché promuovono l'escrezione di H₂O libera

TABELLA V - FORMULA PER IL CALCOLO DELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE DI SOLUZIONE SALINA
$${}^1\text{Variaz. Na}^+ \text{ sierico} = \frac{{}^2\text{Na}^+ \text{ infuso} - {}^3\text{Na}^+ \text{ sierico}}{4\text{H}_2\text{O corporea totale} + 1}$$

$${}^1\text{Variaz. Na}^+ \text{ sierico dopo un litro di infusione}$$

$${}^2\text{Na}^+ \text{ infuso} = \begin{cases} 513 \text{ mmol/L se soluz. salina ipertonica (3\% NaCl)} \\ 154 \text{ mmol/L se soluz. salina isotonica (0.9\% NaCl)} \end{cases}$$

$${}^3\text{Na}^+ \text{ sierico} = \text{concentrazione sierica di Na}^+ \text{ del paziente}$$

$${}^4\text{H}_2\text{O corporea totale: calcolata come frazione del peso corporeo (la frazione è 0.6 e 0.5 in donne e uomini non anziani, rispettivamente e 0.5 e 0.45 in donne e uomini anziani, rispettivamente)}$$

da soluti a livello renale. Antagonizzando il legame dell'ADH ai recettori V2, i vaptani bloccano l'attivazione del segnale intracellulare che porta alla traslocazione di AQP-2 dalle vescicole citoplasmatiche alla membrana plasmatica, un passaggio obbligato per il movimento transepiteliale dell'H₂O. Una rappresentazione schematica del meccanismo d'azione dei vaptani è mostrato nella Figura 1.

Circa il 3% delle AQP-2 presenti nelle cellule dei dotti collettori è escreto con le urine. In questo modo l'effetto acquaretico dei vaptani può essere misurato dalla determinazione dell'escrezione di AQP-2 (94). Questa nuova classe di farmaci comprende gli antagonisti selettivi del recettore V2 (tolvaptan, lixivaptan e satavaptan) e gli antagonisti del recettore V1a/V2 (conivaptan). A causa dell'antagonismo recettoriale con V1a, il conivaptan è stato considerato particolarmente idoneo per i pazienti con scompenso cardiaco congestizio, che possono beneficiare dell'aumento della gittata cardiaca e della riduzione delle resistenze vascolari indotta dal blocco del recettore V1a, che causa vasodilatazione. L'antagonismo V1a è in grado inoltre di prevenire la vasocostrizione arteriosa coronarica ADH-indotta e lo stimolo al rimodellamento miocardico diretto (95-97).

Il lixivaptan è un antagonista selettivo del recettore V2, in formulazione orale. L'efficacia del farmaco è stata verificata in studi che comprendevano pazienti con SIADH, cirrosi epatica e scompenso cardiaco congestizio. Gli studi nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio hanno mostrato come il lixivaptan possa rappresentare una terapia efficace per il trattamento dell'iponatriemia diluizionale sviluppata da questi pazienti (98-101).

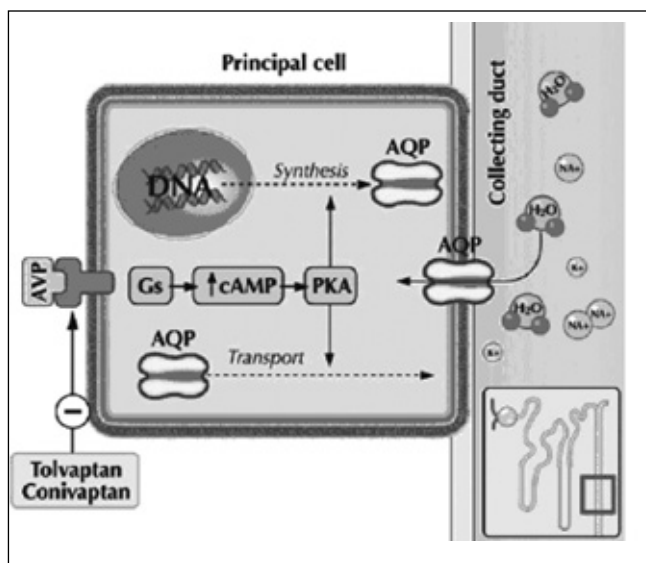


Fig. 1 - Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione dei vaptani.

Tolvaptan

Il tolvaptan è un antagonista selettivo del recettore V2, attivo per via orale, che si è dimostrato più efficace della restrizione idrica nella correzione dell'iponatriemia eu- o ipervolemica (102-105). Inoltre, il tolvaptan determina un'acquaresi maggiore rispetto alla furosemide e all'idroclorotiazide, senza interferire con l'escrezione tubulare di Na⁺ e K⁺ (106). Il ruolo del tolvaptan nei pazienti con iponatriemia eu- e ipervolemica lieve (130-134 mEq/L) e moderata (121-129 mEq/L) è stato studiato in due trial di fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo: *Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 1* e *2* (SALT-1 e SALT-2) (103, 107). I pazienti sono stati randomizzati al placebo (n = 223) o al tolvaptan (n = 225). La dose è stata aggiustata da 15 a 60 mg/die sulla base della concentrazione sierica di Na⁺. I due endpoint primari degli studi sono stati rappresentati dalle modificazioni nella media giornaliera dell'area sotto la curva della sodiemia dall'inizio fino al quarto e dall'inizio fino al trentesimo giorno di trattamento. L'aumento della sodiemia è stato superiore nei pazienti trattati con tolvaptan sia dopo 4 giorni (SALT-1) sia dopo 30 giorni (SALT-2). L'iponatriemia si ripresentava nella settimana successiva alla sospensione della somministrazione del tolvaptan. Solo in 4 dei 223 pazienti che hanno ricevuto il tolvaptan, la velocità di correzione nelle prime 24 ore ha superato i 0.5 mEq/h e in 4 casi i valori di sodiemia hanno superato i 146 mEq/L. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati la sete, la secchezza delle fauci e l'incremento della diuresi, in accordo con il meccanismo d'azione

del farmaco. Un altro *trial* di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con *placebo* (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan*, EVEREST), comprendeva 4133 pazienti ospedalizzati con scompenso cardiaco in centri sudamericani ed europei (108). Il tempo minimo di trattamento era di 60 giorni e i due endpoint primari erano morte per tutte le cause e morte per cause cardiovascolari oppure ospedalizzazione per scompenso cardiaco, mentre gli endpoint secondari comprendevano modificazioni cliniche come edema, dispnea e aumento di peso. Dopo un *follow-up* medio di circa 10 mesi non ci sono state significative differenze tra i pazienti che hanno ricevuto tolvaptan (30 mg/die) o *placebo*, per quanto riguarda gli endpoint primari. Comunque, subito dopo l'inizio del trattamento il tolvaptan ha significativamente migliorato l'edema e la dispnea e ridotto l'aumento di peso. Inoltre, nei pazienti con iponatremia, la concentrazione sierica del Na⁺ è significativamente aumentata. La sicurezza e l'efficacia dell'uso del tolvaptan nell'iponatremia cronica sono state valutate in un *trial* multicentrico, estensione di SALT-1 e SALT-2 (SALTWATER) (109). Un totale di 111 pazienti ha ricevuto il tolvaptan per un periodo medio di 701 giorni. I livelli sierici di Na⁺ sono aumentati da 130 mEq/L a valori maggiori di 135 mEq/L durante il *follow-up*. I più frequenti effetti avversi erano sovrapponibili a quelli osservati negli studi SALT-1 e SALT-2: 6 eventi avversi con cessazione della terapia e 5 pazienti con incremento della sodiemia superiore al valore desiderato di 1 mEq/h. In conclusione, lo studio SALTWATER ha fornito l'evidenza che la somministrazione prolungata di tolvaptan mantiene la sua efficacia nel controllo della sodiemia con un profilo di sicurezza soddisfacente. Nel Maggio 2009 il tolvaptan è stato approvato dalla FDA per il trattamento dell'iponatremia associata a scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica e SIADH (110). Nell'Agosto 2009 l'Agenzia Europea del Farmaco ha approvato il tolvaptan come vaptano orale per il trattamento dell'iponatremia secondaria a SIADH. Per la necessità di una fase iniziale di aggiustamento della posologia, associata a un attento monitoraggio della sodiemia e del volume, il trattamento dovrebbe essere iniziato in regime di ricovero (111).

L'efficacia e la sicurezza degli antagonisti del recettore V2 sono state recentemente sottolineate in una review e metanalisi che ha identificato 15 *trial* randomizzati controllati (112). La metanalisi ha mostrato come il trattamento con antagonisti del recettore V2 aumenta la percentuale di normalizzazione della sodiemia rispetto al *placebo* nei pazienti eu- e ipovolemici. Sebbene, inoltre, questa classe di farmaci determini un aumento della percentuale di pazienti con rapida correzione della sodiemia, l'incidenza di ipernatremia rispetto al *placebo* non era significativamente

maggiore e, così come l'incidenza di effetti avversi, non è stato osservato nessun caso di CPM (111-113). Per questo motivo i vaptani possono essere considerati un nuovo strumento per il trattamento dell'iponatremia ipotonica eu- o ipovolemica. Questa nuova modalità di trattamento è molto interessante, anche considerando la lentezza dell'effetto terapeutico della restrizione idrica (2-3 giorni) e come questa sia scarsamente tollerata dai pazienti soprattutto nel lungo periodo (114, 115). I vaptani possono essere efficaci nel trattamento dei sintomi dell'iponatremia moderata (nausea, confusione, disorientamento), mentre nei pazienti che presentano una sintomatologia severa (convulsioni, coma, distress respiratorio) si dovrebbe praticare una terapia con soluzione salina ipertonica. I pazienti trattati con vaptani dovrebbero essere monitorati con attenzione, con controllo della sodiemia ogni 2-4 ore nel primo giorno di trattamento e a intervalli regolari successivamente. Questo è di particolare importanza se consideriamo che gli effetti del farmaco possono variare durante la terapia cronica, per esempio a causa delle fluttuazioni della secrezione di ADH (p. es., SIADH paraneoplastica) o in presenza di interferenze farmacologiche. A questo riguardo è importante ricordare che i vaptani sono substrato e inibitori dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (103, 113, 115). La loro concentrazione può dunque essere aumentata dalla contemporanea somministrazione di potenti inibitori CYP3A4 (antifungini, come chetoconazolo e itraconazolo, antivirali come ritonavir e indinavir, macrolidi); al contrario, gli attivatori del CYP3A4, come barbiturici, fenitoina e carbamazepina, possono ridurre i livelli plasmatici del farmaco. Per questo motivo dovrebbe essere evitato l'uso contemporaneo degli antagonisti del recettore V2 con altri inibitori o attivatori del CYP3A4. Nel caso l'antagonista del recettore V2 sia utilizzato con un attivatore del CYP3A4, si dovrebbe prendere in considerazione l'aumento della dose. Un algoritmo utile al trattamento dell'iponatremia eu- o ipervolemica è riportato nella Figura 2.

CONCLUSIONI

L'iponatremia è un disordine comune nel paziente ospedalizzato, particolarmente nell'anziano, e deve essere considerata con grande attenzione dal clinico. Vi sono sempre maggiori evidenze che l'iponatremia, frequentemente legata a una forma di SIADH, sia gravata da importanti conseguenze cliniche. La disponibilità di una nuova classe di farmaci in grado di promuovere l'escrezione di H₂O libera con notevole flessibilità e margini di sicurezza costituisce un importante progresso nella terapia dei disordini elettrolitici, con implicazioni che si estendono ben oltre i confini

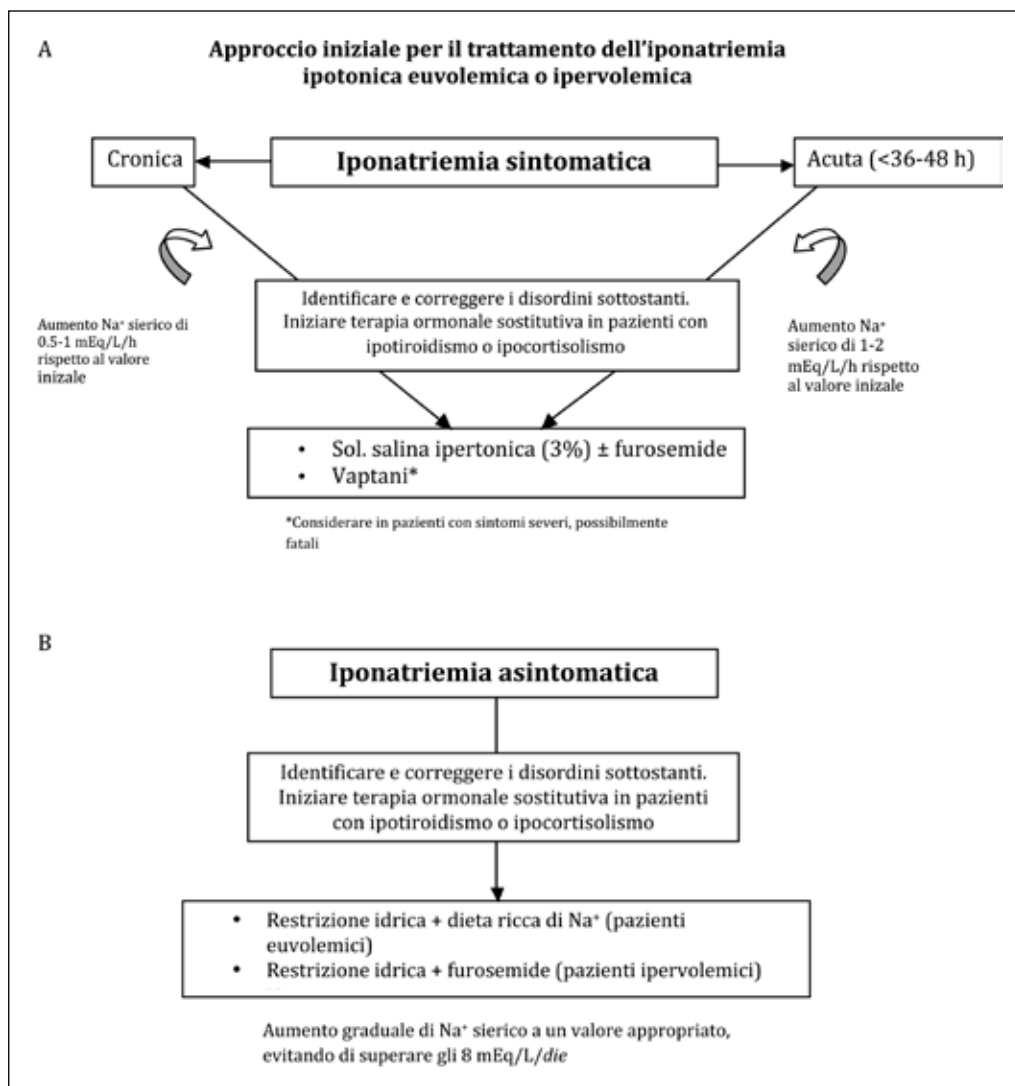


Fig. 2 - Rappresentazione schematica di un algoritmo terapeutico in pazienti con iponatriemia ipotonica, euvolemica o ipervolemica, sintomatica (A) o asintomatica (B).

delle classiche sindromi iponatriemiche (eccesso di diuretici, scompenso cardiaco, cirrosi epatica, sindromi diluzionali nell'insufficienza renale, SIADH) (113). I recenti studi che collegano l'iponatriemia cronica a sindromi neurologiche *borderline* e perfino all'osteoporosi (116) ampliano lo scenario di questo frequente rilievo analitico ben oltre i tradizionali confini del dato di incerto significato clinico e dell'altrettanto empirico trattamento, con esiti quasi sempre di breve durata.

TEST DI VERIFICA

7) Quale dei seguenti approcci alla correzione dell'iponatriemia da SIAD è appropriato?

- Dieta iposodica + diuretico tiazidico
- Carbonato di litio

- Infusione di soluzione salina 0.9%
- Infusione di soluzione salina 3% + furosemide
- Infusione di mannitolo 8.5%.

8) Quali diuretici sono definiti anche "acquaretici"?

- Inibitori anidrasi carbonica
- Risparmiatori di potassio
- Vaptani
- Diuretici dell'ansa
- Tiazidici.

9) Per evitare il rischio di danni neurologici, la velocità di correzione dell'iponatriemia non dovrebbe superare:

- 5 mEq/h
- 8 mEq/h
- 5 mEq/die
- 8 mEq/die
- 15 mEq/die.

RIASSUNTO

La sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH), definita recentemente anche sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD), è spesso una causa misconosciuta di iposodiemia ipotonica, secondaria, per esempio, a una produzione ectopica di ADH (p. es., tumore del polmone) o effetto collaterale di farmaci.

Nella SIADH, l'iponatremia è la manifestazione di un disordine dell'omeostasi renale dell' H_2O , mentre il bilancio del Na^+ è sostanzialmente conservato. Nonostante l'aumento dell' H_2O corporea totale, generalmente si osservano solo modeste alterazioni della diuresi e, se presente, l'edema è di modesta entità. La funzione renale e l'equilibrio acido-base sono generalmente conservati, mentre l'impegno neurologico è variabile da sintomi lievi

a gravi disturbi con rischio di morte.

Saranno presentate le principali cause di SIADH e le sue varianti; attenzione particolare sarà dedicata alle cause iatrogene e all'iponatremia che si osserva durante degenze ospedaliere per altre patologie. Il trattamento della SIADH si basa su restrizione idrica, soluzioni ipertoniche e diuretici dell'ansa o "acquaretici". L'infusione di fluidi isotonici può peggiorare, invece, in maniera marcata l'iponatremia, sottolineando l'importanza di una diagnosi precoce e di un follow-up accurato di questi pazienti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

A. Peri e P. Menè sono consulenti Otsuka Italy s.r.l.

BIBLIOGRAFIA

- O'Donoghue D, Trehan A. SIADH and hyponatremia: foreword. *NDT Plus* 2009; 2 (Suppl. 3): 1-4.
- Hannon M, Thompson C. SIADH: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: S5-12.
- Fall PJ. Hyponatremia and hypernatremia: a systematic approach to causes and their correction. *Postgrad Med* 2000; 107: 75-82.
- Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int* 1986; 29: 1237-47.
- Renneboog B, Mush W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119: 71.e1-8.
- Rabenou RA. Hyponatremia: disorder of water, not salt. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: E67.
- Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Semin Nephrol* 2009; 29: 239-356.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-72.
- Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1493-99.
- Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1820-32.
- Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006; 119: S47-53.
- Caldwell HK, Young WS III. Oxytocin and vasopressin: genetics and behavioral implications. In: Lajtha A, Lim R. (eds.) *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neuroactive Proteins and Peptides* (3rd ed.). Berlin: Springer 2006: 573-607.
- Elphick MR. NG peptides: a novel family of neurophysin-associated neuropeptides. *Gene* 2010; 458: 20-6.
- Peters HP, Robben JH, Deen PM, Wetzels JF. Water in health and disease: new aspects of disturbances in water metabolism. *Neth J Med* 2007; 65: 325-32.
- Maybauer MO, Maubauer DM, Enkhbaatar P, Traber DL. Physiology of vasopressin receptor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 253-63.
- Valenti G, Procino G, Tamma G, Carosino M, Svelto M. Minireview: aquaporin 2 trafficking. *Endocrinology* 2005; 146: 5063-70.
- Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol* 2000; 278: F13-28.
- Nedvetsky PI, Tamma G, Beulshausen S, Valenti G, Rosenthal W, Klusmann E. Regulation of aquaporin-2 trafficking. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 190: 133-57.
- Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol* 2000; 278: F13-28.
- Schrier RW. Aquaporin-related disorders of water homeostasis. *Drug News Perspect* 2007; 20: 447-53.
- Noda Y, Sohara E, Ohta E, Sasaki S. Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 168-78.
- Ohbuchi T, Yokoyama T, Saito T, et al. Brain-derived neurotrophic factor inhibits spontaneous inhibitory postsynaptic currents in the rat supraoptic nucleus. *Brain Res* 2009; 1258: 4-42.
- Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 2006; 119: S36-42.
- Verbalis JG. An experimental model of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the rat. *Am J Physiol* 1984; 247: E540-53.
- Papadimitriou A, Priftis KN. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 265-71.
- Kahn T. Reset osmostat and salt and water retention in the course of severe hyponatremia. *Medicine* 2003; 82: 170-6.
- Gerstberger R, Müller AR, Simon-Oppermann C. Functional hypothalamic angiotensin II and catecholamine receptor systems inside and outside the blood-brain barrier. *Prog Brain Res* 1992; 91: 423-33.
- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *New Engl J Med* 2005; 352: 1884-90.
- Decaux G, Vanderghyest F, Bouko Y, Parma J, Vassart G, Vilain C. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: high phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 606-12.
- Kramer DS, Drake ME Jr. Acute psychosis, polydipsia, and inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1983; 75: 712-4.
- Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polyuria and hyponatremia. *N Engl J Med* 1988; 318: 397-403.

32. Samaan Z, Macqueen G. Subacute alteration in level of consciousness in a woman with psychotic depression. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 280.
33. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: etiology, differential and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9: 236-41.
34. Harlow PJ, DeClerck YA, Shore NA, Ortega GA, Carranza A, Heuser E. A fatal case of inappropriate ADH secretion induced by cyclophosphamide therapy. *Cancer* 1979; 44: 896-8.
35. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985; 145: 548-9.
36. Björck E, Samuelsson J. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) after treatment with cyclophosphamide, alfa-interferon and betamethasone in patient with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 1996; 56: 323-5.
37. Jayachandran NV, Chandrasekhara PK, Thomas J, Agrawal S, Narsimulu G. Cyclophosphamide-associated complication: we need to be aware of SIADH and central pontine myelinolysis. *Rheumatology* 2009; 48: 89-90.
38. Koide T, Wakabayashi T, Matsuda T, Horiike S, Watanabe K. Hyponatremia associated with paroxetine induced by sodium-restricted diet and hypotonic saline. *Pharm World Sci* 2010; 32: 19-21.
39. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010; 33: 101-14.
40. Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatremia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009; 64: 1494-508.
41. Kadowaki T, Hagura R, Kajijunuma H, Kuzuia N, Yoshida S. Chlorpropamide-induced hyponatremia: incidence and risk factors. *Diabetes Care* 1983; 6: 468-71.
42. Welch WJ, Ott CE, Lorenz JN, Kotchen TE. Effects of chlorpropamide on loop of Henle function and plasma renin. *Kidney Int* 1986; 30: 712-6.
43. Kusano E, Braun-Werness JL, Vick DJ, Keller MJ, Dousa TP. Chlorpropamide action on renal concentrating mechanism in rats with hypothalamic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 1983; 72: 1298-313.
44. Zalin AM, Hutchinson CE, Jong M, Matthews K. Hyponatremia during treatment with chlorpropamide and moduretic. *Br Med J* 1984; 289: 6446-659.
45. Breyer MD, Breyer RM. Prostaglandin E receptors and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F12-23.
46. Szatalowicz VL, Goldberg JP, Anderson RJ. Plasma antidiuretic hormone in acute respiratory failure. *Am J Med* 1982; 72: 583-7.
47. Hill AR, Uribarri J, Mann J, Berl T. Altered water metabolism in tuberculosis: role of vasopressin. *Am J Med* 1990; 88: 357-64.
48. Lee P, Ho KK. Hyponatremia in pulmonary TB: evidence of ectopic antidiuretic hormone production. *Chest* 2010; 137: 207-8.
49. Braden GL, Mikolich DJ, White CF, Germain MJ, Fitzgibbons JP. Syndrome of inappropriate antidiuresis in Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med* 1986; 80: 1242-4.
50. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 192-7.
51. Yamaji T, Isnihibashi M, Hori T. Proreninogen activator in human blood: a possible marker of ectopic vasopressin production. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 505-12.
52. Osterman J, Calhoun A, Dunham M, et al. Chronic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and hypertension in a patient with olfactory neuroblastoma: evidence of ectopic production of arginine vasopressin by the tumor. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1731-5.
53. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 322-34.
54. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 192-7.
55. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Maferttheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 5-21.
56. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 917-33.
57. Akalin E, Chandrakantan A, Keane J, Hamburger RJ. Normouricemia in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: E8.
58. Fenske W, Störk S, Koschker AC, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2991-7.
59. Berl T. Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 1990; 37: 1006-18.
60. Biswas M, Davies JS. Hyponatremia in clinical practice. *Postgrad Med J* 2007; 83: 373-8.
61. Passeron A, Dupeux S, Blanchard A. Hyponatremia: from physiopathology to practice. *Rev Med Interne* 2010; 31: 277-86.
62. Siragy HM. Hyponatremia, fluid-electrolyte disorders, and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: diagnosis and treatment options. *Endocr Pract* 2006; 12: 446-57.
63. Arieff AL. Hyponatremia, convulsion, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314: 1529-35.
64. Laurenro R, Karp BL. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Int Med* 1997; 126: 57-62.
65. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after correction of hyponatremia. *Kidney Int* 1989; 35: 69-75.
66. Sterns RH. The treatment of hyponatremia: first, do no harm. *Am J Med* 1990; 88: 557-60.
67. Verbalis JG, Martinez AJ. Neurological and neuropathological sequelae of correction of chronic hyponatremia. *Kidney Int* 1991; 39: 1274-82.
68. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1175-84.
69. Lin M, Liu SJ, Lim IT. Disorders of water imbalance. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23: 749-70.
70. Fall PJ. Hyponatremia and hypernatremia: a systematic approach to causes and their correction. *Postgrad Med* 2000; 107: 75-82.
71. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1495-9.
72. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging* 1997; 11: 27-44.
73. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009; 29: 227-38.
74. Holm EA, Bie P, Ottesen M, dum L, Jespersen B. Diagnosis of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *South Med J* 2009; 102: 341-2.
75. Cogan E, Debieve MF, Peppersack T, Abramow M. Natriuresis and atrial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 1988; 84: 409-18.
76. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int* 2009; 76: 934-8.
77. Reynolds RM, Seckl JR. Hyponatraemia for the clinical endocrinologists. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 366-74.
78. Thompson CJ, Sherlock M. SIADH; current and future ma-

- agement options. *Eur J Endocrinol* 2010; 162 (Suppl. 1): S13-8.
79. Robertson GL. Posterior pituitary. In: Felig P, Baxter JD, Brodus AE, Frohman LA eds. *Endocrinology and Metabolism*. 1sted. New York: McGraw-Hill 1986: 338-85.
 80. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120 (Suppl. 1): S1-21.
 81. Smith D, Moore K, Tormey W, Baylis PH, Thompson CJ. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1019-23.
 82. Nielsen J, Hoffert JD, Knepper MA, Agre P, Nielsen S, Fenton RA. Proteomic analysis of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: mechanisms for aquaporin 2 down-regulation and cellular proliferation. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 3634-9.
 83. Baylis PH, Heath DA. Water disturbances in patients treated with oral lithium carbonate. *Ann Int Med* 1978; 88: 607-9.
 84. Walker RG, Escott M, Birchall I, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Chronic progressive renal lesions induced by lithium. *Kidney Int* 1986; 29: 875-81.
 85. Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 270-6.
 86. Decaux G, Mols P, Cauchi P, Delwiche F. Use of urea for treatment of water retention in hyponatraemic cirrhosis with ascites resistant to diuretics. *Br Med J* 1985; 290: 1782-3.
 87. Decaux G. Long-term treatment of patients with inappropriate secretion of antidiuretic hormone by the vasopressin receptor antagonist conivaptan, urea, or furosemide. *Am J Med* 2001; 110: 582-4.
 88. Soupart A, Schroeder B, Decaux G. Treatment of hyponatraemia by urea decreases risks of brain complications in rats. Brain osmolyte contents analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1856-63.
 89. Van Reeth O, Decaux G. Rapid correction of hyponatraemia with urea may protect against brain damage in rats. *Clin Sci* 1989; 77: 351-5.
 90. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72: 339-53.
 91. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 182-7.
 92. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522-30.
 93. Gross P. Treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int* 2001; 60: 2417-27.
 94. Martin PY, Abraham WT, Lieming X, et al. Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2165-70.
 95. Goldsmith SR. Current treatments and novel pharmacologic treatments for hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 2: 14B-23B.
 96. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417-23.
 97. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, et al. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2145-52.
 98. Decaux G. Treatment of hyponatremic encephalopathy. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 403.
 99. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 933-9.
 100. Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, Oren RM, Schrier RV. Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association functional class II and III chronic heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1615-21.
 101. Biogen Idec and Cardiokine Partner to Develop Lixivaptan, a Novel Vasopressin Antagonist. 2007. Available at: <http://www.reuters.com/article/pressRelease/idUS162428+14-Feb-2008+BW20080214>.
 102. Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE, et al. Tolvaptan Investigators. Vasopressin V2 receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1064-7.
 103. Aperis G, Alivannis P. Tolvaptan: a new therapeutic agent. *Rev Recent Clin Trials* 2011; 6: 177-88.
 104. Robertson GL. Vaptans for the treatment of hyponatremia. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 151-61.
 105. Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (Suppl. 2): 30-40.
 106. Shoaf SE, Bramer SL, Bricmont P, Zimmer CA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist, and furosemide or hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 213-22.
 107. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Eng J Med* 2006; 355: 2099-112.
 108. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. *JAMA* 2007; 297: 1319-31.
 109. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-12.
 110. Gassanov N, Semmo N, Semmo M, Nia AM, Fuhr U, Er F. Arginine vasopressin (AVP) and treatment with arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans) in congestive heart failure, liver cirrhosis and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 333-46.
 111. Torres AC, Wickham EP, Biskobing DM. Tolvaptan for the management of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: lessons learned in titration of dose. *Endocr Pract* 2011; 17: e97-100.
 112. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, Korzets A, Leibovici L, Gafter U. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 325-37.
 113. Peri A, Pirozzi N, Parenti G, Festuccia F, Menè P. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 671-82.
 114. Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 161-8.
 115. Gross PA, Wagner A, Decaux G. Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia: perhaps not yet. *Kidney Int* 2011; 80: 594-600.
 116. Verbalis JC, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 554-63.