

NEFROGENI INSIPIDNI DIJABETES

Radovan BOGDANOVIĆ

Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta Srbije
»Dr Vukan Čupić«,
Medicinski fakultet Univerziteta
u Beogradu, Beograd,
Republika Srbija

Radovan Bogdanović
Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta Srbije
»Dr Vukan Čupić«
Radoja Dakića 6-8,
11070 Beograd, Srbija
e-mail: maloun@eunet.rs
Tel.: + 381 11 3108 116

Primljeno: 6. 2. 2010.
Prihvaćeno: 9. 2. 2010.

Pedijatrija danas 2010;6(2):105-116

Nefrogeni insipidni dijabetes (NID) je retko oboljenje bubrega koje se odlikuje rezistencijom na arginin-vazopresin (AVP) i izmokraivanjem veoma velike količine diluiranog urina. Postoje kongenitalni (teški) i stečeni (blagi) oblici NID. Najčešći je X-vezani NID, posledica mutacija u genu za receptor 2 AVP (AVPR2) koji je lociran u ćelijama sabirnog duktusa. NID se retko (10%) prenosi autozomno-recesivno, a mutacije su u genu za kanal za vodu, akvaporin-2 (AQP2). Simptomi su u oba slučaja slični i počinju u prvim mesecima života poliurijom i polidipsijom, epizodama hipernatremijske dehidracije, pireksije, iritabilnosti i povraćanja. Kod obolelih osoba ženskog pola simptomi su blaži i počinju docnije. Za dijagnozu i za diferentovanje NID od centralnog insipidnog dijabetesa i drugih poliuričkih poremećaja najbitniji su dezmopresinski i test žeđanjem. Cilj simptomatske terapije NID je da se obezbedi adekvatan unos vode i energenata i da se smanji osmotsko opterećenje bubrega i poliurija. Ograničenjem osmotskog opterećenja (uglavnom soli i donekle proteina) na 15 mOsm/kg/24h moguće je postići neophodni unos vode od 150 ml/kg/24h. Tijazidi, najčešće u kombinaciji s amiloridom i indometacin su korisni u redukovanju poliurije ali je obavezno da se prate njihova neželjena delovanja. Zanimljiva i obećavajuća mogućnost jeste terapija farmakološkim šaperonima s ciljem da se funkciono očuvani mutanti AVPR2 ili AQP2, koji su zarobljeni u endoplazmatskom retikulumu, oslobode i dopreme na mesta delovanja u ćeliji.

Ključne reči: Nefrogeni insipidni dijabetes ▪ Genetika ▪ Kliničke odlike ▪ Dijagnoza ▪ Terapija

Uvod

Termin *diabetes insipidus* skovan je od grčke reči „diabinein“ (proticati) i latinske „insipidus“ (bezukusan), čime se

razlikuje od drugog poliuričkog poremećaja, dijabetesa melitusa ("kao med"). Već krajem XIX veka uočeno je da se u nekim slučajevima bolest nasleđuje i da obolevaju samo muškarci, da bi sredinom XX veka bilo utvrđeno da kod obolelih postoji rezistencija tubula bubrega na arginin-vazopresin (AVP), kada je i nastao termin „nefrogeni insipidni dijabetes“ (NID)(1). Skoro pola veka docnije, 1992. godine, kloniran je gen za receptor-2 AVP (AVPR2) i definitivno je utvrđeno da su mutacije u njemu odgovorne za bolest koja se prenosi vezano za X hromozom (2,3). Tri godine docnije kloniran je gen za akvaporin-2, kanal za vodu zavisian od AVP (4) a uskoro potom dokazano je da su mutacije u ovom genu odgovorne za autozomno-recesivni NID (5). Sinonimi za NID su *vazopresin* ili *ADH-rezistentni dijabetes insipidus* i *diabetes insipidus renalis*.

Nasledni oblik NID se odlikuje rezistencijom distalnog nefrona na AVP. Brojna patološka stanja i neki lekovi mogu da prozrokuju poliuriju rezistentnu na AVP, kada govorimo o *sekundarnom* ili *stečenom* NID.

Fiziološki principi

Mehanizam koncentrisanja urina

Koncentracioni gradijent u bubregu stvara se pomoću tzv. sistema protivstrujnog umnožavanja (6, 7). Glavno mesto koncentrisanja urina je medula a odgovorni delovi nefrona su tanki nishodni i tanki ushodni krak Henleove petlje, deblji deo ushodnog kraka Henleove petlje i sabirni duktus. Reapsorpcija natrijuma i vode proksimalno od Henleove petlje je izosmotska pa urin ostaje izotoničan sa plazmom zbog velike propustljivosti proksimalnog tubula za vodu usled delovanja AQP1 (8). Tanki nishodni deo Henleove petlje je takođe propustljiv za vodu zahvaljujući AQP1 ali je nepropustljiv za natrijum (9). Deblji deo ushodnog kraka Henleove petlje nepropustljiv je za vodu ali se u njemu aktiv-

no reapsorbuje NaCl pomoću Na-K-2Cl kotransportera (10) pa tubulska tečnost postaje diluirana. U distalnom vijugavom i veznom tubulu, koji su slabo propustljivi za vodu, NaCl se dalje reapsorbuje pomoću Na-Cl kotransportera pa je urin koji dospeva u sabirni duktus hipotoničan, tj. 50-100 mOsm/kg. Aktivnim transportom NaCl povećava se osmolarnost intersticijuma koja omogućava prelaz vode iz nishodnog kraka Henleove petlje na bazi osmotskog gradijenta.

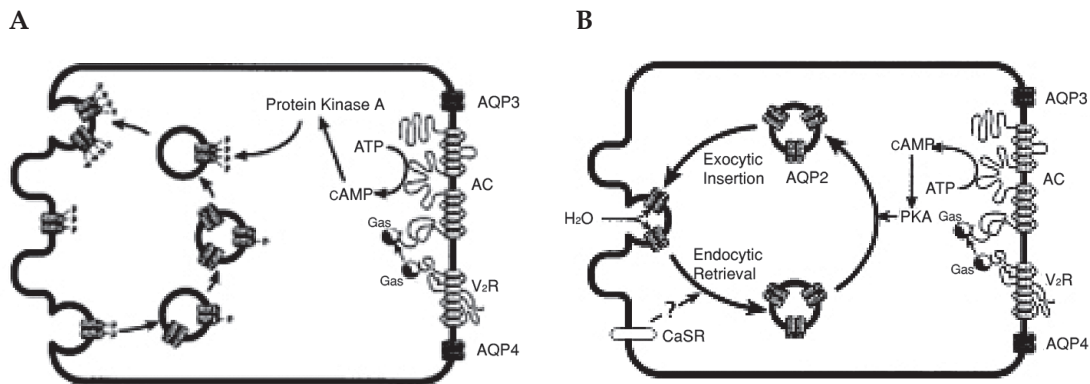
Hipertoničnost intersticijuma održava se pomoću vasa recta u kojima se odigrava recirkulacija NaCl i H₂O ne remeteći osmotski gradijent. Naime, voda napušta a NaCl difunduje u nishodni deo vasa recta dok se u ushodnim vasa recta odvija suprotni proces. Hipertoničnosti intersticijuma doprinosi i urea koja u njega difunduje iz završnog dela sabirnog duktusa. Konačna osmolalnost urina zavisi od propustljivosti sabirnog duktusa za vodu a ova, pak, zavisi od kanala za vodu, akvaporina-2, koji je kontrolisan od strane AVP. Ako kanali za vodu postoje, voda napušta tubul na osnovu koncentracionog gradijenta i definitivni urin će biti koncentrisan. Ako izostane delovanje AVP i kanali za vodu nedostaju, urin će biti diluiran (11).

Arginin-vazopresin i akvaporini

Voda prolazi kroz membranu ćelije preko kanala za vodu, akvaporina. Od 13 poznatih akvaporina, sedam je eksprimovano u bubregu: AQP1 u luminalnim membranama proksimalnih tubula, tankog nishodnog kraka Henleove petlje i u nishodnim vasa recta; AQP2, koji je pod kontrolom AVP, eksprimovan je u glavnim ćelijama sabirnog duktusa, AQP3 i AQP4 se nalaze u bazolateralnoj membrani glavnih ćelija sabirnog duktusa i predstavljaju izlazna mesta za vodu; AQP6 je eksprimovan u alfa-interkalarnim ćelijama sabirnog duktusa a AQP7 i AQP11 se ekspri- muju u određenim segmentima proksimalnog tubula (12).

Povećanje osmolalnosti seruma (>2%) i smanjenje efektivnog cirkulišućeg volumena krvi, kao i neki nefziološki stimuli, stimulišu sekreciju AVP iz zadnjeg režnja hipofize. AVP se vezuje za svoj receptor, AVPR2, koji je lociran u bazolateralnoj membrani glavnih ćelija sabirnog duktusa. AVPR2 aktivira adenilat-ciklazu koja katalizuje konverziju ATP u cAMP. Povećanje cAMP u citoplazmi aktivira protein-kinazu A (PKA) koja fosforiliše AQP2 smešten u subapikalnim vezikulama. Vezikule sa fosforilisanim AQP2 se potom procesom egzocitoze insertuju u luminalnu

membranu čineći je propustljivom za vodu. Po prestanku stimulusa od strane AVP, AQP2 se procesom endocitoze vraća u citoplazmu, čime se vaspostavlja nepropustljivost ćelije za vodu. AQP2 je homotetramer koji se sastoji od četiri podjedinice, a da bi se AQP2 spojio sa luminalnom membranom neophodno je da budu fosforilisane tri podjedinice. Za translokaciju vezikula s AQP2 iz subapikalnog domena u luminalnu membranu neophodna je mobilizacija intracelularnog kalcijuma i reorganizacija aktinskog citoskeleta (10-12) (Slika 1).



(A) AVP se vezuje za svoj receptor (AVPR2) na bazolateralnoj membrani koji potom, uz sadejstvo GTP-binding proteina Gs, aktivira adenilat-ciklazu (AC) a ova povećava produkciju cAMP iz ATP. cAMP se vezuje za protein-kinazu A koja fosforiliše monomere AQP2. Da bi homotetramer AQP2 dospao do luminalne membrane neophodno je da budu fosforilisane 3 od 4 monomera. (B) Insercijom AQP2 u luminalnu membranu ova postaje propustljiva za vodu koja ulazi u ćeliju i napušta je preko AQP3 i AQP4, smeštenih na bazolateralnoj membrani. AQP2 se izlučuje urinom ili se endocitozom vraća u ćeliju i redistribuira u intracelularne vezikule. Treba uočiti da calcium sensing receptor (CaSR) može da stimuliše endocitozu AQP2 ili da inhibiše stvaranje cAMP (nije prikazano) i da remeti koncentrisanje urina. Na sličan način deluju i prostaglandini (modifikovano iz ref. 11)/(A) AVP binds to its receptor (AVPR2) in the basolateral membrane which, in turn, acting together with GTP-binding protein Gs, activates adenylate cyclase (AC) which increases production of cAMP from ATP. Then cAMP binds to protein kinase A which phosphorylates AQP2 monomers. Minimally 3 out of 4 monomers need to be phosphorylated for the AQP2 homotetramer to be fused with luminal membrane. (B) After the insertion of AQP2 in the luminal membrane water can enter into the cell and exit via the basolateral AQP3 and AQP4. AQP2 is excreted into the urine or is retrieved to intracytoplasmic vesicles. Note that the calcium sensing receptor (CaSR) can stimulate AQP2 endocytosis or inhibit cAMP formation (not shown) and thus impair urinary concentration. Prostaglandins act in a similar way (Modified from the ref. 11)

Slika 1 Regulacija ekspresije i prometa AQP2 u glavnim ćelijama sabirnog duktusa

Figure 1 Regulation of AQP2 expression and trafficking in collecting duct principal cells

AVP ispoljava i ekstrarenalne efekte. Vazopresorni i glikogenolitički efekt se ostvaruje preko V1 receptora u krvnim sudovima, odnosno u jetri. Stimulacijom ekstrarenalnih V2R dolazi do blagog sniženja krvnog pritiska, povećanja frekvencije srca i povećanja aktivnosti renina u plazmi, kao i povećanja faktora VIII, von Willebrand-ovog faktora i tkivnog aktivatora plazminogena, sa skraćanjem vremena krvavljenja. Ovo se koristi za diferentovanje X-vezanog i autozomno-recesivnog NID (13, 14).

Genetika

NID se nasleđuje na dva načina: u oko 90% obolelih reč je o X-vezanom recesivnom nasleđivanju sa mutacijama u genu za AVPR2 (15, 16). Oboleli su po pravilu muškarci, ali i osobe ženskog pola mogu da ispoljavaju poliuriju i polidipsiju različitog stepena, kao rezultat fenomena lajonizacije (17). Oboleli sa X-vezanim nasleđivanjem po davanju specifičnog agoniste AVPR2, dezmopresina (DDAVP), ne ispoljavaju nijedno od očekivanih delovanja: antidiurezno, vazodilatatorno, koagulaciono i fibrinolitičko, što govori za generalizovani defekt AVPR2 (14).

Molekulski mehanizmi odgovorni za rezistenciju na AVP razlikuju se međusobno i mogu se svrstati u tri kategorije, zavisno od njihovog efekta (18):

1. Mutacije I klase dovode do sprečavanja translacije receptorskog proteina.

2. Mutacije II klase su misens mutacije koje ne sprečavaju translaciju receptorskog proteina ali je njegova konfiguracija pogrešna i zbog toga se protein zadržava u endoplazmatskom retikulumu.

3. Mutacije III klase omogućuju da protein dospe do ćelijske membrane ali je vezivanje AVP za receptor poremećeno.

Većina (oko 50%) mutacija pripada II klasi. Mutacije u parcijalnom X-vezanom NID pripadaju III klasi: mutirani receptor dospe-

va do membrane ćelije ali je njegov afinitet za AVP smanjen (19). Skoro sve mutacije u genu za AVPR2 dovode do uniformnog kliničkog fenotipa. Međutim, postoje i retki izuzeci kod kojih se NID ispoljava docnije u detinjstvu i bez zaostajanja u rastu (20, 21). U tim slučajevima mutirani AVPR2 u stanju je da stimuliše adenilat-ciklazu, ali slabije nego normalni receptor (20). Intrafamilijarna varijabilnost fenotipa, koja se vrlo retko sreće, verovatno se može pripisati genetskim ili sredinskim modifikacionim činiocima (22).

Kod oko 10% obolelih NID se nasleđuje autozomno i to znatno češće recesivno nego dominantno. Kod ovih osoba mutacije se nalaze u genu za AQP2 (5) i većina pripada II klasi, sa retencijom mutantnog proteina (AQP2) u endoplazmatskom retikulumu (23).

U nekoliko porodica je opisan autozomno-dominantni način nasleđivanja (24). Sve mutacije su locirane u S-terminalnom delu AQP2, koji ne učestvuje u formiranju pora za vodu, ali je važan u transportu AQP2 do membrane. Mutirani proteini formiraju tetramere sa normalnim, ali se, zbog dominantnog uticaja mutiranih podjedinica tetramera, AQP2 ne usmerava ka luminalnoj nego prema bazolateralnoj membrani ili ka Goldžijevom kompleksu, endozomima i lizozomima (25).

Klinička slika

Oboleli od kongenitalnog NID rađaju se sa normalnom telesnom masom, trudnoća majke nije komplikovana polihidramnionom. Bolest se prezentuje već u prvim nedeljama života poliurijom i znacima dehidracije. Ovi simptomi su slabije izraženi kod novorođenčadi i odojčadi na prirodnoj ishrani zbog niskog sadržaja soli i proteina u humanom mleku. Ishrana kravljim mlekom dovodi do povećanja osmotskog opterećenja bubrega i povećane potrebe za vodom. Ako se ova potreba ne zadovoljava unosom vode, dolazi do hipernatrijemijske dehidracije. Najčešći inicijalni simptomi su iritabilnost i ne-

napredovanje. Dete je voljno da sisa ali povraća u toku ili neposredno posle hranjenja. Dehidracija je često praćena febrilnošću pa se odojčad često ispituju sa sumnjom na sepsu. Povišena temperatura se normalizuje rehidracijom. Konvulzije su retke i obično nastaju ako se parenteralna rehidracija brzo sprovodi (13, 14).

Simptomi bivaju blaži kako dete raste i počinje samo da pije vodu. Osim poliurije, koja ostaje kao trajni poremećaj, česti simptomi su konstipacija i noćna enureza. Kod ovih pacijenata često se sreću deficit pažnje, hiperaktivnost ili ADHD (26).

Nelečeni pacijenti zaostaju u rastu i većina je ispod 50. percentila, odnosno sa skorom standardne devijacije za visinu manjim od -1. Lečeni pacijenti imaju zadovoljavajući rast i mogu da dostignu normalnu konačnu visinu (27). Koštana zrelost po pravilu nije u zaostatku za hronološkim uzrastom.

Mentalna retardacija je nekada bila česta komplikacija nelečenog NID, verovatno kao posledica ponavljanih epizoda hipernatrijemiske dehidracije (27-28). Relativno česte su bile intrakranijalne kalcifikacije koje su smatrane posledicom hemoragije i nekroze i većina dece sa tim nalazom su bila mentalno retardirana. Mentalna retardacija se uz savremenu terapiju veoma retko viđa (29).

Perzistentna poliurija može da dovede do dilatacije urinarnog trakta, tj. do uvećanja i trabekulacije bešike, hidrouretera i hidronefroze (29, 30), naročito kod dece sa pogrešnim navikama u pražnjenju bešike (27, 31). Otuda se pacijenti moraju obući da redovno prazne bešiku da bi kapacitet ostao normalan i da bi se izbegla hipotonija bešike koja ponekad zahteva intermitentnu kateterizaciju. Dilatacija urotakta viđa se kod pacijenata sa mutacijama i u genu za AVPR2 i u genu za AQP2 (14).

Dijagnoza

Poliurija kod dehidrisanog odojčeta ili deteta, uz nalaz povećanog osmolaliteta ili natrija

seruma ukazuje na defekt u koncentrisanju urina. Istovremeno određivanje osmolaliteta plazme i urina vodi ka dijagnozi. Osmolalnost urina manja od 500 mOsm/kg kod dehidrisanog deteta govori za insipidni dijabetes (13). U NID je osmolalnost urina uvek manji od 200 mOsm/kg.

Za potvrdu defekta koncentrisanja urina i za diferentovanje nefrogenog od centralnog, neurohormonskog insipidnog dijabetesa, koristi se test pomoću 1-dezamino-8-D-arginin vazopresina (dezmpresin, DDAVP). DDAVP je sintetski analog AVP sa visokom specifičnošću za AVPR2 pa stoga može da se koristi za procenu reagovanja tubula bubrega, uz izbegavanje sistemskih efekata koji se ostvaruju delovanjem AVP na AVPR1. Postoji više protokola, uz davanje DDAVP intravenski, supkutano, intramuskularno, peroralno ili intranazalno (13, 14, 33).

Najčešće se koristi intranazalna primena, zbog svoje jednostavnosti. DDAVP se daje u dozi od 10 mcg za decu do 2 godine, odnosno 20 mcg za decu stariju od toga uzrasta. U narednih 5,5 sati u svakom uzorku urina se određuje osmolalnost. Maksimalna osmolalnost bilo koga uzorka, isključujući prvi, uzima se kao mera koncentracione sposobnosti (34). Osmolalnost urina manja od 200 mOsm/kg H₂O govori za NID. Kod pacijenata sa parcijalnim NID osmolalnost urina poraste na 300-600 mOsm/kg (33). Pacijenti sa očuvanom sposobnošću koncentrisanja tipično imaju osmolalnost veću od 800 mOsm/kg (>600 mOsm/kg u prve dve godine života). Intermedijarne vrednosti govore za neadekvatno izveden test ili za bolesti bubrega sa smanjenom sposobnošću koncentrisanja (27).

Test žeđanjem se vrši s ciljem prouzrokovanja blage dehidracije, koja stimuliše bubrege da čuva vodu. Pacijentu se izjutra, posle spontanog žeđanja tokom noći, meri telesna težina i određuje osmolalnost plazme i urina. Ako je osmolalnost plazme ≥ 290 mOsm/kg

a urin je diliuran (< 400 mOsm/kg) može se postaviti dijagnoza insipidnog dijabetesa. Ona može da se potvrdi testom pomoću DDAVP. Dobro hidriranom detetu i sa normalnim natrijumom u serumu uskraćuje se tečnost 6-8 sati ili do gubitka 3% početne telesne težine ili dok osmolalnost seruma ne poraste iznad 285 mOsm/kg. U dobijenim uzorcima urina se određuje osmolalnost: ako ista poraste >600 mOsm/kg (< 2 godine) ili > 800 mOsm/kg (>2 godine) test se može prekinuti jer je isključena dijagnoza insipidnog dijabetesa. Ako je osmolalnost urina < 800 mOsm/kg (< 600 mOsm/kg u uzrastu < 2 godine), procenu treba nastaviti testom pomoću DDAVP.

Diferencijalna dijagnoza

Centralni insipidni dijabetes

Insipidni dijabetes koji je rezultat nedostatka AVP (centralni) razlikuje se od NID testom pomoću DDAVP.

X-vezani i autozomni nefrogeni insipidni dijabetes

Klinički simptomi kod X-vezanog i autozomnog NID se, po pravilu, ne razlikuju. Muškarci sa X-vezanim oblikom NID mogu se razlikovati od pacijenata obolelih od autozomno-recesivnog oblika NID prema ekstrarenalnim manifestacijama na dati DDAVP. Kod ovih drugih dolazi do blagog sniženja krvnog pritiska, ubrzanja frekvencije srca i porasta koncentracija von Willebrand-ovog činioca, faktora VIII i tkivnog aktivatora plazminogena. Kod pacijenata sa X-vezanim oblikom NID ove pojave izostaju zbog mutiranog AVPR2 (16, 35). Pozitivan ekstrarenalni odgovor na DDAVP kod osoba ženskog pola ne znači, međutim, odsustvo mutacije u AVPR2. Naime, diskrepancija između renalnog i ekstrarenalnog odgovora na DDAVP kod ženarnosilaca mutacije u AVPR2 može da se objasni varijabilnom inaktivacijom X-hromozoma u različitim tkivima (36).

Nefrogeni insipidni dijabetes kod žena

U nekoliko porodica je zapažena pojava tipičnog NID kod osoba ženskog pola. Kod njih nisu nađene mutacije u genu za AQP2 ali su bile heterozigoti za AVPR2. Maksimalna osmolalnost urina po davanju DDAVP nije prelazila 200 mOsm/kg. Zanimljivo je da su u istim porodicama postojali asimptomatski nosioci istih mutacija u AVPR2 (37, 38).

Najverovatnije objašnjenje za različite fenotipove kod nosilaca istih mutacija u AVPR2 jeste varijabilna inaktivacija X-hromozoma: kod asimptomatskih osoba inaktivacija je po modelu slučajnosti dok je kod osoba sa kompletnom kliničkom slikom uglavnom po modelu preferencijalne inaktivacije normalnog X-alela (39).

Parcijalni nefrogeni insipidni dijabetes

Parcijalnim NID se naziva oblik bolesti u kome se osmolalnost urina posle davanja DDAVP nalazi u rasponu između 200 i 800 mOsm/kg (14). Ovo može da bude fiziološka pojava kod dece mlađe od 3 godine (32). Pacijenti sa parcijalnim NID ispoljavaju blaže simptome bolesti.

Nasledni parcijalni oblici NID najčešće su rezultat mutacija u genu za AVPR2 koje smanjuju afinitet receptora za AVP (III klasa mutacija) pa su za povećanje koncentracije urina potrebne veće količine AVP (40). Slična pojava je zapažena i kod nekih mutacija u genu za AQP2 (41).

Stečeni nefrogeni insipidni dijabetes

Stečeni (sekundarni) NID može da bude prouzrokovan brojnim stanjima ili lekovima, kao što su: opstrukciona uropatija, hronična insuficijencija bubrega, hronični pijelonefritis, renalna displazija, juvenilna nefronoftiza, hiperkalcemija, nefrokalcinoza, hipokalemija, uzimanje litijuma i tetraciklina. U ovim stečenim poremećajima osmolalnost urina po davanju DDAVP uvek je veća nego kod kongenitalnog NID. Patofiziološki osnov je-

ste smanjena ekspresija AQP2 na luminalnoj membrani glavnih ćelija sabirnog duktusa (12).

Poznati fenomen, postopstrukciona poliurija, koja se viđa po rešavanju i kompletne i parcijalne opstrukcije u urinarnom traktu i koja može da traje i do 30 dana, tumači se uticajem lokalnih činilaca kao što je, naprimer, povećani pritisak, na ekspresiju AQP2 (42).

Poliurija je čest znak insuficijencije bubrega, naročito kada je posledica tubulsko-intersticijskih bolesti i poremećaja (nefronoftiza, ožiljna nefropatija, displazija).

Hiperkalcemija je praćena poliurijom rezistentnom na AVP. Mehanizam poliurije tumači se aktivacijom receptora za kalcijum (calcium sensing receptor, CaSR) koji se nalaze u debljem delu ushodnog kraka Henleove petlje i na luminalnoj membrani ćelija sabirnog duktusa. U prvom slučaju poliurija nastaje zbog smanjenja koncentracionog gradijenta medule inhibicijom koji CaSR vrši na NKCC2 (43) a u drugom inhibicijom stvaranja cikličnog adenzin-monofosfata (13, 14).

Hronična hipokalemija je dobro poznati uzrok koncentracionog defekta rezistentnog na AVP. U ovome stanju kome se nalazi smanjena ekspresija AQP2 (44).

Poremećaji koji remete stvaranje i održavanje koncentracionog gradijenta medule, kao što su Barterov i Fankonijev sindrom i disfunkcija transportera ureje takođe se odlikuju poliurijom.

U Barterovom sindromu, u kome postoji poremećaj aktivnog transporta soli u ushodnom kraku Henleove petlje, poliurija postoji već in utero i uzrok je polihidramniona a po rođenju mogu da joj se pridruže i epizode hiponatrijemijske dehidracije. Od NID se razlikuje po hipokalemijskoj metaboličkoj alkaloziji i povećanim koncentracijama elektrolita u urinu (13).

Poliurija, hipostenurija i dehidracija u Fankonijevom sindromu su posledica osmotske diureze i koncentracionog defekta u sabir-

nom duktusu prouzrokovanog hroničnom hipokalemijom i hiperkalciurijom (13, 14).

Ureja je važan činilac koncentracionog gradijenta u intersticijumu medule. Njena spora difuzija kroz membrane olakšana je pomoću transportera za ureju, UT-1 i UT-2. Kod osoba sa mutacijama u genu za UT-1 opisani su blagi poremećaji koncentrisanja urina. UT-1 je eksprimovan i u endotelu vasa recta, što može da doprinese objašnjenju nađenih poremećaja (45).

Terapija

Terapija NID je simptomatska a njen cilj je da se održi normovolemija, kako nadoknadom vode izgubljene diurezom, tako i smanjenjem volumena urina. Najvažniji aspekt lečenja jeste sprečavanje dehidracije kombinovanjem dva navedena principa. Prve godine života su najkritičnije za obolele od NID jer u tome uzrastu deca su u zadovoljavanju potrebe za vodom u potpunosti zavisna od lica koja o njima brinu.

Voda treba da se nudi odojčetu i malom detetu u intervalima na dva sata, danju i noću. Noću se voda može davati kontinuirano preko nazogastrične sonde. Kod povećanih ekstrarenalnih gubitaka (febrilnost, povraćanje, dijareja) neophodna je klinička i biohemijska procena, a najčešće i hospitalizacija radi intravenske rehidracije i brižljivog kliničkog i biohemijskog nadzora (merenje težine, bilans tečnosti, klinički simptomi, biohemijske analize). Rehidracija treba da se vrši hipotonim rastvorima, tj. 0,22% rastvorom NaCl kao osnovnim, uz 5% rastvor glukoze. Rastvori većeg osmolaliteta (0,45% ili 0,9% NaCl) pogoršaće hipernatrijemiju. U slučaju pojačanog gubitka soli (dijareja, npr.) davanje hipotonih rastvora u količini većoj od diureze može da dovede do hiponatrijemije (13). Smanjenje volumena urina može da se postigne smanjenjem osmotskog opterećenja bubrega i lekovima sa antidiureznim delovanjem.

Smanjenje osmotskog opterećenja bubrega postiže se prvenstveno redukcijom unosa soli (1 mmol/kg/24h) i donekle proteina (2 g/kg/24h) (14). Ukupno osmotsko opterećenje hranom treba da iznosi oko 15 mOsm/kg/24h (13) a može se okvirno izračunati pomoću formule: $Na \times 2 + K \times 2$ (u mmol) + proteini (g) $\times 4$ (46). Treba imati na umu da unos proteina ne sme da bude manji od minimalno preporučenog za uzrast. Uz ukupno opterećenje sa 15 mOsm/kg/24h i uz osmolalnost urina od 100 mOsm/kg biće neophodan unos od 150 ml/kg/24h vode, što je u praksi moguće ostvariti.

Tijazidni diuretici se već pola veka koriste u lečenju NID. Hidrohlortijazid, u kombinaciji sa smanjenim unosom soli, smanjuje inicijalni volumen urina za 20-50% (14). Ovaj lek se daje u dozi od 2 do 4 mg/kg/24h u dve podeljene doze. Dugodelujući bendroflumetiazid može da se daje u jednoj dnevnoj dozi (50-100 mcg/kg/24h). Najčešće neželjeno delovanje tijazida jeste hipokalemija koja dodatno može da remeti koncentracionu sposobnost bubrega. Korekcija hipokalemije pomoću soli kalijuma povećava osmotsko opterećenje bubrega pa je stoga bolje da se tijazidu doda amilorid (0,1-0,3 mg/kg/24h). Kombinacija tijazid-amilorid je efektivnija u smanjenju diureze od tijazida kao monoterapije (47, 48). Najčešće neželjeno delovanje amilorida jeste nauzea, naročito kod dece mlađe od 4 do 6 godina (14).

Antidiurezni efekti tijazida se tumače inhibicijom reapsorpcije natrijuma i hlorida u distalnom tubulu, sa posledičnim povećanjem osmolalnosti i koncentracije soli u urinu. Pojačani gubitak soli dovodi do smanjenja intravaskularnog volumena, smanjenja jačine glomerulske filtracije i pojačane reapsorpcije soli i vode u proksimalnom tubulu. Neto rezultat je da do sabirnog duktusa dospeva manje vode (49). Alternativna hipoteza, zasnovana na eksperimentima, antidiurezno delovanje tijazida tumači direktnim delovanjem, sa po-

većanjem difuzione propustljivosti sabirnog duktusa za vodu i osmolite. Činjenica da prostaglandini umanjuju ovaj efekat tijazida može da bude objašnjenje zašto indometacin pojačava efekat tijazida u NID (50). Antidiurezni efekat tijazida praćen je povećanjem ekspresije AQP2 u sabirnom duktusu (51).

Antidiurezni efekat tijazida pojačava se davanjem inhibitora sinteze prostaglandina. Najčešće se koristi indometacin, u dozi 1-3 mg/kg/24h, u 3-4 podeljene doze. Dugotrajna upotreba indometicina i sličnih lekova skopčana je s rizicima za pojavu gastrointestinalnih i hematoloških poremećaja i za smanjenje jačine glomerulske filtracije. Najčešće se sreću anoreksija, muka, povraćanje i abdominalni bol, ali su moguće i ulceracije, perforacije i po život opasne hemoragije (52). Rizici od ovih neželjenih delovanja mogu se smanjiti istovremenim davanjem prokinetika (domperidon, 250-500 mcg/kg 3-4 puta dnevno) i antiulkusnih lekova (antagonisti H₂ receptora ili inhibitori protonске pumpe). Hematološki poremećaji uključuju neutropeniju, trombocitopeniju i aplastičku anemiju (retko).

Inhibitori sinteze prostaglandina smanjuju jačinu glomerulske filtracije mada mogu, do sada nepoznatim mehanizmom, da povećaju osmolalnost urina i bez smanjenja JGF (53). Aktivacija receptora prostaglandina pomoću PGE₂ u bazolateralnoj membrani ćelija sabirnog duktusa inhibiše adenilat-ciklazu i/ili recirkulaciju AQP2 na relaciji subapikalne vezikule-luminalna membrana (54).

Budućnost terapije NID okrenuta je ka prevazilaženju funkcionalnih posledica mutacija. Pošto su mutacije II klase u genu za AVPR2 najčešće, u toku je testiranje ideje da se upotrebom farmakoloških molekularnih šaperona receptor-mutant veže, rekonfiguriše i oslobodi iz endoplazmatskog retikuluma. Za autozomni NID strategija je ista ili je usmerena na akumulaciju AQP2 u membrani nezavisno od delovanja AVP (13, 14).

Zahvalnica Rad je nastao u okviru naučnoistraživačkog projekta Ministarstva za nauku Republike Srbije broj 145046.

Acknowledgment This work was supported by Ministry of Science, Republic of Serbia, research grant No 145046.

Sukob interesa: autor se izjasnio da nije u sukobu interesa. Studija nije bila sponzorirana od neke vanjske institucije.

Conflict of Interest: The author declare that he has no conflict of interest. This study was not sponsored by any external organisation.

Literatura

- Williams RH, Henry C. Nephrogenic diabetes insipidus: transmitted by females and appearing during infancy in males. *Ann Intern Med.* 1947; 27:84-95.
- Rosenthal W, Seibold A, Antaramian A, Lonergan M, Arthus MF, Hendy GN et al. Molecular identification of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus, *Nature.* 1992; 359:233-35.
- van den Ouweland AM, Dreesen JC, Verdijk M, Knoers NV, Monnens LA, Rocchi M et al. Mutations in the vasopressin type 2 receptor gene (AVPR2) associated with nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Genet* 1992;2:99-102.
- Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature.* 1993;361: 549-52.
- Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, Wieringa B, Monnens LA, van Os CH, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994;264:92-95.
- Stephenson JL. Concentration of urine in a central core model of the renal counterflow system. *Kidney Int.* 1972; 2:85-94.
- Kokko JP, Rector FC Jr. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney Int.* 1972;2:214-23.
- Zhang R, Skach W, Hasegawa H, van Hoek AN, Verkman AS. Cloning, functional analysis and cell localization of a kidney proximal tubule water transporter homologous to CHIP28. *J Cell Biol.* 1993;120:359-69.
- Imai M, Kokko JP. Sodium chloride, urea, and water transport in the thin ascending limb of Henle. Generation of osmotic gradients by passive diffusion of solutes. *J Clin Invest.* 1974;53:393-402.
- Obermüller N, Kunchaparty S, Ellison DH, Bachmann S. Expression of the Na-K-2Cl cotransporter by macula densa and thick ascending limb cells of rat and rabbit nephron. *J Clin Invest.* 1996;98:635-40.
- Nielsen S, Frøkiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev.* 2002;82:205-44.
- Noda Y, Sohara E, Ohta E, Sasaki S. Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6:168-78.
- Bockenhauer D. Diabetes insipidus. In: Geary DF, Schaefer F (eds.): *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Mosby, Philadelphia, 2008;489-98.
- Knoers NVAM, Levtchenko EN. Nephrogenic diabetes insipidus. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.): *Pediatric Nephrology*, 6th. Ed, Springer-Verlag, Berlin, 2009;1005-18.
- Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006;144: 186-94.
- Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1951-58.
- Kinoshita K, Miura Y, Nagasaki H, Murase T, Bando Y, Oiso Y. A novel deletion mutation in the arginine vasopressin receptor 2 gene and skewed X chromosome inactivation in a female patient with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:167-70.
- Knoers NV, Deen PM. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:1146-52.
- Vargas-Poussou R, Forestier L, Dautzenberg MD, Niaudet P, Déchaux M, Antignac C. Mutations in

- the vasopressin V₂ receptor and aquaporin-2 genes in 12 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1855-62.
20. Ala Y, Morin D, Mouillac B, Sabatier N, Vargas R, Cotte N, et al. Functional studies of twelve mutant V₂ vasopressin receptors related to nephrogenic diabetes insipidus: molecular basis of a mild phenotype. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1861-72.
 21. Faerch M, Christensen JH, Corydon TJ, Kamperis K, de Zegher F, Gregersen N, et al. Partial nephrogenic diabetes insipidus caused by a novel mutation in the AVPR₂ gene. *Clin Endocrinol*. 2008;68:395-403.
 22. Kalenga K, Persu A, Goffin E, Lavenne-Pardonge E, van Cangh PJ, Bichet DG, et al. Intrafamilial phenotype variability in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:737-43.
 23. Fujiwara TM, Bichet DG: Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2836-46.
 24. Loonen AJ, Knoers NV, van Os CH, Deen PM. Aquaporin 2 mutations in nephrogenic diabetes insipidus. *Sem Nephrol*. 2008;28:252-65.
 25. Marr N, Bichet DG, Lonergan M, Arthus MF, Jeck N, Seyberth HW, et al. Heteroligomerization of an aquaporin-2 mutant with wild-type aquaporin-2 and their misrouting to late endosomes/lysosomes explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Mol Genet* 2002;11:779-89.
 26. Hoekstra JA, van Lieburg AF, Monnens LA, Hulstijn-Dirkmaat GM, Knoers VV. Cognitive and psychosocial functioning of patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet*. 1996; 61:81-8.
 27. van Lieburg AF, Knoers NVAM, Monnens LAH. Clinical presentation and follow-up of thirty patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1958-64.
 28. Hillman DA, Neyzi O, Porter P, Cushman A, Talbot NB. Renal (vasopressin-resistant) diabetes insipidus; definition of the effects of a homeostatic limitation in capacity to conserve water on the physical, intellectual and emotional development of a child. *Pediatrics* 1958;21:430-35.
 29. Hoekstra JA, van Lieburg AF, Monnens LAH, et al. Cognitive and psychosocial functioning of patients with nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet* 1996;61:81-8.
 30. Uribarri J, Kaskas M. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus and bilateral nonobstructive hydro-nephrosis. *Nephron*. 1993;65:346-9.
 31. Stevens S, Brown BD, McGahan JP. Nephrogenic diabetes insipidus: a cause of severe nonobstructive urinary tract dilatation. *J Ultrasound Med*. 1995;14:543-5.
 32. Winberg J: Determination of renal concentration capacity in infants and children without renal disease. *Acta Paediatrica*. 1958;48:318-28.
 33. Nephrogenic diabetes insipidus (NID). In: Rees L, Webb NJA, Brogan PA: *Pediatric Nephrology*, Oxford University Press, Oxford, 2007;122-4.
 34. Monnens L, Smulders Y, van Lier H, et al. DDAVP test or assessment of renal concentrating capacity in infants and children. *Nephron* 1991;29:151-4.
 35. van Lieburg AF, Knoers VV, Mallmann R, Proesmans W, van den Heuvel LP, Monnens LA et al. Normal fibrinolytic responses to 1-desamino-8-D-arginine vasopressin in patients with nephrogenic diabetes insipidus caused by mutations in the aquaporin-2 gene. *Nephron*. 1996;72:544-6.
 36. Moses AM, Sangai G, Miller JL. Proposed cause of marker vasopressin resistance in a female with X-linked recessive V₂ receptor abnormality. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1184-6.
 37. van Lieburg AF, Verdijk MA, Schoute F, Ligtenberg MJ, van Oost BA, Waldhauser F et al. Clinical phenotype of nephrogenic diabetes insipidus in females heterozygous for a vasopressin type-2 receptor mutation. *Hum Genet*. 1995;96:70-8.
 38. Sato K, Fukuno H, Taniguchi T, Sawada S, Fukui T, Kinoshita M. A novel mutation in the vasopressin V₂ receptor gene in a woman with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Intern Med*. 1999;38:808-12.
 39. Satoh M, Ogikubo S, Yoshizawa-Ogasawara A. Correlation between clinical phenotypes and X-inactivation patterns in six female carriers with heterozygote vasopressin type 2 receptor mutations. *Endocrine J*. 2008;55:277-84.
 40. Sadeghi H, Robertson GL, Bichet DG, Innamorati G, Birnbaumer M. Biochemical basis of partial nephrogenic diabetes insipidus phenotypes. *Mol Endocrinol*. 1997;11:1806-13.
 41. Canfield MC, Tamarappoo BK, Moses AM, Verkman AS, Holtzman EJ. Identification and cha-

- racterization of aquaporin-2 water channel mutations causing nephrogenic diabetes insipidus with partial vasopressin response. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1865-71.
42. Frøkiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol.* 1996; 270: F657-68.
 43. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet.* 2002;360:692-4.
 44. Marples D, Frøkiaer J, Dørup J, Knepper MA, Nielsen S, et al. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest.* 1996; 97:1960-8.
 45. Sands JM. Renal urea transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:525-32.
 46. Coleman J. Diseases of organ system: The kidney. In: Shaw V, Lawson M (editors): *Clinical paediatric dietetics*, 2 ed, Blackwell Science, Oxford, 2001.
 47. Alon U, Chan JCM: Hydrochlorothiazide-amiloride in the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Nephrol.* 1985;5:9-13.
 48. Knoers N, Monnens LAH. Amiloride-hydrochlorothiazide in the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr.* 1990;117:499-502.
 49. Early LE, Orloff J. The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes insipidus. *J Clin Invest.* 1962;52:2418-27.
 50. Magaldi AJ. New insights into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1903-5.
 51. Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2; Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2836-43.
 52. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatories in a case of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1814-7.
 53. Usberti M, Pecoraro C, Federico S, Cianciaruso B, Guida B, Romano A, et al: Mechanism of action of indomethacin in tubular defects. *Pediatrics.* 1985;75:501-7.
 54. Hébert RL, Breyer RM, Jacobson HR, Breyer MD. Functional and molecular aspects of prostaglandin E receptors in the cortical collecting duct. *Can J Physiol Pharmacol.* 1995;73:172-9.

Summary

NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS

Radovan BOGDANOVIĆ

Institute of Mother and Child Health Care of Serbia »Dr Vukan Čupić«,
Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia

Nephrogenic diabetes insipidus (NID) is a rare renal disorder characterized by tubular unresponsiveness to arginine-vasopressine (AVP) resulting in the excretion of an increased volume of diluted urine. Congenital (severe) and acquired (mild) forms are recognized. The commonest, X-linked NDI occurs due to mutations in the gene encoding the AVP receptor (AVPR2) located in collecting duct cells. Rarely (10%) NDI may occur as an autosomal recessive due to mutations in the gene coding for the water channel aquaporin 2 (AQP2). In both cases clinical symptoms are similar beginning in infancy, with polyuria and polydipsia with episodes of hypernatremic dehydration, pyrexia, irritability and vomiting. Affected females experience milder symptoms at a later age. Water deprivation and desmopressin tests are essential for both diagnosis and differentiation of NID from central diabetes insipidus and other polyuric disorders. Therapy of NID is symptomatic, aimed at providing adequate water and caloric intake and to reduce both osmotic load and polyuria. Restriction of osmotic load (mainly salt and protein) to 15 mmol/kg/24hr the necessary water intake of 150 ml/kg/24hr is achievable. Thiazides, usually with amiloride, and indomethacin are useful in reducing polyuria but careful monitoring of their adverse effects is obligatory. A treatment with pharmacological chaperons, aimed at restoring the plasma membrane routing of endoplasmatic reticulum retained, but otherwise functional AVPR2 or AQP2 mutants becomes an interesting and promising potential.

Key words: Nephrogenic diabetes insipidus ▪ Genetics – Clinical features ▪ Diagnosis – Treatment

Received: February 6, 2010

Accepted: February 9, 2010