

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com</p>	
---	--	---

The clinical importance and management of hyponatremia – an overview

Rytis Trojanas¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Hyponatremia defined as a serum sodium concentration below 135 mmol/l, is the most common water and electrolyte balance disorder, that often poses diagnostic and management challenges. Hyponatremia is classified based on serum sodium concentration, time of presence, clinical symptoms, osmolality and volemic status. The causes of hyponatremia are various, including low sodium intake, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, use of diuretics or other drugs, nephrotic syndrome, polydipsia, vomiting and diarrhea, adrenal insufficiency, hypovolemia, heart failure and cirrhosis. Precise diagnosis of hyponatremia determines most effective approach of treatment. Clinical symptoms of hyponatremia depend on the duration and severity of hyponatremia: from asymptomatic cases or mild, non-specific symptoms (nausea, vomiting, headache and confusion) to severe symptoms (altered mental status, delirium, seizures and coma). The classification, etiology and manifestation of the disease shows that this condition is very heterogeneous. Although hyponatremia is associated with worse outcomes and longer hospitalization, hyponatremia is often misdiagnosed and mistreated. The diagnosis of hyponatremia should be based on symptoms, its duration, extensive anamnesis and physical examination. The treatment of severe symptomatic hyponatremia is independent on the cause. Severe symptomatic hyponatremia should be treated with quick intravenous hypertonic sodium chloride infusion. The treatment of mild and moderate hyponatremia should be based on the etiology. During correction of hyponatremia, avoid rapid overcorrection of serum sodium concentration, which can result in osmotic demyelination syndrome.

Keywords: hyponatremia, severe hyponatremia, sodium, electrolytes, homeostasis.

Hiponatremijos klinikinė svarba ir gydymas – apžvalga

Rytis Trojanas¹

¹*Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Hiponatremija – natrio koncentracijos kraujo serume sumažėjimas mažiau 135 mmol/l, yra pats dažniausias vandens ir elektrolitų balanso sutrikimas, kuris neretai sukelia diagnostikos bei gydymo iššūkių. Hiponatremija klasifikuojama pagal natrio koncentraciją kraujo serume, atsiradimo laiką, simptomus, osmoliškumą bei volemitiją. Hiponatremijos priežastys yra įvairios, įskaitant nepakankamą natrio vartojimą, sutrikusios antidiuretino hormono sekrecijos sindromą, diuretikų ar kitų vaistų vartojimą, nefrozinį sindromą, polidipsiją, vėmimą ir viduriavimą, antinksčių nepakankamumą, hipovolemiją, širdies nepakankamumą bei kepenų cirozę. Tikslus diagnozės nustatymas lemia efektyvesnę hiponatremijos gydymą. Hiponatremijos klinika varijuoja priklausomai nuo būklės trukmės bei sunkumo: nuo besimptomų atvejų ar lengvų, nespecifinių simptomų (pykinimas, vėmimas, galvos skausmas, sumišimas) iki sunkių simptomų (sutrikusi sąmonė, delyras, traukuliai bei koma). Hiponatremijos klasifikacija, etiologija bei klinika rodo, kad ši būklė yra labai heterogeniška. Nors hiponatremija susijusi su prastesnėmis gydymo išėjimais bei ilgesne hospitalizacija, dažnai hiponatremija lieka ne iki galo diagnozuota bei išspręsta. Hiponatremijos diagnostika turėtų būti grindžiama klinika, jos trukme, išsamia anamneze bei fiziniu ištyrimu. Sunkios simptominės hiponatremijos gydymas nepriklauso nuo sukėlusios hiponatremiją priežasties. Sunki simptominė hiponatremija turėtų būti gydoma greita intravenine hipertoniško natrio chlorido tirpalo infuzija. Lengva bei vidutinė hiponatremija turėtų būti gydoma atsižvelgiant į etiologiją. Gydant hiponatremiją reikėtų vengti per greito natrio koncentracijos kraujo serume, kurio pasekoje galima sukelti osmosinį demielinizacijos sindromą.

Raktažodžiai: hiponatremija, sunki hiponatremija, natriis, elektrolitai, homeostazė.

1. Įvadas

Natris yra pagrindinis organizmo užląstelinis katijonas, kartu su anijonu chloru, lemiantis užląstelinio skysčio osmoliškumą. Esant nesutrikusiam troškulio jutimui, kraujo serumo osmoliškumas yra reguliuojamas per druskos ir vandens homeostazės mechanizmus (1). Hiponatremija pati iš savęs nėra liga, o patofiziologinis procesas, kurio metu sutrinka vandens homeostazė (2). Natrio koncentracija kraujo serume (S_{Na}) yra išlaikoma gana siaurose fiziologinėse ribose, nepaisant nemažo natrio ir vandens suvartojimo svyravimų tarp žmonių (3). Būklė, kai natrio koncentracija kraujo serume (S_{Na}) sumažėja mažiau 135 mmol/l, vadinama hiponatremija. Tai dažniausiai klinikinėje praktikoje sutinkamas vandens ir elektrolitų balanso sutrikimas, kurio vidutiniškai lengva forma (< 135 mmol/l) nustatoma apie 15%, vidutinė (< 130 mmol/l) – apie 4% ir sunki (< 125 mmol/l) – apie 2% hospitalizuojamų pacientų (4). Tyrimai rodo, nepaisant plataus paplitimo ir su hiponatremija susijusių komplikacijų, klinicistai neretai neatsižvelgia į hiponatremijos svarbą. Laiku nenustatyta hiponatremija lemia dar didesnę S_{Na} mažėjimą ir to pasekoje besivystančias komplikacijas (5). Hiponatremijos korekcija turėtų būti adekvati, kad būtų išvengta nekoreguotos hiponatremijos komplikacijų, tačiau korekcija neturėtų viršyti nustatytų paros normų, kadangi taip galima sukelti jatrogeninį smegenų pažeidimą (6). Šiame straipsnyje bus apžvelgta hiponatremijos klasifikacija, patofiziologija, diagnostikos bei gydymo metodai.

2. Epidemiologija

Lengva hiponatremija (130-135 mmol/l S_{Na}) gali išsivystyti iki 30% stacionarizuotų pacientų. Vidutinė-sunki hiponatremija (≤ 125 -129 mmol/l S_{Na}) gali išsivystyti iki 7% stacionarizuotų pacientų (7).

Hiponatremijos paplitimas varijuoja tarp ligonių bei ligoninės skyrių. Didžiausia tikimybė išsivystyti hiponatremijai nustatyta chirurgijos (32%), vidaus ligų (36%) bei intensyvios terapijos (38%) skyriuose (8).

3. Klasifikacija

Hiponatremija diagnozuojama, esant natrio koncentracijai kraujo serume < 135 mmol/l. Hiponatremija skirstoma į hipotoninę, pseudohiponatremiją bei nehipotoninę hiponatremiją (9).

3.1. Hipotoninė hiponatremija klasifikuojama pagal ekstraląstelinio skysčio tūrį į hipovoleminę, euvoleminę ir hipervoleminę. Hipotoninė hiponatremija visada yra pasekmė sumažėjusios laisvo vandens ekskrecijos, kuri lemia bendro vandens kiekio padidėjimą ir reliatyvų natrio bei kalio sumažėjimą (10).

3.2. Pseudo-hiponatremija tai klaidingai žema natrio koncentracija normalaus osmoliškumo kraujo serume. Taip nutinka dėl padidėjusios serumo baltymų ar lipidų koncentracijos kraujo serume, naudojant rutininius laboratorijos testus, pvz. netiesioginę potenciometriją (11).

3.3. Nehipotoninė hiponatremija gali išsivystyti dėl padidėjusio kraujo serumo osmoliškumo, kuris atsiranda dėl papildomų osmolių kraujo serume. Papildomi osmoliai pritraukia vandenį iš

intraląstelinio tarpo, to pasekoje serumas praskiedžiamas ir nustatoma sumažėjusi S_{Na} (9).

Hiponatremija pagal kliniką nepriklausomai nuo natrio koncentracijos kraujo serume yra skirstoma į besimptomę, lengvą simptominę ir sunkią simptominę. Be to, pagal atsiradimo laiką skiriama lėtinė bei ūmi hiponatremija (12).

4. Patofiziologija

Hiponatremija atsiranda dėl inkstų negebėjimo pašalinti vandens pertekliaus, kuris susidaro dėl per didelio jo suvartojimo ar per didelės vandens apkrovos. Vandens suvartojimas priklauso nuo troškulio mechanizmo. Troškulio jausmas atsiranda dėl padidėjusio kraujo plazmos osmoliškumo. Troškulys jaučiamas per pogumburyje lokalizuotus osmoreceptorius, kurie sužadina antidiuretinio hormono (vazopresino) atpalaidavimą iš užpakalinės hipofizės (13). Antidiuretinis hormonas veikia per V2 receptorius, esančius bazolateralinėje inkstų surenkamųjų kanalėlių ląstelių pusėje, taip sužadindamas akvaporinų ekspresiją luminalinėje surenkamųjų kanalėlių ląstelių pusėje, kas lemia padidėjusią vandens absorbciją ir troškulio išnykimą (14).

Hiponatremija atsiranda dėl nuolatinės antidiuretinio hormono stimuliacijos (15):

- Normali, tačiau nuolatinė antidiuretinio hormono stimuliacija dėl hipovolemijos. Volemijos sumažėjimas gali būti dvejų mechanizmų: kraujo tūrio netekimas bei edemiškiems pacientams su širdies nepakankamumu ar kepenų ciroze, kurių audinių perfuzija sumažėjusi dėl žemos širdies išstūmimo frakcijos ar arterinės vazodilatacijos. Sumažėjusi audinių perfuzija

jaučiama per baroreceptorius trejose vietose:

1) karotidiniame sinuse bei aortos lanke, kurie reguliuoja simpatinę nervų sistemą bei netekus didelio kraujo tūrio, antidiuretinio hormono sekreciją. 2) Glomerulų aferentinėse arteriolėse, kurie reguliuoja renino - angiotenzino - aldosterono sistemos aktyvumą. 3) prieširdžiuose ir skilveliuose, kurie reguliuoja natriuretinių peptidų atsipalaidavimą. Dėl baroreceptorių aktyvumo organizme sulaikomas vanduo.

- Patologinė antidiuretinio hormono sekrecija, pvz. sutrikusios antidiuretinio hormono sekrecijos sindromas

5. Hiponatremijos priežastys

Pseudohiponatremija turėtų būti įtariama esant normaliam kraujo osmoliškumui. Sumažėjusi natrio koncentracija kraujo serume nustatoma kaip artefaktas dėl didelio laipsnio hipertrigliceridemijos ar chilomikronemijos arba dėl sunkios paraproteinemijos (16).

Gliukozė, manitolis bei glicinas didina kraujo serumo osmoliškumą, kas lemia vandens persiskirstymą tarp intraląstelinio ir ekstraląstelinio skysčio, to pasekoje išsivysto nehipotoninė hiponatremija. Pašalinus papildomus osmolitus iš serumo, vandens persiskirstymas sumažėja, todėl natrio koncentracija padidėja (17).

Hipotoninė hiponatremija gali būti stebima pacientams su hipovolemija, būklėmis, pasižyminčiomis žema širdies išstūmimo frakcija, kepenų ligomis, nefroziniu sindromu bei sutrikusios antidiuretinio hormono sekrecijos sindromu (18).

6. Klinika

Hiponatremijos simptomų sunkumas koreliuoja su jos išsivystymo laiku bei natrio koncentracija (19). Besivystant hiponatremijai, visos ląstelės pradeda kaupti vandenį ir tinti. Todėl tai ypač problematiška galvos smegenims, suvaržytoms neelastingos kaukolės. Astroцитai yra itin jautrūs osmosiniam stresui, nors per pirmąsias 6-12 val. išstumdami iš ląstelės kalio ir kitų elektrolitų jonus bei per 24-48 val. kitus osmolitus, įskaitant glutaminą ir tauriną, mažina intraląstelinį osmoliškumą, taip sumažindami edemą, esant hipotoninei hiponatremijai (20). Todėl atsižvelgiant į šiuos mechanizmus, ūmi hiponatremija apibrėžiama kaip išsivystanti per mažiau nei 48 val. Lėtinė hiponatremija esti ilgiau bei atspindi daugumą hiponatremijos atvejų (21). Atsižvelgus į per greitos lėtinės hiponatremijos korekcijos komplikacijų riziką, visi atvejai, kurių hiponatremijos trukmė nežinoma, turėtų būti laikomi lėtiniais. Ūmios, išsivysčiusios per mažiau nei 48 val., sunkios ($S_{Na} < 125$ mmol/l) hiponatremijos atveju ląstelių edema lenkia kompensacinius mechanizmus, todėl klinika daugiausia pasireiškia neurologiniais simptomais nuo pykinimo ir vėmimo pereidami į letargiją, galvos skausmą, sumišimą bei raumenų spazmus (22). Ūmios, sunkios hiponatremijos komplikacijos yra smegenų edema, traukuliai, koma, smegenų strigimas bei neurogeninė plaučių edema (23). Nors lėtinė hiponatremija gali būti sunki ($S_{Na} < 125$ mmol/l), dauguma pacientų su lengva ($S_{Na} < 135$ mmol/l) ar vidutine ($S_{Na} 125-129$ mmol/l) hiponatremija neturi išreikštų simptomų, kurie lieka nedideli (24). Lėtinė hiponatremija yra susijusi su didesne griuvimų,

lūžių, osteoporozės, eisenos nestabilumo, kognityvinių sutrikimų rizika (25).

7. Diagnostika

Iš pradžių, reiktų atmesti pseudohiponatremijos bei nehipotoninės hiponatremijos galimybes. Diagnozuojant hipotoninę hiponatremiją, reikia įvertinti ekstraląstelinio skysčio būseną – volemią. Pagal tai nustatoma ar pacientas yra hipovolemiškas, euvolemiškas ar hipervolemiškas. Nustačius volemijos būseną, natrio koncentracija šlapime bei šlapimo osmoliškumas suteikia svarbią diagnostinę informaciją. Šių trijų tyrimų – volemijos, natrio koncentracijos šlapime bei šlapimo osmoliškumo – kombinacija leidžia diferencijuoti hiponatremijos priežastis (26-27).

7.1. Kadangi lengvai negalime išmatuoti intravaskulinio tūrio, volemijos būseną nustatoma kliniškai pagal anamnezę, fizinį ištyrimą bei laboratorinius rodiklius. Simptomai, pvz. vėmimas, viduriavimas, ortostatinė hipotenzija, tachikardija, sausos gleivinės, sumažėjęs odos turgoras, būdingi tūrio netekimui leidžia įtarti hipovolemiją. Padidėjusi kreatinino, šlapalo bei šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje yra nespecifiniai, tačiau būdingi hipovolemijos rodikliai. Simptomai, pvz. poodinė edema, ascitas, plaučių edema, būdingi perkrovimui tūriu. Padidėjusi smegenų natriuretino peptido koncentracija kraujyje taip pat leidžia įtarti hipervolemiją. Pacientai be simptomų, būdingų hipovolemijai bei hipervolemijai turėtų būti traktuojami kaip euvolemiški (27).

7.2. Natrio koncentracija šlapime (U_{Na}) iš esmės rodo aldosterono poveikį inkstams (mažesnė koncentracija rodo aldosterono reguliuojamą

natrio sulaikymą) bei inkstų perfuziją (natrio reabsorbcija proksimaliniuose kanalėliuose padidėja, kai žema inkstų perfuzija stimuliuoja renino sukeltą angiotenzino II sekreciją). U_{Na} koncentracija < 20 mmol/l praktiškai visada rodo žemą cirkuliuojantį tūrį, t.y. hipovolemiją. Tačiau dalis hipovolemiškų pacientų, pvz. vartojantys diuretikus, gaunantys bikarbonatus, sergantys Adisono liga ar hipoaldosteronizmu, gali turėti didelį U_{Na} . Taip pat, sutrikusios antidiuretinio hormono sekrecijos sindromu sergantys pacientai (laikomi euvolemiškais), kurie vartoja per mažai druskos gali turėti $U_{Na} < 20$ mmol/l (26).

7.3. Šlapimo osmoliškumas rodo antidiuretinio hormono poveikį inkstams. Šlapimo osmoliškumo matavimas netiesiogiai rodo antidiuretinio hormono koncentraciją kraujo plazmoje. Žemas šlapimo osmoliškumas (< 100 mOsm/kg) atspindi žemą ar nulinę antidiuretinio hormono koncentraciją plazmoje. Nors šlapimo osmoliškumas nerodo volemijos būsenos, šis tyrimas yra svarbus diagnozuojant sutrikusios antidiuretinio hormono sekrecijos sindromą (28).

8. Gydymas

Hiponatremija reikalauja subalansuoto gydymo – tokio, kuris atspindi klinikinę situaciją bei tuo atveju duotų daugiausiai naudos, nesukeldamas žalingo šalutinio poveikio (29).

8.1. Sėkmingas sunkios hiponatremijos gydymas susideda iš 1) tolimesnio natrio koncentracijos kraujo serume kritimo prevencijos 2) smegenų strigimo prevencijos 3) hiponatremijos simptomų sumažinimo 4) per greitos korekcijos ir osmosinio demielinizacijos sindromo išvengimo (30). Pradinei korekcijai turėtų būti skiriama 150 ml

3% hipertoninio natrio chlorido tirpalo greita infuzija per 20 min. Po pirmosios infuzijos, reiktų pakartoti S_{Na} tyrimą bei skirti dar vieną 150 ml 3% hipertoninio natrio chlorido tirpalo infuziją, kol pasiekiamas S_{Na} padidėjimas 5 mmol/l arba simptomai regresuoja. Toks gydymas bei monitoravimas leidžia išvengti per greito natrio koncentracijos atstatymo komplikacijų (31).

8.2. Išskyrus hipovoleminę hiponatremiją, lėtinės hiponatremijos gydymas remiasi vandens suvartojimo ribojimu bei vandens pašalinimu per inkstus. Skysčių ribojimas (< 1 l/d) yra esminis lėtinės euvoleminės bei hipervoleminės hiponatremijos gydymas (32). Padidėję $U_{Na} \geq 130$ mmol/l bei $U_{Osm} \geq 500$ mOsm/kg yra susiję su remisijos nepasiekimu vien tik skysčių ribojimu. Farmakologinė terapija padeda padidinti vandens šalinimą per inkstus. Naudojama kilpiniai diuretikai, šlapalas, vazopresino receptorių antagonistai (vaptanai) bei demeklociklinas (33).

8.3. Per greita hiponatremijos korekcija gali sukelti osmosinį demielinizacijos sindromą, kuris pasireiškia neurologine simptomatika: parėzėmis, dizartrija, disfagija, ataksija, mutizmu, delyru, tremoru, distonijomis ir traukuliais, encefalopatija bei koma, todėl reiktų apsiriboti natrio koncentracijos serume padidiniu iki 12 mmol/l per pirmąsias 24 val. bei iki 18 mmol/l per pirmąsias 48 val (34).

9. Išvados

Hiponatremija yra polietiologinis vandens ir elektrolitų balanso sutrikimas, kuris gali atspindėti didžiulį spektrą patologijų. Nors hiponatremija yra susijusi su didesniu pacientų mirtingumu bei sergamumu, dažnu atveju lieka ne iki galo

diagnozuota. Ūminė hiponatremija gali sukelti pavojų gyvybei, todėl turi būti tinkamai gydoma, taip pat išvengiant su gydymu susijusių komplikacijų. Svarbu nepamiršti, kad hiponatremijos gydymas neapsiriboja natrio tirpalo skyrimu, bet įtraukia ir skysčių ribojimą bei farmakologines priemones.

10. Literatūros sąrašas

1. Scheuter C, Rutishauser J. Hyponatriämie [Hyponatremia]. *Ther Umsch*. 2011 Jun;68(6):327-36. German.
2. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017 May;28(5):1340-1349.
3. Anna E, Stanhewicz W, Larry Kenney, Determinants of water and sodium intake and output, *Nutrition Reviews*, Volume 73, Issue suppl_2, 1 September 2015, 73–82.
4. Asadollahi K, Beeching N, Gill G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM*. 2006 Dec;99(12):877-80.
5. Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN, Nistor I, Van Biesen W, Webster AC, Vanholder R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMC Med*. 2014 Dec 11;12:1.
6. Sterns RH, Hix JK, Silver SM. Management of hyponatremia in the ICU. *Chest*. 2013 Aug;144(2):672-679.
7. Thompson C, Hoorn EJ. Hyponatraemia: an overview of frequency, clinical presentation and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;26 Suppl 1:S1-6.
8. H Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jan;21(1):70-6.
9. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia - presentations and management. *Clin Med (Lond)*. 2017 Jun;17(3):263-269.
10. Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Semin Nephrol*. 2009 May;29(3):239-56.
11. Hussain I, Ahmad Z, Garg A. Extreme hypercholesterolemia presenting with pseudohyponatremia - a case report and review of the literature. *J Clin Lipidol*. 2015 Mar-Apr;9(2):260-4.
12. Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 Mar;20(2):161-8.
13. Biswas M, Davies JS. Hyponatraemia in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2007 Jun;83(980):373-8.
14. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Sep;30(3):671-94, vii.
15. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Nov;18(6):760-71.
16. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1465-9.
17. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, Halperin ML, Bohn D. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2007 May;150(5):467-73.

18. Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. *Front Horm Res.* 2019;52:24-35.
19. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet.* 1998 Jul 18;352(9123):220-8.
20. Giuliani C, Peri A. Effects of Hyponatremia on the Brain. *J Clin Med.* 2014 Oct 28;3(4):1163-77.
21. Portales-Castillo I, Sterns RH. Allostasis and the Clinical Manifestations of Mild to Moderate Chronic Hyponatremia: No Good Adaptation Goes Unpunished. *Am J Kidney Dis.* 2019 Mar;73(3):391-399.
22. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichtle AB, Buhl D, Schwarz C, Funk GC, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med.* 2012 Nov;125(11):1125.e1-1125.e7.
23. Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the Brain. *Kidney Int Rep.* 2017 Sep 1;3(1):24-35.
24. Decaux G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med.* 2006;119(7 Suppl 1):S79-82.
25. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006 Jan;119(1):71.e1-8.
26. Tzoulis P, Runkle-De la Vega I. The Diagnostic Approach to the Patient with Hyponatremia: Are the Correct Investigations Being Done? *Front Horm Res.* 2019;52:190-199.
27. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42.
28. Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management. *J Endocrinol Invest.* 2016 Sep;39(9):991-1001.
29. Ball SG, Iqbal Z. Diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar;30(2):161-73.
30. Tandukar S, Rondon-Berrios H. Treatment of severe symptomatic hyponatremia. *Physiol Rep.* 2019 Nov;7(21):e14265.
31. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014 Feb 25;170(3):G1-47.
32. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007 May 17;356(20):2064-72.
33. Winzeler B, Lengsfeld S, Nigro N, Suter-Widmer I, Schütz P, Arici B, Bally M, Blum C, Bock A, Huber A, Müller B, Christ-Crain M. Predictors of nonresponse to fluid restriction in hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Intern Med.* 2016 Dec;280(6):609-617.
34. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci.* 2010 Jun;339(6):561-7.