

# Poruchy koncentrace sodíku – nové informace

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

## SOUHRN

Poruchy koncentrace sodíku, zejména hyponatremie, jsou časté především u hospitalizovaných pacientů. Při pomalé korekci panují obavy z edému mozku, při rychlé vzniká riziko osmotického demyelinizačního syndromu. Přestože jsou k dispozici doporučení pro diagnostiku a léčbu, v realitě se jimi lékaři často neřídí a velmi častá je příliš pomalá nebo příliš rychlá korekce. K většině navržených postupů navíc neexistují randomizované studie. Zůstává tedy hodně nevyřešených otázek a kontroverzí, které jsou předmětem článku.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** hypernatremie - hyponatremie - osmotický demyelinizační syndrom

## Úvod

Poruchy koncentrace sodíku jsou v populaci hospitalizovaných i ambulantních pacientů časté. Jejich příčiny bývají komplexní a léčba často komplikovaná. Rozsáhlejší doporučení americká i evropská<sup>1,2</sup> byla publikována již před více než deseti lety a byla založena z velké části na konsenzu expertů, protože data ze studií nebyla k dispozici. Otázkou je, zda nyní máme více důkazů, podle kterých by se mohla řídit diferenciální diagnostika a léčba.

Opakovat publikovaná doporučení není přínosné, jsou volně dostupná online a česky vyšel výtah nejdůležitějších informací v Aktualitách v nefrologii.<sup>3</sup> Tento článek bude tedy zaměřen na přetrvávající kontroverze nebo nové poznatky.

## Syndrom nadměrné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), nebo syndrom centrálního plýtvání solí (CSWS)?

Syndrom centrálního plýtvání solí na podkladě zvýšené exkrece natriuretických peptidů byl dlouho považován za častou a důležitou příčinu hyponatremie u pacientů s postižením mozku. Po objevení nadměrné sekrece antidiuretického hormonu začal být CSWS považován za minoritní záležitost. Bohužel oba stavy se vyznačují podobnými nálezy – vedle hyponatremie je to moč koncentrovaná nad 100–200 mosmol/l s koncentrací sodíku nad 30 mmol/l. Teoreticky by pacienti s CSWS měli být hypovolemičtí a pacienti se SIADH normovolemičtí nebo hraničně hypervolemičtí. To je ovšem klinicky často obtíž-

né rozeznat. Rozlišení by bylo možné na podkladě frakční exkrece kyseliny močové (vysoká u obou, ale po korekci natremie se normalizuje u SIADH), případně frakční exkrece fosfátů (vysoká u CSWS, normální u SIADH). U CSWS může být i zvýšená koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP). Podání fyziologického roztoku zlepšit natremii u CSWS, ale paradoxně ji může zhoršit u SIADH.<sup>4</sup> Diskuse o existenci a neexistenci CSWS však stále pokračuje.<sup>5–7</sup>

Spor naštěstí neohrožuje výrazně iniciální péči o pacienta. Závažně symptomatictí pacienti potřebují hypertonický solný roztok v obou případech. Restrikce tekutin pak udrží zlepšení natremie u SIADH, zatímco ztráty sodíku u CSWS pokračují.

## Bolus 3% NaCl, nebo kontinuální infuze?

U symptomatické hyponatremie evropská doporučení nasazují bolusovou léčbu, zatímco americká u střední závažnosti doporučují kontinuální podávání 3% chloridu sodného (NaCl). V relativně malé korejské studii bolusové podávání prokázalo lepší účinek k dosažení cílové natremie za první hodinu a menší riziko terapie ke zpětnému snížení koncentrace sodíku, i když riziko překorigování se statisticky nelišilo.<sup>8</sup> K podobným závěrům dospěla také irská studie<sup>9</sup> u 50 pacientů s hyponatremií na podkladě syndromu nadměrné antidiurézy (SIAD). Pacienti dostali buď bolus 150 ml 3% NaCl, nebo kontinuální infuzi 20 ml/h stejného roztoku. Za 6 hodin bylo dosaženo zvýšení koncentrace Na o 6 mmol/l u bolusu a zlepšení skóre Glasgow Coma Scale (GCS) u pacientů s bolusem, zatímco

u pacientů, kteří dostali infuzi, došlo ke zvýšení pouze o 2 mmol/l a skóre GCS se zlepšovalo podstatně pomaleji. Po 24 hodinách se stupeň korekce už nelišil. U pěti pacientů z bolusové skupiny bylo nutno podat desmopresin a/nebo glukózu pro překorigování. Pokud jde o mortalitu, zemřeli čtyři pacienti ze skupiny s infuzí, což nebylo při daném počtu statisticky významné. Všichni zemřeli měli buď kraniotrauma, nebo edém mozku.

Přestože bolusové podávání je pracnější, zejména u pacientů s akutní hyponatremií a/nebo s edémem mozku je rychlost korekce v prvních hodinách zásadní a vede rychleji ke zlepšení stavu.

### Jiné možnosti léčby než chlorid sodný intravenózně?

Existují studie s perorálním (p.o.) příjmem hypertonickeho solného roztoku u vytrvalostních sportovců s hyponatremií a středně závažnými projevy, kde p.o. terapie zmírňuje projevy bez změny natremie, ale jde o velmi malá čísla a léčba není ideálně tolerována.<sup>10–12</sup>

U chronických pacientů je další možností podávání urey, která zajistí osmotickou diurézu. Tolerance je ale špatná kvůli nepříjemné chuti. Suplementace bílkovin ve formě proteinového prášku v množství 90 g za den zvýšila u mírné hyponatremie medián Na o 3 mmol/l,<sup>13</sup> což bylo podobné jako podávání 30 g urey u týchž pacientů. Pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin by ovšem taková suplementace bílkovin k běžné stravě jistě nebyla dlouhodobě vhodná.

U pacientů se SIAD se zlepšila natremie po empagliflozinu. V malé studii se zkříženým uspořádáním se po čtyřech týdnech<sup>14</sup> u 14 pacientů zvýšila natremie o 4,1 mmol/l oproti placebu.

Syndrom nadměrné antidiurézy vyžaduje primárně restrikcii tekutin. Ne vždy je toto opatření dostatečné. Malá thajská studie u 92 pacientů porovnávala v poměru 1 : 1 : 1 restrikcii vody, restrikcii vody + furosemid a kombinaci restrikce vody + furosemidu + NaCl. Korekce natremie nebyla statisticky rozdílná, ale podávání furosemidu bylo spojeno s vyšším rizikem hypokalemie.<sup>15</sup> Mortalita dosáhla 11 % v průběhu 28 dnů, což bylo pravděpodobně dáno tím, že polovina pacientů měla maligní onemocnění.

### Proaktivní, nebo retroaktivní desmopresin při hluboké hyponatremii se závažnými symptomy?

Další otázkou je, zda volit proaktivní podávání desmopresinu, nebo jeho reaktivní podání při překorigování. Pakchotanon a spol.<sup>16</sup> ve své studii u 49 pacientů s hlubokou hyponatremií a závažnými symptomy zjistili, že riziko překorigování se neliší, ale pacienti léčení proaktivním desmopresinem měli po 48 hodinách vyšší natremii, pravděpodobně proto, že nemocní v retroaktivním režimu dostávali i glukózu. V retroaktivním režimu dostalo desmopresin jen pět z 25 pacientů. Ve studii zemřeli tři pacienti z příčin nesouvisejících s hyponatremií a nebyl pozorován osmotický demyelinizační syndrom. Většina

pacientů tedy desmopresin nepotřebovala bez rizika horších výsledků.

### Rychlost korekce?

Doporučení zmíněná v úvodu varují před rychlou korekcí zejména u chronické nebo hluboké hyponatremie. Neměla by se překračovat dávka 8–10 mmol/l prvních 24 hodin a 8 mmol/l každých dalších 24 hodin s výjimkou akutní hyponatremie trvající několik hodin, kdy je riziko překorigování nízké. Ayus a spol.<sup>17</sup> publikovali metaanalýzu 16 studií,<sup>8,18–32</sup> které vyšly od roku 2015, tedy poté, co byla již k dispozici současná doporučení. Většina těchto studií byla retrospektivních s využitím počítačových databází. Metaanalýza používá kategorie velmi rychlé korekce s hodnotou > 12 mmol/l/den, rychlé korekce ≥ 8–10 mmol/l/den, pomalé korekce < 8 nebo 6–10 mmol/l/den a velmi pomalé korekce < 4–6 mmol/l/den. Je patrné, že kategorie se částečně překrývají, což bylo dáno rozdělením v jednotlivých zařazených studiích. Horní hranice pro velmi pomalou korekci byla v jednotlivých pracích většinou 6 mmol/l/den, ale i 5 mmol/l/den, nebo dokonce 4 mmol/l/den. Naopak dvě studie publikovaly rozdělení pouze na dvě kategorie s hranicí 12 mmol/l/den. Většina studií vylučovala pacienty s těžkou hyperglykemií, některé i pacienty s malignitami,<sup>21</sup> naproti tomu u jiných byla maligní onemocnění přítomna až v 50 %. Většina publikovaných studií i metaanalýza docházejí k závěru, že velmi pomalá korekce má nejhorší prognózu z hlediska mortality v nemocnici i třicetidenní mortality. Rychlá a velmi rychlá korekce se neliší. Pouze jedna studie<sup>31</sup> popisovala zvýšení mortality u pomalé i rychlé korekce proti normě 4–10 mmol/l/den. Další studie u pacientů z emergentního příjmu však nepotvrdila závislost mortality na rychlosti korekce.<sup>33</sup>

Celkem překvapivé je, jak hodně se korekce v jednotlivých studiích odlišuje od doporučené. Optimální postup, tedy v kategorii pomalé, představoval v různých studiích rozpětí od pouhých 30 % do 88 %, ale tato vysoká hodnota vyšla ve studii s rozdělením nad a pod 12 mmol/l/24 h, jinak se čísla pohybovala kolem 50 %. Rychlé překorigování může nastat při spontánní úpravě stavu, na kterou terapie včas nereaguje. Naopak pomalá korekce je buď při těžké komplikované nemoci, která na terapii dostatečně nereaguje, nesprávné diagnóze a nesprávně zvoleném postupu léčby, nebo při terapeutickém nihilismu u pacientů s velmi špatnou prognózou – v jedné ze studií měli zemřelí pacienti ve 47 % metastatické maligní onemocnění ve srovnání se 16 % u přeživších.<sup>32</sup> Horší prognózu má hyponatremie vzniklá v nemocnici.<sup>19</sup>

Adherence k doporučením se ovšem liší. Anonymní online průzkum Evropské endokrinologické společnosti zjistil, že pouze třetina respondentů používá bolusy hypertonickeho roztoku,<sup>34</sup> ostatní střídavě bolusy a infuze nebo jenom infuze, liší se i podané dávky. Podobná britská studie ukázala,<sup>35</sup> že sice většina lékařů podává bolus hypertonickeho sodíku, ale jen 21 % používalo 3% NaCl, ostatní 2,7% nebo 1,8% koncentraci, což je pravděpodobně

dáno dostupností příslušných roztoků. V obou studiích lékaři většinou čekají na kontrolní natremii před podáním dalšího bolusu.

### Incidence osmotické demyelinizace?

Osmotický demyelinizační syndrom (ODS) je obávanou komplikací léčby hyponatremie, zejména u hluboké hyponatremie. Popisný patologický název je centrální pontinní myelinolýza nebo extrapontinní myelinolýza a byl poprvé použit v roce 1959.<sup>36</sup> Metaanalýza autorů Ayus a spol.<sup>17</sup> však u téměř 12 000 pacientů ze 16 studií prokázala jen 31 případů osmotické demyelinizace, což odpovídá 0,3 % u velmi rychlé korekce, 0,5 % u rychlé korekce, 0,2 % u pomalé korekce a méně než 0,1 % u velmi pomalé korekce. V souhrnné tabulce je však uveden počet případů 33 (přibližně 0,28 % všech pacientů). V první řadě je potřeba zvážit, že v deseti zařazených studiích nebyl publikován žádný pacient s ODS. U některých to nebylo ani cílem, protože hodnotily jiné parametry, například bolusovou terapii oproti infuzní,<sup>8</sup> nebo jejich záměrem bylo vytvořit skóre pro výpočet rizika předávkování<sup>23</sup> a podobně.

Počet neadjustovaných neurologických komplikací (neoznačených přímo jako ODS) se plynule zvyšoval s rychlostí korekce podle jedné studie,<sup>27</sup> ale po adjustaci na věk a pohlaví nebyla korelace signifikantní.

Jiná metaanalýza,<sup>37</sup> která zařadila i studie podstatně starší a některé z výše zmíněné metaanalýzy, naopak prokázala korelaci výskytu ODS s rychlou korekcí. Není však jasné, proč některé studie nebyly zařazeny.

Studie Bursta a spol.<sup>35</sup> našla pouze čtyři pacienty se závažnými symptomy při přijetí, kteří měli prokazatelně edém mozku z důvodu hyponatremie, ale celkem 11 pacientů s osmotickým demyelinizačním syndromem. Při propočtení korekce sodíku během každých 24 hodin byla rychlá korekce asociována s ODS. Podobný výsledek představila i studie Mustajokiho<sup>30</sup> u pacientů s natremií < 116, kde měli pacienti s prokázaným ODS korekci sodíku po 24 hodinách 6–11 mmol/l. Protože ale kontroly byly časté (průměrně à 2 h), dala se spočítat korekce za jakýchkoliv průběžných 24 h do 72 h, přičemž nejvyšší hodnoty u stejných pacientů činily 11–14 mmol/l. To by sice naznačovalo, že byly včas podniknuty kroky k reverzi překorigování, ale potvrzuje to souvislost ODS s rychlejší korekcí natremie i tam, kde by podle standardních parametrů nebyla nalezena. Incidence ODS byla v této studii 1,4 %, tedy jedna z nejvyšších.

Incidence ODS závisí na diagnostice, tedy na provedení zobrazovacích metod u pacientů s podezřením na demyelinizaci, případně provedení pitvy u zemřelých. Indikace zobrazovacích metod se velmi liší. Ve starší malé prospektivní studii s pouhými 13 pacienty s rychlou korekcí měli všichni provedenu magnetickou rezonanci (MR). ODS byl zjištěn u tří (23 %) pacientů.<sup>38</sup> Ve studii autorů George a spol.<sup>22</sup> byla provedena MR u 20 % pacientů a incidence ODS zjištěna v 0,5 %. Ve velké studii<sup>28</sup> u pacientů s natremií < 130 podstoupilo 6 % postižených

vyšetření MR a incidence ODS v celé studii byla jen kolem 0,05 %. U pacientů s natremií < 120 mmol/l však dosahovala 0,3 %. Různá incidence je také způsobena kohortou zařazených pacientů. Závisí na vstupní hodnotě natria, zda jde o pacienty s neselektovanými, nebo se selektovanými příčinami hyponatremie, pacienty akutního příjmu, nebo o všechny hospitalizované apod.

### Prognóza osmotického demyelinizačního syndromu?

Centrální pontinní myelinolýza byla původně popsána z autoptických nálezů u pacientů s alkoholismem a malnutricí.<sup>36</sup> Je tedy jasné, že šlo o stav se stoprocentní mortalitou. Prognóza současných pacientů je rozhodně lepší. Americká studie<sup>39</sup> hodnotila 45 pacientů s diagnostikovaným ODS, přičemž posuzovala jejich neurologický stav před hospitalizací pomocí modifikované Rankinovy škály (modified Rankin Scale, mRS), dále při propuštění a poté po šesti měsících, kdy už byla ale k dispozici jen data od 35 pacientů. Šest pacientů zemřelo v nemocnici a další po propuštění, mortalita byla tedy 16 %. Medián mRS byl o na počátku, 3 při propuštění a 1 po šesti měsících, většina pacientů skončila bez zásadního funkčního omezení. Podobné výsledky byly doloženy i ve švédské studii, kde mortalita dosahovala 7,3 % po třech měsících a funkčně soběstačných bylo 60 % pacientů.<sup>40</sup>

### Příčiny osmotické demyelinizace u pacientů bez hyponatremie

Typický obraz osmotické demyelinizace byl prokázán i u pacientů bez hyponatremie. Většinou se jednalo o jiné stavy s velkými osmotickými fluktuacemi v krátké době, např. hypernatremie, hyperglykemie nebo kombinace výše zmíněných. Kazuistiky našly pacienty s hypoglykemií, hypokalemií, hypofosfatemii u alkoholismu a jatrních onemocnění, včetně pacientů s ortotopickou transplantací jater, u malnutrice, v těhotenství a po porodu nebo u sepse. Onemocnění může souviset i s hemofagocytickým syndromem, hypereozinofilním syndromem a Sjögrenovým syndromem. Dále byl podobný nález popsán u léčby kalcineurinovými inhibitory, lithiem nebo magnezíem.<sup>41</sup> Studie, které vycházejí z nálezů osmotické demyelinizace a poté u pacientů hodnotí natremii, prokazují sice často hyponatremii, ale rychlou korekci jen u části z nich.<sup>42</sup> Švédská studie našla mezi lety 1977–2011 celkem 83 pacientů s osmotickým demyelinizačním syndromem, z nichž mělo jen 72 dokumentovanou hyponatremii, ostatní měli normonatremii, hypernatremii nebo údaj nebyl dostupný.<sup>40</sup>

Nelze vyloučit, že někteří z těchto jedinců měli hyponatremii v předhospitalizačním období a nebyly o ní důkazy v podobě laboratorních výsledků.

### Závěr

Hyponatremie je velmi častou poruchou vnitřního prostředí, která nezdědka vzniká u polymorbidních pacientů pokročilého věku nebo s jinou život ohrožující diagnózou,

jako je poranění mozku apod. Přestože jsou k dispozici doporučení pro diagnostiku a léčbu, nejsou v praxi využívána tak, jak by se čekalo, což vede k vysokému procentu případů, kdy rychlost korekce neodpovídá navrženým standardům. Nedostatečná korekce je spojena s vyšší mortalitou, příliš rychlá korekce mortalitu pravděpodobně nezvyšuje, ale častěji vede k osmotickému demyelinizačnímu syndromu. Jak mortalita, tak ODS mohou být způsobeny jinými chorobami, které daní jedinci mají, což ztěžuje hodnocení

výsledků. Incidence ODS je ve všech studiích v řádu desítky procenta až nízkých jednotek procent. Množí se proto hlasy, aby byla kritéria pro správnou korekci rozvolněna směrem nahoru. Podle mého názoru pro tento postup nejsou úplně přesvědčivé důkazy, ovšem stejně tak nejsou dostatečné důkazy pro striktní dodržování doporučení. Co se nemění, je nutnost u léčených pacientů často kontrolovat natremii a zpočátku korigovat koncentrace tak, aby co nejrychleji vymizely závažné projevy hyponatremie.

## LITERATURA

- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126(10 Suppl 1):S1–S42.
- Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al.; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl 2):ii–i39.
- Čertíková Chábová V. Doporučení pro klinickou praxi – diagnostika a léčba hyponatremie. *Akt nefrol* 2014;20:142–147.
- Assadi F. Diagnostic Utility of Fractional Excretion of Urate, Urinary Phosphate and Brain Natriuretic Peptide in Distinguishing Cerebral/Renal Salt Wasting From SIADH in Neurologically Ill Children: A Systematic Review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2025 Oct 7. doi: 10.1111/cen.70049. Online ahead of print.
- Sterns RH, Rondon-Berrios H. Cerebral Salt Wasting Is a Real Cause of Hyponatremia: CON. *Kidney360* 2023;4:e441–e444.
- Maesaka JK, Imbriano LJ. Cerebral Salt Wasting Is a Real Cause of Hyponatremia: PRO. *Kidney360* 2023;4:e437–e440.
- Palmer BF, Clegg DJ. Cerebral Salt Wasting Is a Real Cause of Hyponatremia: COMMENTARY. *Kidney360* 2023;4:e445–e447.
- Baek SH, Jo YH, Ahn S, et al. Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:81–92.
- Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Hypertonic Saline in the Treatment of Symptomatic Hyponatremia Caused by SIAD. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3595–3602.
- Owen BE, Rogers IR, Hoffman MD, et al. Efficacy of oral versus intravenous hypertonic saline in runners with hyponatremia. *J Sci Med Sport* 2014;17:457–462.
- Rogers IR, Hook G, Stuempfle KJ, et al. An intervention study of oral versus intravenous hypertonic saline administration in ultramarathon runners with exercise-associated hyponatremia: a preliminary randomized trial. *Clin J Sport Med* 2011;21:200–203.
- Bridges E, Altherwi T, Correa JA, Hew-Butler T. Oral Hypertonic Saline Is Effective in Reversing Acute Mild-to-Moderate Symptomatic Exercise-Associated Hyponatremia. *Clin J Sport Med* 2020;30:8–13.
- Monnerat S, Atila C, Baur F, et al. Effect of protein supplementation on plasma sodium levels in the syndrome of inappropriate antidiuresis: a monocentric, open-label, proof-of-concept study – the TREASURE study. *Eur J Endocrinol* 2023;189:252–261.
- Refardt J, Imber C, Nobbenhuis R, et al. Treatment Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Chronic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Am Soc Nephrol* 2023;34:322–332.
- Krisanapan P, Vongsanin S, Pin-On P, et al. Efficacy of Furosemide, Oral Sodium Chloride, and Fluid Restriction for Treatment of Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD): An Open-label Randomized Controlled Study (The EFFUSE-FLUID Trial). *Am J Kidney Dis* 2020;76:203–212.
- Pakhotanon K, Kanjanasuphak N, Chuasuwan A, et al. Safety and efficacy of proactive versus reactive administration of desmopressin in severe symptomatic hyponatremia: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2024;14:7487.
- Ayus JC, Moritz ML, Fuentes NA, et al. Correction Rates and Clinical Outcomes in Hospitalized Adults With Severe Hyponatremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med* 2025;185:38–51.
- Geoghegan P, Harrison AM, Thongprayoon C, et al. Sodium Correction Practice and Clinical Outcomes in Profound Hyponatremia. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1348–1355.
- Krummel T, Prinz E, Metten MA, et al. Prognosis of patients with severe hyponatraemia is related not only to hyponatraemia but also to comorbidities and to medical management: results of an observational retrospective study. *BMC Nephrol* 2016;17:159.
- Winzeler B, Jeanloz N, Nigro N, et al. Long-term outcome of profound hyponatremia: a prospective 12 months follow-up study. *Eur J Endocrinol* 2016;175:499–507.
- Giordano M, Ciarambino T, Priore EL, et al. Serum sodium correction rate and the outcome in severe hyponatremia. *Am J Emerg Med* 2017;35:1691–1694.
- George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR. Risk Factors and Outcomes of Rapid Correction of Severe Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:984–992.
- Woodfine JD, Sood MM, MacMillan TE, et al. Derivation and Validation of a Novel Risk Score to Predict Overcorrection of Severe Hyponatremia: The Severe Hyponatremia Overcorrection Risk (SHOR) Score. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:975–982.
- Grim CCA, Termorshuizen F, Bosman RJ, et al. Association Between an Increase in Serum Sodium and In-Hospital Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 2021;49:2070–2079.
- Arshad MF, Iqbal A, Weeks J, et al. Hypertonic saline for severe symptomatic hyponatraemia: real-world findings from the UK. *Endocr Connect* 2022;11:e220007.
- Turkmen E, Karatas A, Altindal M. Factors affecting prognosis of the patients with severe hyponatremia. *Nefrologia (Engl Ed)* 2022;42:196–202.
- Kinoshita T, Mlodzinski E, Xiao Q, et al. Effects of correction rate for severe hyponatremia in the intensive care unit on patient outcomes. *J Crit Care* 2023;77:154325.
- MacMillan TE, Shin S, Topf J, et al. Osmotic Demyelination Syndrome in Patients Hospitalized with Hyponatremia. *NEJM Evid* 2023;2:EVID0a2200215.
- Massop K, Haverkort DA, Bech AP, de Boer H. NaCl 3% Bolus Therapy as Emergency Treatment for Severe Hyponatremia: Comparison of 100 mL vs 250 mL. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:e521–e526.
- Mustajoki S. Severe hyponatraemia (P-Na <116 mmol/l) in the emergency department: a series of 394 cases. *Intern Emerg Med* 2023;18:781–789.
- Nagase K, Watanabe T, Nomura A, et al. Predictive correction of serum sodium concentration with formulas derived from the Edelman equation in patients with severe hyponatremia. *Sci Rep* 2023;13:1783.
- Seethapathy H, Zhao S, Ouyang T, et al. Severe Hyponatremia Correction, Mortality, and Central Pontine Myelinolysis. *NEJM Evid* 2023;2:EVID0a2300107.
- Burst V, Rabii R, Peto-Madew J, et al. Severe Hyponatremia in the Emergency Department Incidence of Cerebral Edema and Risk of Osmotic Demyelination Syndrome. *Acad Emerg Med* 2025 Oct 9. doi: 10.1111/acem.70158. Epub ahead of print.
- Beck J, Arshad MF, Iqbal A, Christ-Crain M. Severe symptomatic hyponatremia in Europe: insights into current clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2025;192:754–762.
- Arshad MF, Iqbal A. Use of hypertonic saline in severe symptomatic hyponatraemia; results from a national survey of endocrinologists in the United Kingdom. *Endocrine* 2024;86:1199–1201.

36. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1959;81:154–172.
37. Suppadungsuk S, Krisanapan P, Kazeminia S, et al. Hyponatremia Correction and Osmotic Demyelination Syndrome Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Med* 2024;7:100953.
38. Brunner JE, Redmond JM, Haggar AM, et al. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1990;27:61–66.
39. Fitts W, Vogel AC, Mateen FJ. The Changing Face of Osmotic Demyelination Syndrome: A Retrospective, Observational Cohort Study. *Neurol Clin Pract* 2021;11:304–310.
40. Aegisdottir H, Cooray C, Wirdefeldt K, et al. Incidence of osmotic demyelination syndrome in Sweden: A nationwide study. *Acta Neurol Scand* 2019;140:342–349.
41. Shah MK, Mandayam S, Adrogué HJ. Osmotic Demyelination Unrelated to Hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2018;71:436–440.
42. Anahi AA, Olynka VV, Rodolfo RP, del Toro-Cisneros N. Pontine and Extrapontine Myelinolysis: Risk Factors and Characterization of Patients Diagnosed in Three Decades in a Tertiary Center. *Rev Invest Clin* 2025;77:1–5.