

REVIEW ARTICLE

간경변증 환자에서의 저나트륨혈증

장철민, 정영걸¹

고려대학교 의과대학 내과학교실, 고려대학교 안산병원 소화기내과¹

Hyponatremia in Liver Cirrhosis

Cheolmin Jang and Young Kul Jung¹

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul; Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital¹, Ansan, Korea

Hyponatremia is a commonly observed complication that is related to hypoalbuminemia and portal hypertension in patients with advanced liver cirrhosis. Hyponatremia in patients with liver cirrhosis is mostly dilutional hyponatremia and is defined when the serum sodium concentration is below 130 meq/L. The risk of complications increases significantly in cirrhotic patients with hyponatremia, which includes spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome, and hepatic encephalopathy. In addition, hyponatremia is associated with increased morbidity and mortality in patients with cirrhosis, and is an important prognostic factor before and after liver transplantation. The conventional therapies of hyponatremia are albumin infusion, fluid restriction and loop diuretics, but these are frequently ineffective. This review investigates the pathophysiology and various therapeutic modalities, including selective vasopressin receptor antagonists, for the management of hyponatremia in patients with liver cirrhosis.

(Korean J Gastroenterol 2018;72:74-78)

Key Words: Hyponatremia; Liver cirrhosis; Hypertension portal; Antidiuretic hormone receptor antagonists

서론

저나트륨혈증은 간질환, 특히 진행된 간경변증 환자에서 흔하게 발생하는 문제이다. 간질환이 없는 환자에서는 혈청나트륨 농도 <135 meq/L인 경우 저나트륨혈증으로 정의하지만, 간경변증 환자에서는 혈청나트륨 농도 <130 meq/L인 경우 저나트륨혈증이 있다고 정의한다.¹ 간경변증 환자에서 나트륨 농도에 따른 유병률에 대하여 조사한 다기관 연구에 따르면, 135 meq/L 이하의 환자는 전체의 49.4%, 130 meq/L 이하는 21.6%였다.² 또한 같은 연구에서 135 meq/L 이하를 기준으로 하였을 때보다 130 meq/L 이하를 기준으로 하였을 때 간성뇌증, 간신증후군, 자발성 세균성 복막염 등의 합병증

의 발생이 의미 있게 높았다. 저나트륨혈증의 심한 정도는 간경변증의 심한 정도와 관련이 있다.³ 간경변증 환자에서 저나트륨혈증이 발생하는 기전은 혈류역학적 변화와 이에 따른 이차적인 신경호르몬의 적응과 직접적으로 관련이 있으며, 이는 결국 섭취한 수분을 배출하는 능력이 손상되는 결과로 이어진다.

본론

1. 병태생리

다양한 요인들이 간경변증 환자에서 저나트륨혈증의 발생에 관여를 하는데, 그중에서 가장 중요한 요인은 전신적인 혈

Received July 12, 2018. Revised July 28, 2018. Accepted July 30, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정영걸, 15355, 경기도 안산시 단원구 적금로 123, 고려대학교 안산병원 소화기내과

Correspondence to: Young Kul Jung, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea. Tel: +82-31-412-7623, Fax: +82-31-412-5582, E-mail: 93cool@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

관 확장이다. 이는 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone)을 포함한 내인성 혈관수축물질의 활성화를 일으키는데, 특히 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone)은 몸에서의 수분 저류를 유도하고 결국엔 혈장나트륨의 농도를 저하시키는 데에 가장 큰 역할을 한다.

1) 전신적인 혈관 확장

간경변증 환자들은 대부분 전신혈관저항(systemic vascular resistance)이 현저히 저하되어 있고, 평균 동맥압이 떨어져 있으며, 심박출량이 증가되어 있다.⁴ 저하된 전신혈관저항이 가장 뚜렷하게 보이는 혈관계의 위치는 내장순환계(splanchnic circulation)이다.⁵ 내장순환계 이외의 다른 혈관계 부분에서의 혈관 확장 여부는 덜 명확하며 논란이 되는 부분이 있다.^{6,7} 혈관 확장의 기전은 점점 자세히 밝혀지고 있는데, 특히 nitric oxide (NO)와 prostaglandin의 합성 증가가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. NO의 생성은 위장관 내에서 내독소가 흡수되며 자극되는 것으로 생각되며, 간경변증 환자에서는 간문맥 세순환 단락 및 망상내피세포 기능의 저하로 인하여 내독소가 효과적으로 배출되거나 해독되지 못하기 때문에 더욱 NO의 생성을 자극하게 된다.^{8,9}

2) 내인성 혈관수축물질의 활성화

전신혈관 확장에 의하여 경동맥 및 신장에 위치하여 있는 압력수용기에서 혈압이 떨어지는 것을 감지하면, 보상적으로 나트륨과 수분을 저류시켜 순환압력을 회복시키려는 신경호르몬 기전(레닌-안지오텐신계, 교감신경계, 항이뇨호르몬 등)이 활성화된다. 이로 인한 호르몬의 분비는 혈류역학적 기능부전, 즉 저혈압이 심할수록 이에 비례하여 증가한다.¹⁰ 이로 인해 세포외액의 나트륨 및 혈장량, 심박출량이 증가하여 있음에도 불구하고 신장에서 나트륨과 수분의 재흡수를 촉진한다. 나트륨의 저류는 복수의 발생으로 이어지고, 이는 환자가 나트륨의 섭취 제한을 엄격히 하지 못하거나 이뇨제의 적절한 복용을 하지 못할 때 더욱 두드러지게 악화된다.

3) 수분 저류

비대상으로 진행하기 전의 간경변증 환자에서 수분 배출 능력은 대개 정상으로 유지된다. 수분 저류에 가장 핵심적인 역할을 하는 것은 항이뇨호르몬의 분비가 증가되는 것으로서, 이를 억제하여야 수분의 배출이 충분하게 이루어진다. 이전에 실시된 한 연구에서, 간경변증을 가지고 있는 쥐에게 항이뇨호르몬 수용체에 대한 길항제를 투여하였을 때 수분 배출 능력이 거의 정상화 되었던 결과가 있었고¹¹ 이는 수분 저류에서 항이뇨호르몬의 병인론적 중요성을 보여준다. 그 다음으로 중요한 것은 신경호르몬의 활성화로 인하여 신장에서 혈관

수축이 일어나고 이어서 신장 내 혈류순환량이 감소하게 되는 것이다. 이 또한 수분 배출을 저하시키는 원인이 된다.¹² 수분을 정상적으로 배출하는 능력이 저하되면 이는 저나트륨혈증의 발생으로 이어진다. 따라서, 복수를 동반한 간경변증 환자는 대개 요나트륨 배출 감소, 총 체내 나트륨의 증가, 총 체내 수분의 증가, 저장성 저나트륨혈증의 특징을 보여준다. 항이뇨호르몬 분비 증가는 간경변증의 심한 정도와 상관관계가 있으므로, 저나트륨혈증의 정도 역시 간질환의 심한 정도와 관련이 있으며 이는 예후를 예측하는 값으로도 사용할 수 있다. 앞서 기술하였던 것처럼 130 meq/L 이하의 혈청나트륨 농도는 상대적으로 좋지 않은 예후와 합병증들을 보여주며, 125 meq/L 이하의 값은 간신증후군의 발생을 예측하는 지표로도 사용된다.¹³

2. 치료

간경변증 환자에서 저나트륨혈증의 발생은 일반적으로 간질환이 악화되는 정도에 맞추어 천천히 발생하고, 혈청나트륨 농도가 120 meq/L 이하로 떨어지기 전에는 임상 징후가 뚜렷이 나타나지 않는 경우가 많다. 간경변증 환자에서 혈청나트륨이 120 meq/L 이하로 떨어지는 경우는 흔하지 않은데, 이는 대개 환자의 죽음이 임박하였거나 이뇨제의 용량을 최대로 올렸을 때 일어난다. 이 정도로 악화된 간경변증 환자는 간이식 수술을 적극적으로 고려하여야 한다.

1) 치료 여부 결정

저나트륨혈증의 교정은 심한 기저 간질환과 관련된 혈류역학적 이상에 영향을 주지 못하고, 간경변증 환자에서 혈청나트륨의 상승이 질병이환율 또는 사망률을 개선시킨다는 연구 결과는 없다. 환자에게 명백한 이득을 준다는 근거의 부족, 잠재적인 치료의 부작용 및 비용, 심한 저나트륨혈증이 있거나 간이식을 받지 못하는 간경변증 환자의 불량한 예후 등의 이유로 일부 전문가들은 심한 간경변증 환자에서 혈청나트륨을 상승시키려는 시도를 권장하지 않고 있다. 만약 간이식을 앞둔 상태의 환자가 아니라면, 간경변증 환자에서 저나트륨혈증의 치료를 시작하는 주된 기준은 저나트륨으로 인한 신경학적인 증상이 있거나, 혈청나트륨 농도가 120 mEq/L 이하로 떨어지는 경우이다. 간이식을 앞둔 환자의 경우라면, 혈청나트륨 농도가 130 mEq/L 이하인 경우에도 치료를 시작할 수 있다. 이는 간이식 수술 중 급격한 나트륨 농도의 상승을 예방하기 위함이다.

2) 치료 방법

저나트륨혈증 치료의 첫 단계는 어떠한 종류의 저나트륨혈증 인지를 구분하는 것이다. 저혈량성 저나트륨혈증(hypovolemic

hyponatremia)인 경우는 수액 보충(fluid resuscitation)이 먼저 필요하다. 특히 간경변증 환자의 경우 이뇨제 과다 투여에 의한 저혈량성 저나트륨혈증이 흔하므로, 이뇨제 중단 혹은 다른 탈수 원인 제제가 같이 고려되어야 한다. 이런 환자의 경우 고장성 나트륨 정수도 고려하여 볼 수 있다. 하지만 혈중 나트륨 농도가 과도하거나 빠른 교정은 많은 부작용이나 합병증을 야기할 수 있으므로 주의를 요한다. 특히 24시간 내에 9 meq/L 이상의 혈중 나트륨 교정은 중심뇌교용해증(central pontine myelinolysis) 혹은 경련 등을 유발할 수 있으므로, 교정시 잦은 모니터링이 필요하다.¹⁴

(1) 수분 제한

간경변증 악화에 의한 고혈량성 저나트륨혈증(hypervolemic hyponatremia)인 경우는 과다 수액 처치 등을 중단하고, 전통적인 수분섭취 제한 등을 고려하여 볼 수 있다. 혈중 나트륨 농도가 120-125 mEq/L 이하이면서 신경학적인 증상이 있는 경우에 보통 하루에 1-1.5리터 정도의 수분섭취 제한을 시도하여 볼 수 있다. 하지만 혈청나트륨의 상승에 대한 효과는 불분명하고 이에 대한 전향적 연구는 없지만 다른 임상 연구의 대조군으로 포함되어서 수분섭취 제한을 시행받은 환자들을 간접적으로 분석하여 보면, 적어도 혈청나트륨이 일정 수준 이하로 악화되는 것은 방지할 수 있다.^{15,16}

(2) 저칼륨혈증의 교정

간경변증 환자에서 저칼륨혈증은 이뇨제 치료로 인한 소변으로의 배출 증가 또는 설사나 구토로 인한 위장관 소실의 증가로 인하여 발생할 수 있다. 저칼륨혈증은 대사성 알칼리혈증을 함께 동반할 수 있고, 이는 간성뇌증의 발생을 다음의 2가지 기전을 통하여 촉진한다.¹⁷ 저칼륨혈증은 신장에서 암

모니아의 합성을 증가시키고, 이로써 추가적인 암모니아가 전신적인 혈액순환계로 유입된다. 그리고 알칼리혈증은 혈장에서 비이온화 암모니아의 분율을 증가시켜 더 쉽게 뇌세포로 침투할 수 있게 만들고, 그 결과 간성뇌증을 더 악화시킬 수 있게 된다. 또한 칼륨은 나트륨과 비슷한 삼투성의 경향을 가지는 활성이온이기 때문에 칼륨의 투여는 혈청나트륨의 농도를 함께 증가시킬 수 있다.¹⁸

(3) 알부민의 투여 및 고장성 나트륨 정주

알부민과 같은 혈장증량제의 투여를 시행하여 본 소규모 연구가 있는데 숫자가 매우 작긴 하지만 일부 효과가 있음을 보고하여 시도하여 볼 수 있을 것으로 생각된다.¹⁹ 고장성 나트륨 정주는 투여 후 일시적으로 혈청나트륨 농도의 상승 및 증상 완화 효과를 볼 수 있지만, 오히려 부종과 복수를 악화시킬 수 있으므로 주의를 요한다.

(4) Vapton (Table 1)

병태생리학적 측면에서 보았을 때 고혈량성 저나트륨혈증에서 수분만을 배출하는 것은 매우 이상적인 치료 방법이라 할 수 있다.^{20,21} 바소프레신 수용체 길항제는 나트륨과 칼륨의 배출에 영향을 미치지 않으면서 수분만을 선택적으로 이뇨시키는 작용을 한다. 현재 임상에서 사용 가능한 몇 가지 vaptan계 약물들이 개발되었는데, 경구용 제제로는 V2 수용체에 만 선택적으로 작용하는 tolvaptan, satavaptan, lixivaptan이 있고, 정맥주사용 제제로는 V1a, V2에 함께 작용하는 conivaptan이 있다. 이 중 conivaptan은 혈관수축 작용을 하는 V1a 수용체에도 길항 작용을 함으로써, 혈관 확장을 일으켜 혈압 저하 및 이로 인한 신장기능 악화, 정맥류 출혈 위험성의 증가 등 부작용의 우려가 있어 간경변증 환자에서의 사

Table 1. Characteristics of Various Vaptans

	Tolvaptan	Lixivaptan	Satavaptan	Conivaptan
Receptor	V1a/V2-R	V2-R	V2-R	V2-R
Route	Oral	Oral	Oral	Oral
Half-life	6-8 hours	7-10 hours	14-17 hours	3.1-7.8 hours
Metabolism	Liver (CYP3A)	Liver (CYP3A)	Liver (CYP3A)	Liver (CYP3A)
Elimination	Feces	Feces	Feces	Feces
Dosage	15 mg/d (max. 60) for 30 days	10-400 mg/d	5-50 mg/d	20 mg/days (continuous infusion) for 30 days
Adverse Effect	Thirst, dry mouth, fatigue, polyuria, polydipsia	Thirst, hypotension, hyponatremia	Thirst, dry mouth	Injection site reaction, headache, thirst
Approval	U.S.FDA for SIADH, CHF; Japan PMDA for ascites; CFDA for ascites			U.S.FDA for euvolemic and hypervolemic hyponatremia

V1a, vasopressin 1a; V2-R, vasopressin 2-receptor; CYP3A, Cytochrome P450 3A; U.S.FDA, The Food and Drug Administration of United States; SIADH, the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; CHF, chronic heart failure; Japan PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan; CFDA, China Food and Drug Administration.

용은 주의를 요한다.²⁰ Tolvaptan은 저나트륨혈증을 가진 올혈성 심부전 환자에서 처음으로 승인된 vaptan 계열의 약물로, 간경변증 환자에서도 좋은 치료 효과가 있을 것으로 기대되었으나 상염색체 우성 다낭성 신증(autosomal dominant polycystic kidney disease) 환자에 대한 tolvaptan 3상 연구에서 tolvaptan 투여군의 4.4% (위약군 1.0%)에서 정상 상한선 3배 이상의 ALT 상승 이상반응을 보여,^{22,23} 현재 미국 The Food and Drug Administration 및 유럽 The European Medicines Agency에서 2013년에 satavaptan 및 tolvaptan을 허가하면서, 간경변증 혹은 간기능 장애가 의심스러운 환자에게 치료를 제한하고 있다. 중국과 일본에서는 저용량에서 복수조절의 목적으로 일부 사용이 허가되어 있지만, 국내에서는 미국 The Food and Drug Administration 및 유럽 The European Medicines Agency 권고안을 수용하여 간질환 환자에서 치료를 제한하고 있다.

3. 예후

복수를 동반한 간경변증 환자에서 저나트륨혈증은 환자의 사망과 관련된 중요한 예후인자 중 하나이다. 저나트륨혈증과 전신적인 혈류역학의 상관관계에 따라 저나트륨혈증의 발생은 단계적인 방식으로 심한 복수, 신장기능 저하, 간성뇌증, 자발성 세균성 복막염, 간신증후군의 높은 발생률과 연관되어 있다.² 특히 혈청나트륨의 농도가 130 meq/L 이하일 때를 기준으로 하였을 때 앞서 기술한 합병증의 발생이 의미 있게 높았다. 말기 간경변증 환자의 예후 판정 및 간이식을 준비하고 있는 환자들 사이에서 우선 순위를 정하기 위하여 현재 사용하고 있는 Model for End-Stage Liver Disease (MELD) 점수는 혈청 빌리루빈, 크레아티닌, 프로트롬빈 시간 등 3가지 항목의 수치를 바탕으로 계산하는데, 최근에는 이 MELD 점수에 혈청나트륨 농도를 추가적인 예후인자로 계산에 넣어 MELD-Na 점수를 개발하여 사용하는 추세이다.^{24,26} 2005-2006년 동안 미국에서 장기이식 네트워크에 등록된 6,769명의 간이식 후보환자를 대상으로 수행한 연구에서 혈청나트륨의 농도가 말기 간경변증 환자의 예후에 미치는 효과의 중요성에 대하여 확인하였던 바 있다.²⁷ 특히 125-140 mEq/L 사이의 구간에서 혈청나트륨의 농도가 1 meq/L 감소할 때마다 사망률은 5% (hazard ratio, 1.05; 95% CI, 1.03-1.08; $p < 0.001$) 상승한다는 결과를 확인할 수 있었다. 또한 낮은 혈청나트륨 농도(특히 130 meq/L 이하에서는) 사망 위험도의 증가뿐만 아니라 간이식 수술을 받은 이후 단기간에 발생하는 심한 신경학적 기능부전을 동반한 삼투성 탈수초 증후군의 발생률 증가와도 관련이 있었다.

결론

저나트륨혈증은 간경변증 환자에서 매우 흔하게 발생하는 전해질 이상이고, 무증상의 저나트륨혈증을 기계적으로 교정하는 것은 추천하지 않는다. 저나트륨혈증을 치료하는 주된 기준은 저나트륨혈증으로 인한 것으로 생각되는 신경학적인 증상이 있거나 혈청나트륨 농도가 120 meq/L 이하일 때이다. 예외적으로, 간이식 수술을 앞둔 환자에서는 130 meq/L 이하에서도 치료를 고려하여 볼 수 있다. 저나트륨혈증 치료의 주된 방법은 수분 제한이며, 알부민 등의 혈장증량제 투여 및 저칼륨혈증의 교정을 고려할 수 있다. 바소프레신 수용체 길항제는 일부 환자에서 사용이 되고 있지만, 간질환 환자의 경우 임상 연구에서 여러 부작용들이 보고되었다. 현재 우리나라를 포함한 여러 나라에서 간질환 환자에서의 사용이 제한되어 있어 약제에 대한 연구 결과를 소개만 하며, 향후 이를 보완한 새로운 약물의 개발을 기대하는 바이다.

REFERENCES

1. Ginés P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-864.
2. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P, CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
3. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48:1002-1010.
4. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20:1359-1363.
5. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
6. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989;97:1304-1312.
7. Maroto A, Ginès P, Arroyo V, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993;17:788-793.
8. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991;337:776-778.
9. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-1143.
10. Asbert M, Ginès A, Ginès P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1485-1491.
11. Tsuboi Y, Ishikawa S, Fujisawa G, Okada K, Saito T. Therapeutic efficacy of the non-peptide AVP antagonist OPC-31260 in cirrhotic rats. *Kidney Int* 1994;46:237-244.
12. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vaso-

- constriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993;17:219-224.
13. Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med* 1990;76:675-688.
14. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-1589.
15. Gerbes AL, Güllberg V, Ginès P, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-939.
16. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-191.
17. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015;21:3197-3205.
18. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986;81:1033-1040.
19. McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204-207.
20. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124-2130.
21. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11 Suppl 1):S1-S21.
22. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2499-2507.
23. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-2418.
24. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-810.
25. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32-39.
26. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplantation* 2005;11:336-343.
27. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-1026.