

Hiponatrijemija – dijagnostički i terapijski pristup

Hyponatraemia – diagnostic and therapeutic approach

Tamara Turk Wensveen^{1*}, Irena Krznarić Zrnić², Goran Hauser², Željka Crnčević Orlić¹

¹Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka,
Rijeka

²Zavod za gastroenterologiju,
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka,
Rijeka

Primljeno: 23. 9. 2014.
Prihvaćeno: 6. 10. 2014.

***Adresa za dopisivanje:**

Dr. sc. Tamara Turk Wensveen, dr. med.
Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinika za internu medicinu
KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: turk.tamara@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Hiponatrijemija je najčešći poremećaj metabolizma tjelesnih tekućina i ravnoteže elektrolita u kliničkoj praksi. Prisutna je u oko 15 – 30 % hospitaliziranih pacijenata, a može se očitovati širokim spektrom kliničkih promjena, od vrlo blagih do po život opasnih. Hiponatrijemija je primarno poremećaj ravnoteže vode, obično uz relativni višak tjelesne vode u usporedbi s ukupnim tjelesnim sadržajem natrija i kalija. Hiponatrijemija ovisno o vremenu nastanka može biti akutna (< 48 h) ili kronična (≥ 48 h). S obzirom na vrijednost serumske koncentracije natrija razlikujemo blagu hiponatrijemiju (Na(s) 130 – 135 mmol/l), zatim umjerenu ili srednje tešku (Na(s) 125 – 129 mmol/l) i tešku hiponatrijemiju (Na(s) < 125 mmol/l). U pristupu pacijentu s hiponatrijemijom od životne je važnosti ustanoviti radi li se o akutnim, teškim simptomima hiponatrijemije, kako bi se na vrijeme počelo s terapijskim mjerama koncentriranom 3 % otopinom NaCl. U slučaju izostanka ovih simptoma, dijagnostički algoritam nas usmjerava prema određenim diferencijalno dijagnostičkim entitetima ovisno o vrijednosti urinske osmolalnosti i koncentracije Na u urinu, kako bi terapija bila što točnija i odgovarajuća uzročnom faktoru hiponatrijemije.

Ključne riječi: elektroliti; natrij; ravnoteža vode i elektrolita

Abstract. Hyponatraemia is the most frequent disorder of body fluid and electrolyte balance in clinical practice. It is present in 15–30 % of hospitalized patients and can be manifested with a wide spectrum of clinical symptoms, ranging from very subtle to life threatening. Hyponatraemia is primarily a disbalance in water equilibrium, usually manifested as relative water overload in comparison to total body sodium and potassium concentration. Based on the time of development hyponatraemia can be defined as acute (< 48hrs) or chronic (≥48 hrs). Regarding serum sodium concentration, hyponatraemia can be mild (Na(s) 130–135 mmol/l), moderate (Na(s) 125–129 mmol/l) or profound (Na(s) < 125 mmol/l). When approaching a patient with hyponatraemia it is essential to determine whether hyponatraemia is acute or profound so we could immediately start giving a patient 3 % hypertonic saline. In absence of the above mentioned, the diagnostic algorithm, with emphasis on urine osmolality and urine sodium concentration, is guiding us towards more specific disorders which define proper therapeutic approach.

Key words: electrolytes; sodium; water-electrolyte imbalance

UVOD

Hiponatrijemija, definirana kao serumska koncentracija $\text{Na} < 135 \text{ mmol/l}$, najčešći je poremećaj metabolizma tjelesnih tekućina i ravnoteže elektrolita u kliničkoj praksi. Prisutna je u oko 15 – 30 % hospitaliziranih pacijenata, a može se očitovati širokim spektrom kliničkih promjena, od vrlo blagih do po život opasnih^{1,2}. Hiponatrijemija je primarno poremećaj ravnoteže vode, obično uz relativni višak tjelesne vode u usporedbi s ukupnim tjelesnim sadržajem natrija i kalija. Najčešće je povezana s poremećajima vazopresina (poznatog i kao ADH-antidiuretskog hormona). Vazopresin je uključen u razvoj hiponatrijemije čak i u slučajevima bubrežnog gubitka natrija^{2,4}.

PODJELA HIPONATRIJEMIJE

Podjela težine hiponatrijemije prema vrijednosti serumске koncentracije natrija Na(s):

1. Blaga hiponatrijemija: koncentracija Na(s) 130 – 135 mmol/l
2. Umjerena ili srednje teška hiponatrijemija: koncentracija Na(s) 125 – 129 mmol/l
3. Teška hiponatrijemija: koncentracija Na(s) < 125 mmol/l.

Podjela hiponatrijemije ovisno o vremenu nastanka:

1. Akutna hiponatrijemija: nastala unutar posljednjih 48 h
2. Kronična hiponatrijemija: prisutna minimalno 48 h.

Podjela hiponatrijemije prema simptomima:

1. Srednje teška hiponatrijemija: mučnina, konfuznost, glavobolja
2. Teška hiponatrijemija: povraćanje, kardiorespiratorni distres, somnolencija, neurološki ispadi, koma.

UKUPNA I EFEKTIVNA OSMOLALNOST

Važno je razlikovati termine ukupna i efektivna osmolalnost ili tonicitet. Naime, ukupna osmolalnost definirana je kao koncentracija svih topivih tvari u danoj jedinici vode (mOSm/kg) bez obzira prolaze li te topive tvari kroz biološke membrane. Efektivna osmolalnost ili tonicitet je termin koji se odnosi samo na topive tvari koje stvaraju dostatan osmotski gradijent duž staničnih membra-

na, čime su stvoreni uvjeti prolasku vode između intracelularnog i ekstracelularnog odjeljka⁵.

Efektivna osmolalnost računa se prema sljedećoj formuli: efektivna osmolalnost (mmol/kg H_2O) = $2 \times (\text{serumska konc Na mmol/l} + \text{serumska konc K mmol/l}) + \text{serumska konc glukoze mmol/l}$ ².

U najvećem broju slučajeva hiponatrijemija je povezana s niskom efektivnom osmolalnosti ili hipotonicitetom, što dalje vodi pojavi staničnih edema. Rjeđe, hiponatrijemija je prisutna uz izotonični ili hipertonični serum i to onda ako serum sadrži dodatne osmotske molekule poput glukoze ili manitola^{6,7}.

Hiponatrijemija je prisutna u oko 15 – 30 % hospitaliziranih pacijenata, a može se očitovati širokim spektrom kliničkih promjena, od vrlo blagih do po život opasnih.

REGULACIJA METABOLIZMA VODE

Glavni mehanizmi odgovorni za regulaciju metabolizma vode jesu žeđ i aktivnost vazopresina. Neuron s osmoreceptivnim obilježjima, lokalizirani u prednjem hipotalamusu, detektiraju promjene u rastegljivosti stanice, što je posljedica promjena sistemske efektivne osmolalnosti. Drugim riječima, smanjenje rastegljivosti stanice signal je koji aktivira osmoreceptivne neurone, što rezultira povećanom osjećaju žeđi i povećanom otpuštanjem vazopresina koji povećava reapsorpciju vode u distalnim tubulima nefrona, što konačno vodi izlučivanju koncentriranijeg urina. Kako bi se spriječio osjećaj persistentne žeđi priroda se potrudila da je prag otpuštanja vazopresina niži nego prag žeđi⁵.

OSMOREGULACIJA I VAZOPRESIN

U normalnim uvjetima, osmotska regulacija otpuštanja vazopresina iz neurohipofize primarno ovisi o efektivnoj osmolalnosti seruma. Centralni i periferni osmoreceptori koji sadrže kationske kanale (TRPV1 i TRPV4) prevode promjene u staničnom volumenu u relevantne promjene u membranskom potencijalu^{8,9}. Osmosenzitivni neuroni integriraju osmotske informacije zajedno s endokrinim signalima koje primaju od cirkulirajućih hormona poput angiotenzina II i atrijskog natriju-

retskog peptida. Direktni učinak angiotenzina II na osmoregulatorne neurone poznat je čak i pod terminom „osmoregulatorno pojačanje signala“ koje zajedno s promjenama u sekreciji vazopresina (posljedično aktivaciji baroreceptorskih mehanizama) možda može objasniti zašto i kako hipovolemija/hipotenzija, odnosno hipervolemija/hipertenzija utječu na odnos između sekrecije vazopresina i serumske osmolalnosti¹⁰. Iako promjene u tlaku ili centralnom volumenu mijenjaju sekreciju vazopresina, glavna hormonska regulacija volumena odvija se putem aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). Porast tlaka ili centralnog volumena tako će uzrokovati smanjenje sekrecije vazopresina, aktivacija RAAS-a i posljedična ekskrecija Na putem bubrega znatno je više osjetljiva na promjene tlaka i volumena nego li je to sekrecija vazopresina¹¹.

BAROREGULACIJA I VAZOPRESIN

Visokotlačni arterijski baroreceptori lokalizirani su u karotidnom sinusu i luku aorte, a niskotlačni baroreceptori u aatriju i pulmonalnim venama. Aferentni signali od ovih baroreceptora prenose se IX i X kranijalnim živcem u mozak¹¹. Ako je cirkulirajući volumen krvi povišen, aferentni živčani impulsi inhibiraju sekreciju vazopresina⁵. Interesantno je da su čak i male promjene u smislu pada tlaka od 5 % dostatne za porast serumske koncentracije vazopresina. Štoviše, postoji eksponencijalna povezanost između postotka pada srednjeg arterijskog tlaka i serumske koncentracije vazopresina¹². Za razliku od stanja s blagim do srednje teškim smanjenjem cirkulirajućeg volumena, kod ozbiljne hipovolemije dolazi do dramatičnog porasta sekrecije vazopresina kada baroregulacija nadjača osmoregulatorne mehanizme¹³.

RENALNI UČINAK VAZOPRESINA

Kako bi došlo do reapsorpcije vode u sabirnom kanalu, njegove membrane moraju biti propusne za vodu. Zahvaljujući postojanju *aquaporin-3* i *aquaporin-4* kanala bazolateralna membrana je uvijek propusna za vodu. Apikalna membrana kanala postaje propusna za vodu onda kada se otvore *aquaporin-2* kanali zahvaljujući aktivaciji vazopresinskih receptora. Prirodno visoka osmolalnost medule zaslužna je za stvaranje gradijenta

potrebnog za reapsorpciju vode iz sabirnog kanala¹⁴.

U normalnim uvjetima, senzitivnost osmoregulatornog sustava i o tome ovisna sekrecija vazopresina odgovorni su za održavanje osmolalnosti plazme u normalnom, vrlo uskom rasponu od 280 – 295 mOsm/kg H₂O i to prvenstveno putem prilagođavanja ekskrecije vode putem bubrega u odgovoru na male promjene osmolalnosti. U normalnim uvjetima aktivacija mehanizama žeđi nije toliko važna, no kada je unos vode nedovoljan čak i uz maksimalnu antidiurezu, osmolalnost plazme raste do nivoa kada stimulira žeđ, što rezultira svjesnim unosom vode u organizam¹⁵.

Posebno treba naglasiti da se osmotska regulacija mijenja starenjem organizma. Poznato je da je u starijih osoba smanjena brzina glomerularne filtracije (GFR)¹⁶. Ono što je možda manje poznato jest činjenica da su sabirni kanali u bubregu starije osobe manje senzitivni na promjene u akvaporinskim kanalima uvjetovane stimulacijom vazopresina, što rezultira smanjenom sposobnošću izlučivanja vode. Kada ovome dodamo podatak da je ravnoteža vode i elektrolita u starijih osoba dodatno narušena brojnim komorbiditetima, ali i lijekovima koje ovi pacijenti uzimaju, onda nam postaje jasno zašto se najčešće stariji pacijenti javljaju u službe hitnih medicinskih prijava s hiper ili hiponatrijemijom¹⁷.

NEHIPOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA

Serum pacijenata s hiponatrijemijom najčešće je hipotoničan, tj. koncentracija natrija i efektivna osmolalnost su sniženi. No u nekim stanjima serum sadrži dodatne, topive tvari koje povisuju efektivnu osmolalnost i snižava serumsku koncentraciju natrija jer dolazi do pomaka vode iz intracelularnog u ekstracelularni odjeljak. Najbolji primjer ovakvih stanja je hiperglikemija. S obzirom na to da velik broj hospitaliziranih pacijenata ima hiponatrijemiju i hiperglikemiju, ne smijemo zaboraviti pri izračunu stvarne koncentracije natrija koristiti tzv. korekcijski faktor. Tradicionalno se koristio korekcijski faktor 1,6 mEq/l (1,6 mmol/l) za svakih 100 mg/dl (5,6 mmol/l) porasta glukoze, no novije studije pokazale su da je korekcijski faktor od 2,4 mEq/l točniji^{18,19}. Drugim riječima, izmjerenoj koncentraciji natrija treba dodati 2,4 mmol/l

na svakih 5,5 mmol/l povišenja glukoze iznad standardne koncentracije serumske glukoze od 5,5 mmol/l. Drugi, znatno rjeđi primjer jest postoperativno razdoblje nakon nekih ginekoloških ili uroloških zahvata kod kojih se koriste irigacijske otopine koje sadrže aktivne osmole poput glicina i manitola koji se pritom apsorbiraju i povisuju efektivnu osmolalnost seruma⁶.

U bubrežnom zatajivanju porast koncentracije ureje može povisiti ukupnu serumsku osmolalnost. No ureja nije efektivna topiva tvar i zato ne mijenja efektivnu osmolalnost, što znači da ne uzrokuje pomak vode kroz stanične membrane i ne uzrokuje hiponatrijemiju.

Ova stanja treba znati razlikovati od tzv. pseudohiponatrijemije, laboratorijskog artefakta kod kojeg visoka koncentracija lipida ili plazmatskih proteina (npr. uz teške dislipidemije, multipli mijelom) interferira s točnim mjerenjem koncentracije natrija. Kod pseudohiponatrijemije osmolalnost seruma je normalna i nema pomaka vode²⁰.

HIPOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA

U kliničkoj praksi najčešće se susrećemo s hipotoničnom hiponatrijemijom. Zbog lakšeg razumijevanja ovaj poremećaj dijeli se u tri kategorije, ovisno o stanju ekstracelularnog volumena. Razlikujemo hipotoničnu hiponatrijemiju sa sniženim, povišenim ili normalnim ekstracelularnim volumenom.

Hipotonična hiponatrijemija sa sniženim ekstracelularnim volumenom

Renalni uzroci gubitka natrija

Diuretici

Diuretici, posebno tiazidi, često su spominjani uzrok hiponatrijemije. Danas je prihvaćeno mišljenje da tiazidi direktno utječu na otpuštanje vazopresina ili da pak povećavaju odgovor sabirnog tubula na već postojeći (izlučeni) vazopresin u cirkulaciji. Svakako treba naglasiti da se hiponatrijemija javlja samo u određenog broja pacijenata koji vjerojatno imaju neku dodatnu susceptibilnost za ove efekte²¹. Diuretici petlje pak vrlo rijetko izazivaju hiponatrijemiju jer oni reduciraju osmolalnost bubrežne medule i tako ograničavaju bubrežnu sposobnost koncentracije urina²². Tako, iako diuretici petlje povisuju razinu vazopresina koji je pak posljedica deplecije volumena kao rezultat nji-

hove aplikacije, odgovor na ADH je snižen zbog promjene osmolalnosti same medule²³.

Bubrežne bolesti

Intersticijski nefritis, nefropatija zbog primjene analgetika, tubulopatija uzrokovana kemoterapeutima te cistična bolest bubrega neki su od primjera nefropatija s gubitkom soli (engl. *salt-losing nephropathies*)^{24,25}.

Addisonova bolest

Hiponatrijemija i hiperkalijemija su glavne elektrolitske abnormalnosti u primarnoj adrenalnoj insuficijenciji. Hiponatrijemija je obično posljedica povećanog otpuštanja vazopresina, što rezultira retencijom vode i redukcijom u serumskoj koncentraciji natrija^{26,27}. Hipersekcija vazopresina posljedica je brojnih, kompleksnih mehanizama u Addisonovoj bolesti od kojih su najvažniji: pad u sistemskom arterijskom tlaku, porast CRH-a (prema engl. *corticotropin releasing hormone*; ADH sekretagoga) i izostanak direktnog supresijskog učinka kortizola na sekreciju ADH-a^{28,29}.

Cerebral salt wasting (CSL)

Renalni gubitak soli prisutan je u nekih pacijenata s intrakranijalnom patologijom, primjerice kod subarahnoidalnog krvarenja. Iako bi neprimjerena antidiureza ili sekundarna adrenalna insuficijencija vjerojatno bile bolje objašnjenje renalnog gubitka soli od aktivacije moždanog natriuretskog peptida kojom se objašnjava mehanizam CSL-a, na ovu dijagnozu ne smije se zaboraviti prvenstveno stoga što terapija uključuje nadoknadu volumena, a ne restrikciju tekućine³⁰.

Nerenalni uzroci gubitka natrija

Gastrointestinalni uzroci

Za razliku od dijareje, u slučaju koje bubrezi reaguju čuvanjem natrija zbog čega je koncentracija natrija u urinu niska, kod povraćanja, zbog razvoja metaboličke alkaloze dolazi do renalnog gubitka natrija unatoč aktivaciji RAAS-a².

Transdermalni gubitak soli

Poznata je činjenica da tijelo može izgubiti znatnu količinu natrija ekcesivnim znojenjem. Primjer za to je vježbanje u vrućoj prostoriji sa suhim zrakom pri čemu produkcija znoja doseže čak 1 – 2 l/h³¹. U stanjima kada je kožna barijera narušena zbog eksudativnih lezija ili opekline, gubitak tekućine kožom može biti značajan³².

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za SIADH²

Glavni dijagnostički kriteriji za SIADH
Efektivna osmolalnost seruma < 275 mOsm/kg
Osmolalnost urina > 100 mOsm/kg
Klinički ustanovljena euvolemija
Koncentracija Na u urinu > 30 mmol/L uz normalan unos vode i soli
Odsustvo bolesti nadbubrežne, štitne žlijezde, hipofize i renalne insuficijencije
Negativni anamnestički podatak o nedavnom uzimanju diuretske terapije
Dodatni dijagnostički kriteriji
Urična kiselina (s) < 0,24 mmol/l
Urea (s) < 3,6 mmol/l
Frakcijska ekskrecija Na > 0,5 %
Frakcijska ekskrecija ureje > 55 %
Frakcijska ekskrecija urične kiseline > 12 %
Korekcija hiponatrijemije nakon restrikcije tekućine
Izostanak korekcije hiponatrijemije nakon primjene 0,9 % NaCl infuzije

Gubitak u treći prostor

Akutna upala gušterače, opstrukcija crijeva i sepsa samo su neka od stanja u kojima može nastati značajno smanjenje efektivnog cirkulirajućeg volumena zbog „curenja“ volumena kroz oštećene krvne žile. Posljedično tome, dolazi do aktivacije baroreceptora i zatim do povišenja koncentracije vazopresina, što može rezultirati hiponatrijemijom, stoga je potreban dodatni oprez u ovim stanjima jer nadoknada volumena korištenjem hipotoničnih otopina može pogoršati kliničku sliku i prognozu ovih pacijenata³³.

Hipotonična hiponatrijemija s normalnim ekstracelularnim volumenom

SIADH (engl. *Syndrom of inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone*) najčešći je uzrok euvolemijske hipoosmolalnosti s prevalencijom od 20 – 40 % unutar skupine pacijenata koji se prezentiraju hipotoničnom hiponatrijemijom. Neprimjereno lučenje vazopresina ili antidiuretskog hormona (ADH) posljedica je povećanog otpuštanja iz neurohipofize ili je rezultat ektopične produkcije ovog hormona. Najčešći uzroci jesu maligne bolesti (dominantno karcinom pluća), brojne plućne bolesti (pneumonije, tuberkuloza, astma) te bolesti CNS-a (meningitis, encefalitis, apsces mozga, SAH, tumori mozga). Brojni lijekovi mogu biti uzrokom SIADH-a, iako se najčešće spominju antidepressivi, antiepileptici, kemoterapeutici, inhibitori protonske pumpe³⁴.

Dijagnostički kriteriji za SIADH prikazani su u tablici 1.

Sekundarna adrenalna insuficijencija

U normalnim okolnostima kortizol suprimira lučenje CRH-a i vazopresina, no u sekundarnoj adrenalnoj insuficijenciji zbog hipokortizolizma taj učinak izostaje, što rezultira neprimjerenim lučenjem vazopresina (kao što vidimo i u SIADH-a) s posljedičnom hiponatrijemijom³⁵.

Hipotireoza

Iako je uvijek uključena u standardne dijagnostičke algoritme, u kliničkoj praksi vrlo rijetko uzrokuje hiponatrijemiju. Studije su pokazale da se serumске koncentracije Na snižavaju za 0,14 mmol/l sa svakim povišenjem TSH-a od 10 mU/l, što bi značilo da tek u teškoj hipotireozii nastaje klinički relevantna hiponatrijemija^{36,37}.

Unos velike količine vode, malo soli

U stanjima poput primarne polidipsije koja se obično javlja uz psihijatrijske poremećaje, poput shizofrenije, pacijenti piju enormne količine vode koja je razlog hiponatrijemije. Jednostavnije rečeno, pacijenti piju znatno više nego što bubreg može eliminirati. Podsjetimo i da je za odstranjenje 1 litre vode potrebno 50 – 100 mmol topivih tvari poput soli ili ureje pa je u stanjima s povećanim unosom vode, a nedovoljnim unosom soli, broj aktivnih topivih tvari premali da odstrani unesenu vodu. Ovo stanje vidi se i u pacijenata s

anoreksijom te u sindromima pivske potomanije („beer potomania“) i tzv. „tea and toast“ hiponatrijemije, stanju koje je posljedica dijete siromašne proteinima i soli³⁸⁻⁴⁰.

Hipotonična hiponatrijemija s povećanim ekstracelularnim volumenom

Srčano zatajivanje

Prema dostupnim podacima čak 20 – 30 % pacijenata sa srčanim zatajivanjem razreda NYHA III i NYHA IV ima hiponatrijemiju koja je povezana s težom kliničkom slikom i povećanim rizikom smrtnosti, neovisno o drugim komorbiditetima u ovih pacijenata^{41,42}. U srčanom zatajivanju, kao reakcija na sniženu srčanu e젝cijsku frakciju i snižen sistemski tlak, dolazi do aktivacije tzv. „hipovolemičnih hormona“ poput renina s posljedičnom pojačanom formacijom angiotenzina II, vazopresina i norepinefrina. Iako edematozni pacijenti sa srčanim zatajivanjem imaju povećan volumen plazme i ekstracelularne tekućine, zbog reduciranog efektivnog arterijskog volumena (posljedično sniženoj e젝cijskoj frakciji) baroreceptori primaju informaciju o sniženom tlaku, što dalje rezultira aktivacijom neurohumoralnih mehanizama. Rezultat neurohumoralne aktivacije je ograničenje ekskrecije Na i vode u pokušaju da se perfuzijski tlak vrati u normalu. Dok vazopresin direktno potiče apsorpciju vode u sabirnim tubulima, angiotenzin II i norepinefrin ograničavaju dopremu vode u distalne tubule (a time i ekskreciju vode) sniženjem brzine glomerularne filtracije i povećanjem proksimalnije apsorpcije vode i natrija⁴³⁻⁴⁵.

Ciroza jetre

U uznapredovaloj cirozi, snižen efektivni arterijski volumen (posljedično sistemskoj vazodilaciji i arteriovenskom shuntingu) poticaj je na aktivaciju neurohumoralnih mehanizama, što rezultira povećanjem reapsorpcije vode u bubregu. Klinička važnost hiponatrijemije u ovih pacijenata prvenstveno leži u činjenici da je koncentracija Na neovisni prediktor razvoja hepatičke encefalopatije⁴⁶. Neurotoksini poput amonijaka dovode do edema astrocita tako da povećavaju intracelularni osmolalitet, što za posljedicu ima pomak tekućine iz ekstracelularnog u intracelularni prostor. U ovom kontekstu cerebralnog edema niskog stupnja upravo je hiponatrijemija

drugi udarac za astrocite zato što zbog održavanja osmotske ravnoteže sada dolazi do pomaka viška tekućine iz ekstracelularnog u intracelularni odjeljak, što dodatno pogoršava funkciju astrocita⁴⁷. Nadalje, hiponatrijemija u pacijenata s cirozom nosi viši rizik i od razvoja hepatorenalnog sindroma, iako mehanizmi nisu još u potpunosti jasni. Pacijenti s hiponatrijemijom u predtransplantacijskom razdoblju imaju lošiji ishod nakon transplantacije⁴⁸.

U pristupu pacijentu s hiponatrijemijom od životne je važnosti ustanoviti radi li se o akutnim, teškim simptomima hiponatrijemije, kako bi se na vrijeme počelo s terapijskim mjerama koncentriranom 3 % otopinom NaCl.

Bubrežna bolest

Sposobnost bubrega da izluči slobodnu vodu nije značajno oštećena u blagoj i srednje teškoj bubrežnoj insuficijenciji, za razliku od uznapredovalog bubrežnog zatajenja gdje osmolalnost urina raste do 200 do 250 mOsm/kg unatoč adekvatnoj supresiji vazopresina⁴⁹. Oštećenje bubrežne sposobnosti ekskrecije vode dovodi do retencije vode i posljedične hiponatrijemije. Retencija ureje povećava osmolalnost seruma, tako da u ovih pacijenata možemo izmjeriti normalnu ili čak povećanu osmolalnost seruma. No, opet je važno sjetiti se da ureja nije efektivni osmol, odnosno da ona ne uzrokuje pomak vode kroz membrane, čime se opet naglašava važnost izračunavanja efektivne osmolalnosti^{49,50}. Dakle, pacijenti s hiponatrijemijom i bubrežnim zatajenjem imaju nisku efektivnu osmolalnost seruma koja postaje vidljiva tek kada se izmjerena serumaska osmolalnost korigira za efekt ureje prema formuli: korigirana osmolalnost = izmjerena osmolalnost – urea(s) mmol/l⁷.

KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

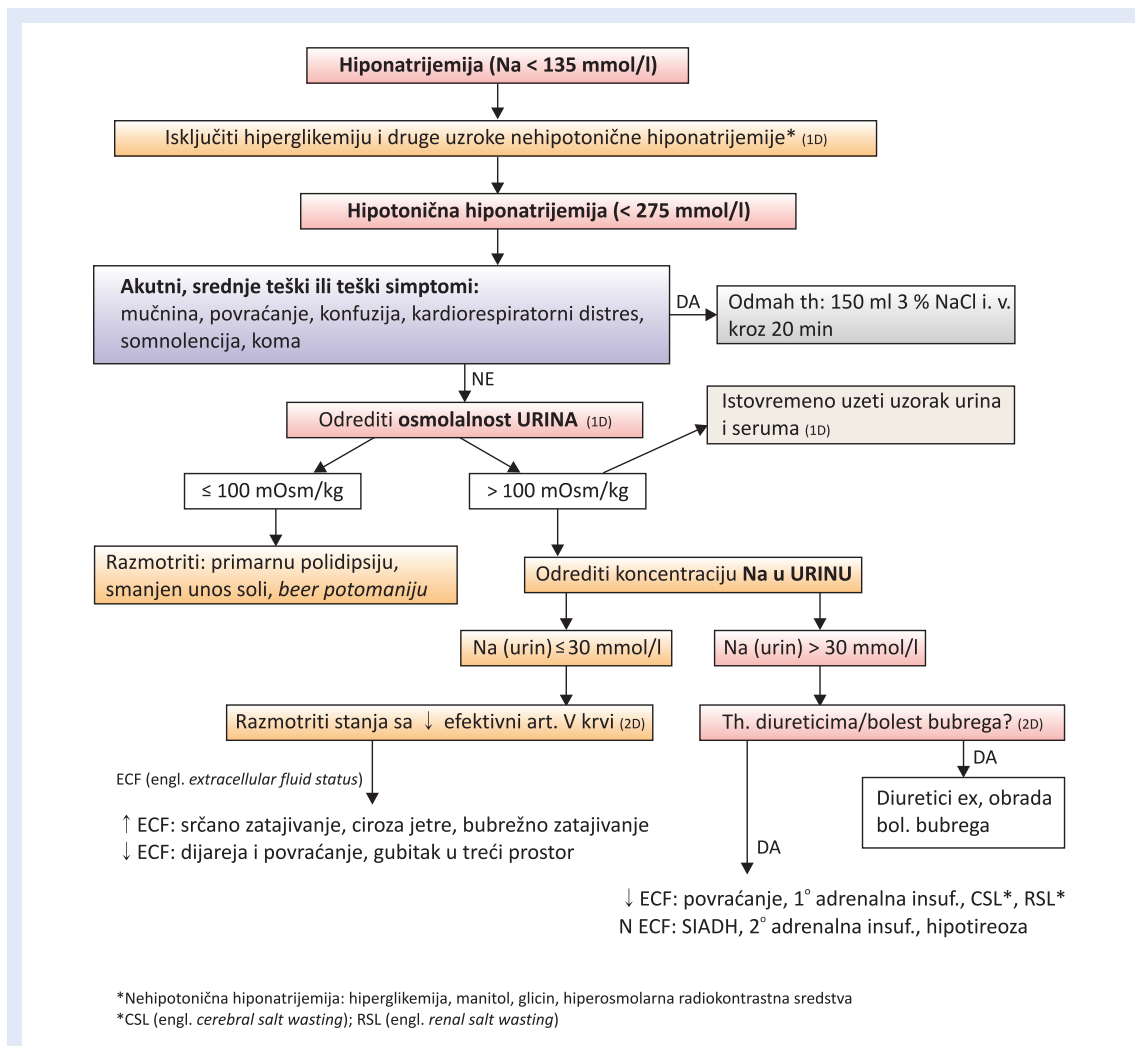
Simptomi teške hiponatrijemije, poput povraćanja, kardiorespiratornog distresa, somnolencije ili kome, posljedica su edema mozga i povećanog intrakranijskog tlaka. Upravo zbog razlike u efektivnoj osmolalnosti između moždanog tkiva i

plazme dolazi do pomaka vode iz ekstracelularnog u intracelularni odjeljak, što rezultira edemom moždanih stanica⁵¹. Ovakav slijed događaja prisutan je onda kada se hiponatrijemija razvila brzo te se nisu aktivirali adaptacijski mehanizmi samog moždanog tkiva. S vremenom, što u slučaju hiponatrijemije znači u sljedećih 24 – 48 h, adaptacijski mehanizmi uspijevaju reducirati broj osmotski aktivnih čestica (većinom kalija i organskih topivih molekula) i vratiti prethodno povećani volumen u normalu. Vremenska granica od 48 h iz ovog je razloga uzeta za razlikovanje akutne (< 48 h) od kronične (≥ 48 h) hiponatrijemije². Iako je važno razlikovati akutnu od kronične hiponatrijemije kako bismo mogli razlikovati one pacijente koji imaju veći rizik od razvoja edema mozga negoli razvoja osmotske demijelinizacije, u kliničkoj praksi to je često vrlo teško. Stoga je preporuka hiponatrijemiji

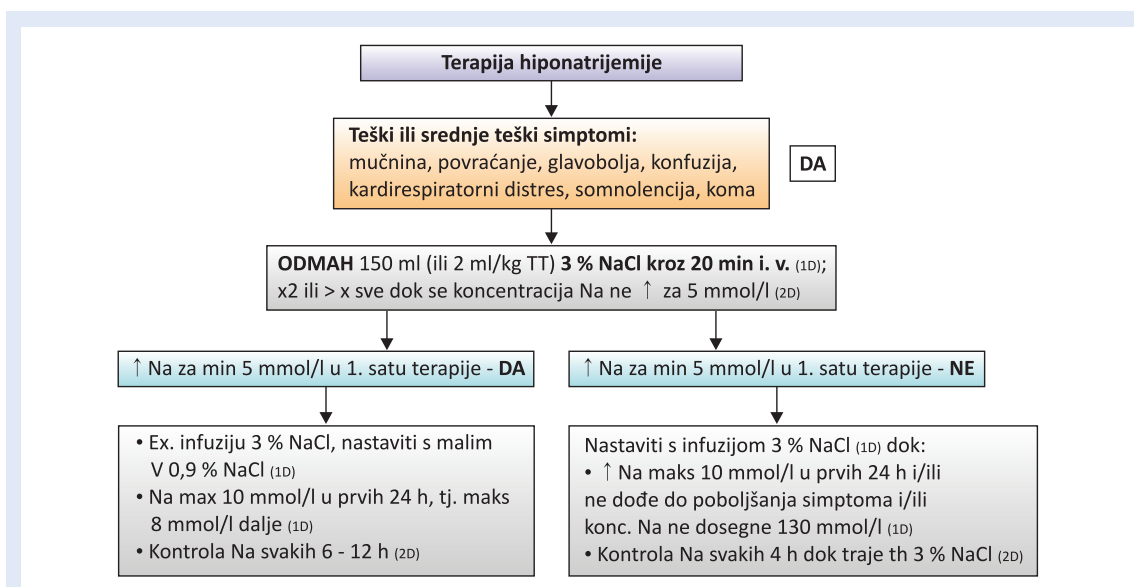
shvatiti kao kroničnu, izuzev slučaja kada nam dostupni podaci govore u prilog suprotnom. U pristupu pacijentu zato je važno odmah razlučiti jesu li prisutna odgovarajuća stanja (postoperativni period, polidipsija, priprema za kolonoskopiju, nedavno započeta terapija diureticima, dezmpresionom ili njegovim analozima) koja bi ukazala na vjerojatnost akutne hiponatrijemije.

Za razliku od akutne hiponatrijemije, kronična hiponatrijemija često se prezentira vrlo suptilnim kliničkim abnormalnostima kojih postajemo svjesni tek kod detaljnije i ciljane anamneze. Tako saznajemo da je u ovih pacijenata veća učestalost osteoporoze, padova i posljedičnih fraktura u usporedbi s osobama koji imaju koncentraciju Na u serumu u normalnom rasponu⁵²⁻⁵⁴.

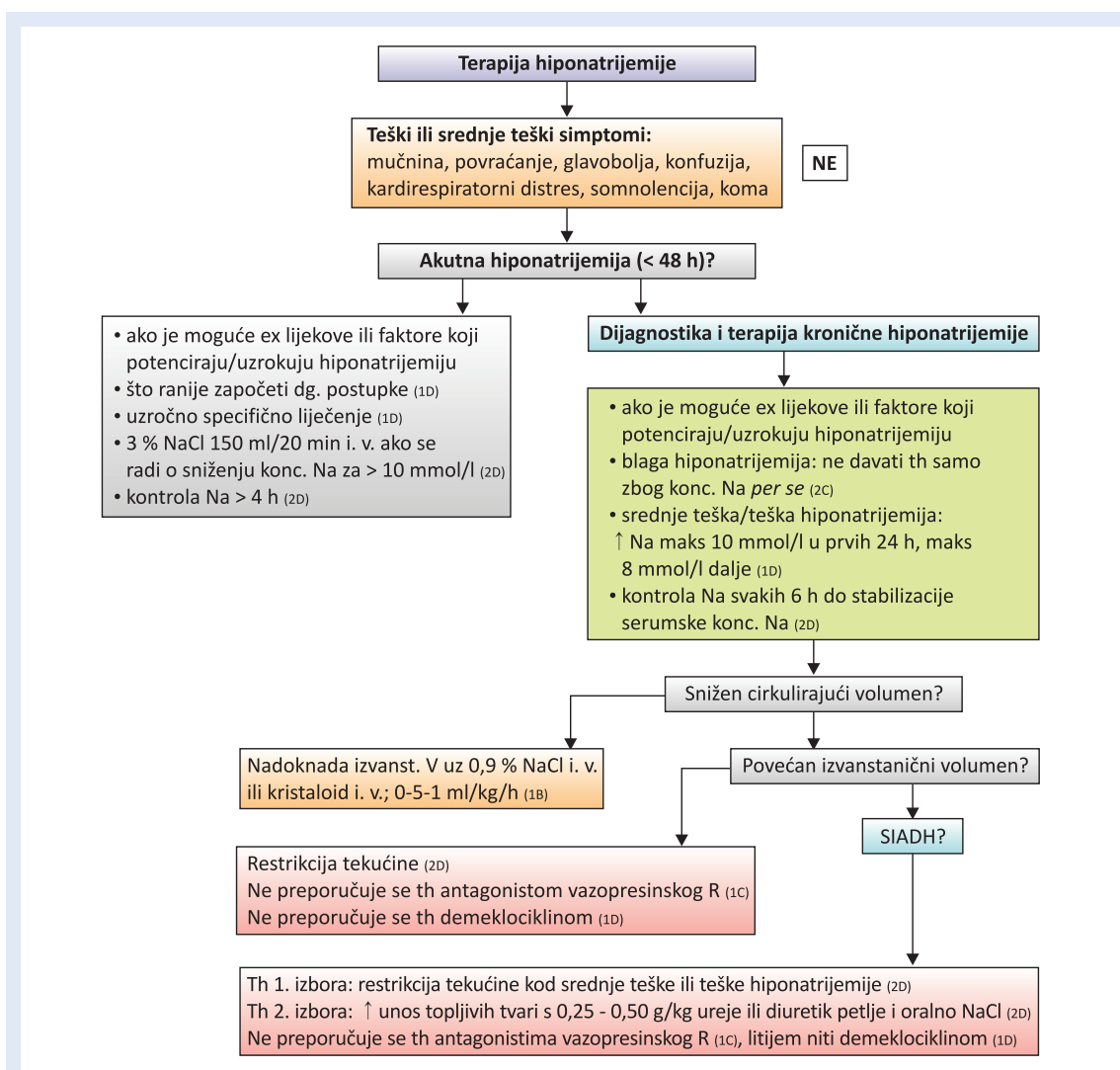
Dijagnostički pristup hiponatrijemiji prikazan je na slici 1.



Slika 1. Dijagnostički pristup hiponatrijemiji



Slika 2. Terapija hiponatrijemije s teškim ili srednje teškim simptomima



Slika 3. Terapijski pristup hiponatrijemiji kod odsustva teških ili srednje teških simptoma i za SIADH²

Tablica 2. Razina dokaza i kvalitete prema GRADE-u⁵⁸

Razina dokaza	Razina kvalitete	Definicija
A	Visoka	Pravi učinak pouzdano je blizu očekivanom utjecaju
B	Umjerena	Pravi učinak je vjerojatno blizu očekivanom, no postoji mogućnost da se oni bitno razlikuju
C	Niska	Pravi učinak mogao bi biti bitno drugačiji od očekivanog
D	Vrlo niska	Procjena je vrlo nesigurna i često daleko od istine

Tablica 3. Razina preporuke prema GRADE-u⁵⁸

Razina dokaza	Pacijenti	Kliničari
Snažna (preporuka)	Većina ljudi u vašoj situaciji htjela bi preporučeno, samo mali broj to ne bi htio	Većina pacijenata trebala bi primiti preporučenu terapiju
Slaba (sugestija)	Većina ljudi u vašoj situaciji htjela bi preporučeno, no znatan broj to ne bi htio	Potrebno je imati na umu da postoje različite opcije terapije krojene prema individualnim slučajevima; potrebno je zajedno s pacijentom donijeti odluku o terapiji

TERAPIJA HIPONATRIJEMIJE

Prema posljednjim smjernicama prihvaćen je stav da je u pacijenata s hiponatrijemijom koja se prezentira teškim ili srednje teškim simptomima rizik za razvoj edema mozga veći nego što je rizik od demijelinizacijskog sindroma. Dakle, potrebno je hitno liječenje u ovih pacijenata, neovisno o biokemijskom stupnju ili vremenu nastanka hiponatrijemije². U suprotnom, ako ovi simptomi izostaju, stav je da se prvo poduzmu odgovarajuće dijagnostičke mjere kako bi liječenje bilo uzročno, tj. specifično.

Promptna infuzija 3 % hipertonične otopine NaCl može spasiti život, no s obzirom na to da takvi pripravci otopina NaCl nisu komercijalno dostupni, bilo bi potrebno da svaka ustanova s bolničkom ljekarnom dogovori da se pripreve i čuvaju zalihe 3 % NaCl otopine. Iako je prema smjernicama preporuka i. v. infuzija 150 ml 3 % NaCl, što je jednostavnija opcija, kod pacijenata koji tjelesnom težinom znatno odstupaju od standarda preporuka je umjesto 150 ml koristiti 2 ml/kg TT otopine. Terapijski algoritam prikazan je na slikama 2 i 3, a razine dokaza i preporuke u tablicama 2 i 3.

DEMIJELINIZACIJSKI SINDROM

S obzirom na to da je rizik razvoja edema mozga u pacijenata s teškim ili srednje teškim simptomima hiponatrijemije veći nego potencijalna opa-

snost od razvoja osmotske demijelinizacije, danas je stav da se odmah ordinira terapija 3 % hipertoničnom NaCl u ovih pacijenata². Rizik za razvoj centralne i pontine mijelinolize je minimalan ako se u terapiji hiponatrijemije pridržavamo pravila da porast koncentracije natrija u serumu nije veći od 10 mmol/l u prvih 24 h, odnosno da nije veći od 18 mmol/l u prvih 48 h. Treba imati na umu da nisi svi pacijenti u istom riziku od razvoja demijelinizacijskog sindroma, odnosno da rizik ne ovisi samo o brzini korekcije serumske koncentracije natrija. Naime, veći rizik imaju oni pacijenti koji imaju jetrenu bolest (osobito alkoholne etiologije), zatim pacijenti koji u terapiji koriste tijazidne diuretike ili antidepressive^{55,56}. Ako se ipak dogodi da je brzina korekcije hiponatrijemije prebrza (prelazi preporučene granice od 10 mmol/24 h, tj. 18 mmol/48 h) preporuka je zaustaviti sve aktivne terapijske mjere te nakon ekspertne rasprave, ako se usuglasio stav, ordinirati infuziju tekućina bez elektrolita (npr. i. v. glukozne otopine) 10 ml/kg u periodu kroz 1 h uz monitoring diureze. Moguće je i ordinirati dezmopresin 2 mcg i. v.^{2,57}.

ZAKLJUČAK

Hiponatrijemija, definirana kao serumska koncentracija Na < 135 mmol/l, najčešći je poremećaj metabolizma tjelesnih tekućina i ravnoteže elektrolita u kliničkoj praksi². Koliko je ovaj poremećaj učestao govori podatak da hiponatrijemiju

ima 15 – 30 % hospitaliziranih pacijenata². Hiponatrijemija je povezana s povećanom stopom smrtnosti, kao i produljenim bolničkim boravkom^{1,2,4}. U najvećeg broja pacijenata hiponatrijemija je posljedica povećane količine vode (unese ne ili oralno ili paraneteralno) koja se ne može odstraniti iz organizma. Većinom je povezana s proporcionalnim sniženjem serumske osmolalnosti, iako postoje klinički entiteti u kojima je povezana s normalnom ili čak povišenom osmolalnosti seruma. U pristupu pacijentu s hiponatrijemijom od životne je važnosti ustanoviti radi li se o akutnim, teškim simptomima hiponatrijemije, kako bi se na vrijeme počelo s terapijskim mjerama koncentriranom 3 % otopinom NaCl. U slučaju izostanka ovih simptoma, dijagnostički algoritam nas usmjerava prema određenim diferencijalno dijagnostičkim entitetima ovisno o vrijednosti urinske osmolalnosti i koncentracije Na u urinu kako bi terapija bila što točnija i odgovarajuća uzročnom faktoru hiponatrijemije.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Sturdik I, Adamcova M, Kollerova J, Koller T, Zelinkova Z, Payer J. Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *Eur J Intern Med* 2014;25:379-82.
2. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:G1-47.
3. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66: 367-72.
4. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:227-38.
5. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:471-503.
6. Brown OA. Understanding postoperative hyponatremia. *Urol Nurs* 2004;24:197-201.
7. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* 1999; 159:333-6.
8. Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci* 2008;9: 519-31.
9. Lechner SG, Markworth S, Poole K, Smith ES, Lapatsina L, Frahm S et al. The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors. *Neuron* 2011;27:69:332-44.
10. Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:613-20.
11. Thrasher TN. Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Front Neuroendocrinol* 1994;15:157-96.
12. Baylis PH. Posterior pituitary function in health and disease. *Clin Endocrinol Metab* 1983;12:747-70.
13. Robertson GL. Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *J Lab Clin Med* 1983;101:351-71.
14. Beck FX, Neuhofer W. Response of renal medullary cells to osmotic stress. *Contrib Nephrol* 2005;148:21-34.
15. Robinson AG, Verbalis JG. Posterior Pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier, 2011;291-323.
16. Davis PJ, Davis FB. Water excretion in the elderly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:867-75.
17. Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, van Solinge WW, Egberts TC, Jansen PA. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013;12:165-73.
18. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia--calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973;289:843-4.
19. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399-403.
20. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 1989;86:315-8.
21. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989;110:24-30.
22. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993;103:601-6.
23. Szatalowicz VL, Miller PD, Lacher JW, Gordon JA, Schrier RW. Comparative effect of diuretics on renal water excretion in hyponatraemic oedematous disorders. *Clin Sci (Lond)* 1982;62:235-8.
24. Hamdi T, Latta S, Jallad B, Kheir F, Alhosaini MN, Patel A. Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *South Med J* 2010;103:793-9.
25. Murphy FD, Settini AL, Kozokoff NJ. Renal disease with the salt losing syndrome; a report of four cases of so-called salt losing nephritis. *Ann Intern Med* 1953;38: 1160-76.
26. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989;321:492-6.
27. Ishikawa S, Schrier RW. Effect of arginine vasopressin antagonist on renal water excretion in glucocorticoid and mineralocorticoid deficient rats. *Kidney Int* 1982; 22:587-93.
28. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1820-32.
29. Papanek PE, Raff H. Physiological increases in cortisol inhibit basal vasopressin release in conscious dogs. *Am J Physiol* 1994;266:1744-51.
30. Yee AH, Burns JD, Wijdicks EF. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2010;21:339-52.

31. Better OS. Impaired fluid and electrolyte balance in hot climates. *Kidney Int Suppl* 1987;21:S97-101.
32. Namdar T, Stollwerck PL, Stang FH, Siemers F, Mailander P, Lange T. Transdermal fluid loss in severely burned patients. *Ger Med Sci* [Internet]. 2010;8. [cited 2014 June 24]. Available from: <http://www.egms.de/static/pdf/journals/gms/2010-8/000117.pdf>
33. UpToDate [Internet]. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of volume depletion in adults [cited 2014 June 15]. Available from: <http://www.uptodate.com/home>.
34. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-72.
35. Faustini-Fustini M, Anagni M. Beyond semantics: defining hyponatremia in secondary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 2006;29:267-9.
36. Kilpatrick ES. Disorders of sodium balance: hypothyroidism and hyponatraemia: an old wives' tale? *BMJ* 2006;332:854.
37. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:598-9.
38. Musch W, Xhaet O, Decaux G. Solute loss plays a major role in polydipsia-related hyponatraemia of both water drinkers and beer drinkers. *QJM* 2003;96:421-6.
39. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1028-31.
40. Sanghvi SR, Kellerman PS, Nanovic L. Beer potomania: an unusual cause of hyponatremia at high risk of complications from rapid correction. *Am J Kidney Dis* 2007;50:673-80.
41. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007;28:980-8.
42. Arevalo Lorigo JC, Carretero Gomez J, Formiga F, Montero Perez-Barquero M, Trullas Vila JC, Aramburu Bodas O et al. Hyponatremia as predictor of worse outcome in real world patients admitted with acute heart failure. *Cardiol J* 2013;20:506-12.
43. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994;128:564-74.
44. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1410-20.
45. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984;310:347-52.
46. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-26.
47. Gianotti RJ, Cardenas A. Hyponatraemia and cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014;2:21-6.
48. Yu C, Sharma N, Saab S. Hyponatremia: clinical associations, prognosis, and treatment in cirrhosis. *Exp Clin Transplant* 2013;11:3-11.
49. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hyponatremia in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med* 1969;280:1135-41.
50. Kleeman CR, Adams DA, Maxwell MH. An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease. I. Normal solute intake. *J Lab Clin Med* 1961;58:169-84.
51. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008;108:46-59.
52. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008;101:583-8.
53. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1822-8.
54. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010;25:554-63.
55. Huq S, Wong M, Chan H, Crimmins D. Osmotic demyelination syndromes: central and extrapontine myelinolysis. *J Clin Neurosci* 2007;14:684-8.
56. Twardowschy CA, Bertolucci CB, Gracia Cde M. Pontine and extrapontine osmotic myelinolysis after the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:858-64.
57. Tomlin SC, Williams R, Riley S. Preventing overcorrection of hyponatraemia with desmopressin. *BMJ Case Rep* [Internet] 2011. [cited 2014 June 17]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3214214/pdf/bcr.07.2011.4512.pdf>
58. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.