

Primož Kotnik<sup>1</sup>, Tadej Battelino<sup>2</sup>, Ciril Kržišnik<sup>3</sup>

# Kongenitalni nefrogeni diabetes insipidus

## *Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** diabetes insipidus nefrogeni – kongenitalni

Kongenitalni nefrogeni diabetes insipidus je dedna in ob rojstvu izražena bolezen, za katero je značilna delna ali popolna neodzivnost zbiralc ledvic za antidiuretični hormon in njegov analog deoksidezamino arginin vazopresin. Posledica je, da bolniki niso zmožni koncentrirati urina. Bolezen je posledica okvare gena za V2-receptor za antidiuretični hormon (AVPR2) ali gena za vodne kanalčke – akvaporine tipa 2 (AQP2). Klinična slika je pri veliki večini bolnikov podobno izražena. Značilni sta predvsem poliurija in polidipsija. Dokončno potrdimo bolezen z opredelitvijo mutacije gena AVPR2 ali AQP2. Opredelitev mutacije nam omogoči boljše genetsko svetovanje pri bolniku in njegovi družini in hitrejše ukrepanje pri novorojenih sorojcih in potomcih bolnikov. Osnova zdravljenja je zagotavljanje ustrezne hidracije bolnika. Pomembno vlogo pri bolnikih vseh starostnih skupin ima tudi zdravljenje z zdravili (hidroklorotiazidom, amiloridom, indometacinom) v monoterapiji ali v kombinaciji. Napoved bolezni je dobra, če vseskozi zagotovljamo bolniku zadostno hidracijo in se izognemo epizodam dehidracije. V nasprotnem primeru je ob akutni epizodi hude dehidracije in ob neustreznem ukrepanju (predvsem pri najmlajših bolnikih) možen tudi smrten razplet, ob ponavljajočih se epizodah dehidracije pa pozni zapleti, kot so umska zaostalost, motnje pozornosti, razširitev votlega sistema sečil in kalcinacije v možganskem tkivu. Ob dandanašnjem znanju o bolezni in ob možnih načinih zdravljenja v naši populaciji ne bi smeli več zaslediti bolnikov s kongenitalnim nefrogenim diabetesom insipidusom s poznimi zapleti bolezni.

297

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** diabetes insipidus nephrogenic – congenital

Congenital nephrogenic diabetes insipidus is a hereditary and at birth manifested disease, which is characterized by complete or partial insensitivity of the kidney collecting duct to antidiuretic hormone and its analog deoksi-desamino argentine vasopressin. Patients are thus unable to concentrate urine. The disease is caused by a mutation in the gene encoding either the V2-receptor for antidiuretic hormone (AVPR2) or the water channel – aquaporine type 2 (AQP2). Most patients are phenotypically similar. Typical are polyuria and polydipsia. The disease is undoubtedly confirmed by defining a mutation in the patient's AVPR2 or AQP2 gene. Defining of the mutation enables better genetic counseling of the patient and his family, and swifter intervention in newborn siblings or patient's children. The basis of the therapy is maintaining the patient sufficiently hydrated. Medications (hydrochlorothiazide, amiloride,

---

<sup>1</sup> Primož Kotnik, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prof. dr. Tadej Battelino, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, 1525 Ljubljana.

<sup>3</sup> Prof. dr. Ciril Kržišnik, dr. med., višji svetnik, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, 1525 Ljubljana.

indomethacin) in monotherapy or in combination also have an important role in the therapy. The prognosis of the disease is good if the patient is sufficiently hydrated and periods of dehydration are avoided. If not, an acute episode of dehydration that is not correctly managed can result in death. Repeated periods of dehydration result in late complications of the disease such as mental retardation, mental concentration disturbances, dilatation of the urinary tract and calcinations of the brain. With the present knowledge about the disease there should be no more congenital nephrogenic diabetes insipidus patients with late sequels of the disease in our population.

## UVOD

Kongenitalni nefrogeni diabetes insipidus (KNDI) je dedna in ob rojstvu izražena bolezen, za katero je značilna delna ali popolna neodzivnost ledvičnih zbiralc za anti-diuretični hormon (ADH) in njegov analog deoksidezaminno arginin vazopresin (dDAVP). Osnovna posledica je, da bolniki niso zmožni koncentrirati urina. Bolezen se deduje zelo različno. V 90 % se deduje spolno vezano recesivno, v 10 % avtosomno recesivno, obstajajo pa tudi posamezni primeri družin, kjer se bolezen deduje avtosomno dominantno (1, 2). Pojavnost bolezni je ocenjena na 4–8,8 na 1.000.000 (2, 3). Poleg prirojene oblike bolezni poznamo tudi pridobljeno obliko, ki je pogostejša. Je lahko posledica toksičnih učinkov nekaterih zdravil (npr. litija, ki se uporablja za zdravljenje manično-depresivnih stanj), pojavi pa se tudi ob hipokaliemiji in hiperkalcemiji ter po eno ali obojestranski zapori sečil (1, 4). V našem prispevku bomo obravnavali prirojene oblike bolezni.

## ETIOLOGIJA

Prvi je bolezen leta 1892 opisal McLraith (5). Leta 1947 sta bolezen poimenovala Williams in Henry in jo opredelila kot samostojno entiteto. Kot osnovni patofiziološki vzrok bolezni sta navedla neobčutljivost ledvičnih zbiralc za ADH. Bolniki s KNDI imajo namreč značilno v serumu normalne ali povečane vrednosti ADH, hormona, ki je odgovoren za koncentracijo urina, navkljub temu pa odvajajo velike količine razredčenega urina. To nakazuje, da gre pri teh bolnikih za odpornost za ADH v perifernih tkivih (ledvicah). Bolniki s KNDI se tako značilno razlikujejo od bolnikov s centralno obliko bolezni, ki prav

tako izločajo velike količine razredčenega urina, a imajo v serumu znižane vrednosti ADH, ali pa le-tega sploh nimajo. Postavljena je bila hipoteza, da je pri bolnikih s prirojeno obliko nefrogenega diabetesa insipidusa okvarjen receptor za ADH v ledvicah (1, 2).

Birnbaumer je leta 1992 z genomskim ekspresijskim pristopom kloniral dedni zapis za ADH-receptor, imenovan V2-receptor (6). Istega leta je Seiboldova potrdila lokalizacijo gena, ki je vseboval zapis za receptor (gen AVPR2) na dolgi ročici kromosoma X (7). Da je KNDI posledica mutacije gena AVPR2, so z odkritjem mutacij gena pri bolnikih s KNDI, istočasno in neodvisno leta 1992, potrdili Pan s sodelavci (8), Rosenthal s sodelavci (9) in van den Ouweland s sodelavci (10).

**V2-receptor.** AVPR2 gen je lokaliziran v telomerni regiji dolge ročice X-kromosoma (Xq28). Sestavljen je iz treh eksonov, dolgih 260, 1299 in 663 bp, ki so razdeljeni z dvema intronomi, dolgima 100 in 460 baznih parov. Celoten gen kodira 371 aminokislin (6, 11). Do sedaj je bilo skupno odkritih 169 mutacij tega gena; 104 drugačnosmiselne/nesmiselne nukleotidne zamenjave, 2 nukleotidni zamenjavi z izrezovanjem, 36 majhnih izpadov, 11 malih vstavitev, 10 velikih izpadov, 1 velik vstavek in 1 velika podvojitve, 5 kompleksnih mutacij (12).

Posledice mutacij so:

- zmanjšano izražanje receptorjev:
  - nestabilna mRNA (razred I),
  - beljakovina ujeta v endoplazmatski retikulum (razred II);
- zmanjšana aktivnost receptorja:
  - zmanjšana aktivacija G-proteina (razred III),
  - zmanjšana afiniteta receptorja za ADH (razred IV).

V2-receptor se nahaja v bazolateralni membrani glavnih celic zbiralc. Sestavljen je iz sedmih hidrofobnih segmentov, ki so zelo občutljivi za mutacije (13). NH<sub>2</sub>-konec se nahaja na ekstracelularni strani celične membrane, COOH-konec pa na znotrajcelični strani. V2-receptor pripada skupini receptorjev, ki delujejo preko G-proteina (1, 2, 13).

**AQP2** (angl. *aquaporin type 2*). Pri veliki večini bolnikov se bolezen deduje spolno vezano recesivno. Pri bolnikih iz nekaterih družin pa se je bolezen dedovala na avtosomen (recesiven ali dominanten) način. Ker pri teh bolnikih ni bilo mogoče prikazati mutacije v AVPR2-genu, je bila postavljena hipoteza, da je pri teh bolnikih okvarjena neka druga struktura, ki je pomembna v procesu koncentracije urina. Deen s sodelavci je leta 1994 kot prvi opisal sestavljenega heterozigota za mutacijo gena za vodni kanalček – AQP2. Le-ta je prav tako kot V2-receptor lokaliziran v glavnih celicah ledvičnih zbiralc (14). 1998 leta je Mulders s sodelavci opisal homozigotno mutacijo gena za AQP2, ki ima dominantno negativen učinek in povzroča avtosomno dominantno dedovan KNDI (15).

AQP2-gen leži na dolgi ročici 12. kromosoma (12q13). Sestavljen je iz štirih eksonov, dolgih 454, 165, 81 in 761 bp, ki so razdeljeni s tremi introni. Gen kodira 271 aminokislin dolg monomer, ki tehta 28-kDa. Do sedaj je bilo opisanih 19 mutacij AQP2-gena, od tega 18 drugačnosmiselnih/nesmiselnih zamenjav in 1 majhen izpad (12). Posledica mutacij je, da je beljakovina ujeta v endoplazmatski retikulum ali pa da so kanalčki nefunkcionalni (T125M, G175R). Z avtosomno dominantnim načinom dedovanja so značilno povezane 3 mutacije (G866A, 721 del G, 727 del G), posledica katerih je, da beljakovina med izgradnjo ne zapusti Golgijevega aparata (15, 16).

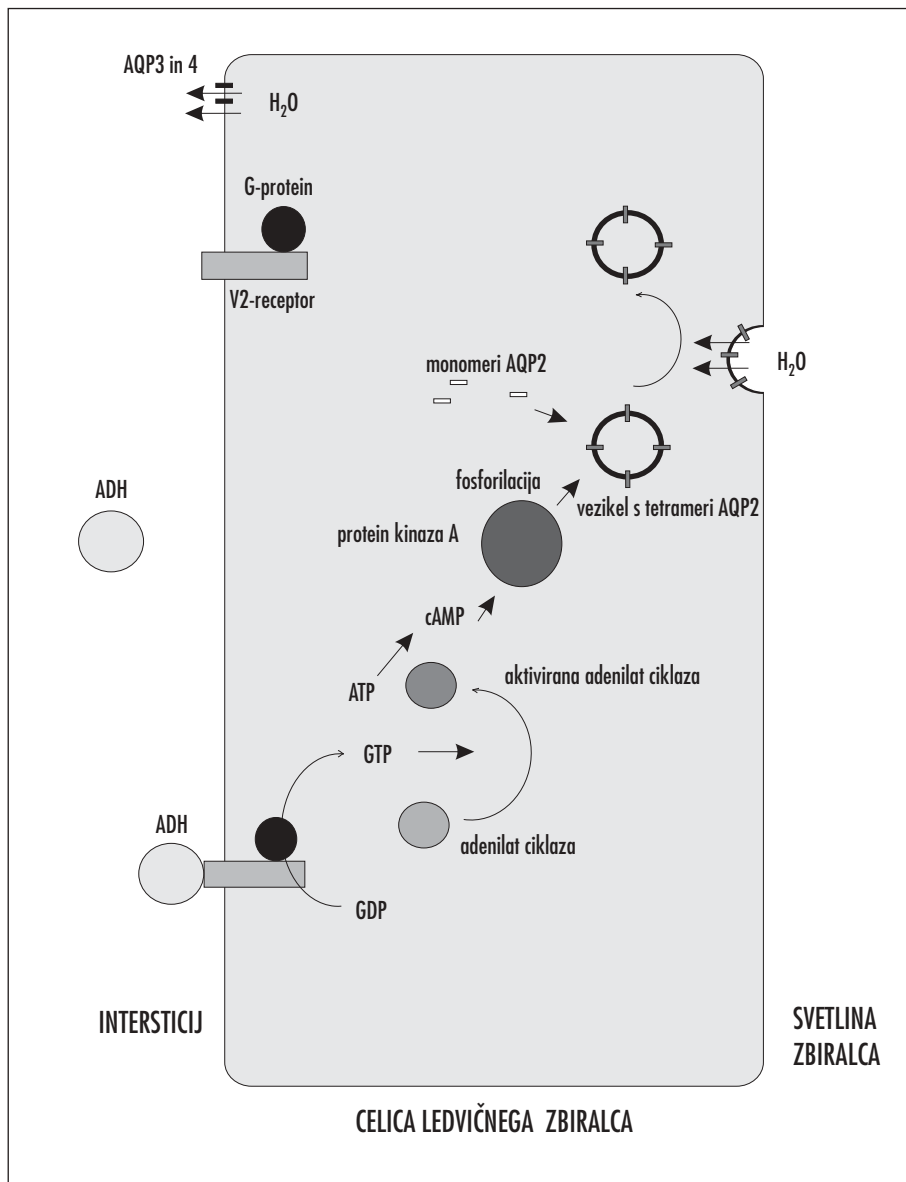
AQP2 so transmembranske beljakovine, ki specifično prepuščajo le molekule vode. Poleg specifičnosti je izredno pomembna tudi velika hitrost prehajanja molekul vode skozi, kar omogoča hitro izenačevanje gradientov osmolarnosti na nasprotnih straneh membrane. To omogočajo tri lastnosti strukture AQP2:

- Tridimenzionalna struktura monomerov je taka, da v svoji sredini vsebuje poro, ki je velika ravno toliko (2,8 Å), da prepušča le po eno molekulo vode.

- Oviro za katione predstavlja elektrostatična odbojnost notranjosti pore AQP2, ki je posledica ohranjenega arginina na 195. mestu v zaporedju beljakovine.
- V strukturi beljakovine sta pomembna dva delna heliksa v sredini beljakovine, ki sta postavljena tako, da reorientirata vodni dipol v svetlini AQP2 tako, da ta lahko zlahka prehaja preko pore (17).

## FIZIOLOGIJA DELOVANJA ADH NA GLAVNE CELICE ZBIRALC LEDVIC

ADH se izloča iz posteriorne hipofize, kot odziv na zvečano osmolarnost v plazmi ali na zmanjšan efektivni pretok krvi. Kot je prikazano na sliki 1 se ADH veže na V2-receptor, ki se v ledvicah nahaja na bazolateralni membrani glavnih celic zbiralc. Posledica interakcije ADH in V2-receptorja je aktivacija G-proteina in posledična kaskadna aktivacija adenilatne ciklaze, ki zveča koncentracijo c-AMP v citoplazmi celice. Zato se aktivira protein kinaza A, ki fosforilira monomer vodnih kanalčkov AQP2. Značilna je fosforilacija serina na mestu 256, ki se nahaja na karboksilnem koncu molekule (18, 19). Fosforilirani monomeri se združijo v višjo strukturo, v homotetramer, in se iz citoplazmatskih veziklov vgradijo v luminalno membrano. Posledica je zvečana prepustnost membrane in tok vode iz svetline zbiralca v citoplazmo celice in skozi AQP3 in 4 v intersticij, po principu osmoze. Vodni kanalčki vseskozi krožijo med luminalno membrano in citoplazmo, kjer se nekateri reciklirajo, drugi pa razgradijo. Ko je stimulacija glavnih celic zbiralc z ADH zmanjšana, se zmanjša dotok veziklov, ki se vgrajujejo v luminalno membrano, posledično pa ob nadaljevanju odtoka iz membrane v citoplazmo pride do zmanjšanja števila AQP2 molekul v luminalni membrani, kar zelo zmanjša prepustnost luminalne membrane in koncentracijsko sposobnost ledvic. Vlogo pri potovanju AQP2 v luminalno membrano imajo tudi receptorji za vezikle v luminalni membrani in ekvivalenti na veziklu, t. i. SNARE (angl. *soluble NSF attachment* – beljakovinski receptorji). Pri transportu sodelujejo tudi mikrotubuli dyneina in aktina (13, 20).



300

Slika 1. Mehanizem antidiureze na nivoju glavnih celic zbiralc.

Poleg akutnega vpliva ADH na prehodnost luminalne membrane ima le-ta tudi dolgoročni vpliv. Kot aktivator transkripcije na nivoju promotorja gena za AQP2 pospešuje prepis v mRNA (21).

Zgoraj opisana od ADH odvisna postreceptorska kaskadna reakcija predstavlja glavni način vgrajevanja AQP2 v luminalno membra-

no glavnih celic zbiralc. Na osnovi določenih poskusov pa je bilo ugotovljeno, da imajo vlogo pri stimulaciji vgrajevanja AQP2 v luminalno membrano tudi od ADH neodvisne postreceptorske kaskadne reakcije. Le-te bi lahko imele pomembno vlogo pri razvoju zdravljenosti KNDI, a so dandanes še nezadostno opredeljene in raziskane (22, 23).

## KLINIČNA SLIKA

Osnovni klinični znak KNDI je poliurija, posledica česar sta dehidracija in polidipsija. Klinični znaki bolezni so prisotni že zelo zgodaj v neonatalnem obdobju, a se jim pogosto ne predpisuje ustreznega pomena. Pogostejše kot poliurija in polidipsija so ob postavitvi diagnoze prisotni drugi klinični znaki, kot so (od najpogostejšega do najredkejšega): bruhanje, neješčnost, neustrezno pridobivanje na telesni teži, vročina in zaprtost (1, 2, 24).

Za razliko od velike heterogenosti načinov dedovanja KNDI je klinična slika in potek bolezni pri različnih podtipih in pri različnih mutacijah znotraj posameznega podtipa podobna (5, 25). Navkljub temu pa je bilo do sedaj opisanih nekaj mutacij AVPR2-gena, ki so bile povezane z milejšo obliko bolezni (P322S, D85N in G201D) (25). Zanimiv je tudi primer družine, v kateri je prišlo do različne izraženosti bolezni znotraj družine, pri bratih, ki sta imela enako mutacijo AVPR2-gena (26).

**Pozne posledice.** Posledica ponavljajočih se epizod hipernatremične dehidracije pri bolnikih s KNDI je lahko umska zaostalost. Dandanes je ta pozna posledica KNDI v razvitem svetu redka; če pa je prisotna, je le zelo blaga. Pogostejši so specifični psihosocialni primanjkljaji, kot so motnje koncentracije in hiperkinetični sindrom (1, 2, 24, 27, 28). Pozni zaplet predstavljajo tudi kalcinacije v centralnem živčnem sistemu. Nekateri avtorji opisujejo zelo pogosto razširitev votlega sistema ledvic (pri 2/3 bolnikov s KNDI) (28, 29). Zelo pogosta je tudi nočna enureza (pri bolnikih, starejših od 7 let) (24).

## DIAGNOZA

Osnovo predstavlja, kot vedno, dobra anamneza s poudarkom na družinski anamnezi (iz katere lahko sklepamo, kakšen je način dedovanja bolezni) in pa prisotnost simptomov ter kliničnih znakov bolezni. Izvidi laboratorijskih preiskav so lahko zelo različni, odvisno od tega, ali je bolnik ustrezno hidriran ali ne. Značilno je nesorazmerje med izvidi preiskav krvi in urina. Urin ima značilno vedno majhno relativno gostoto in je hipoosmolaren.

Ob sumu na KNDI naredimo test dehidracije. Test poteka tako, da preiskovancu

odtegnemo možnost pitja tekočin. Pri bolnikih s KNDI že kmalu pride do hude žeje. Ob tem še vedno odvajajo razredčen urin, vrednosti ADH v krvi pa so zvišane. Ob dodatku vazopresinskega analoga dDAVP (1-dezaminno-8-D-arginin vazopresin) se stanje ne izboljša, kar bolezen skupaj z normalnimi ali zvišanimi vrednostmi ADH razlikuje od centralne oblike diabetesa insipidusa (30).

Neizpodbitno diagnozo potrdimo s prikazom mutacije gena AVPR2 in/ali AQP2. Prepoznavna mutacije nam omogoči tudi določitev prenašalcev bolezni, kar je nenadomestljivega pomena pri genetskem svetovanju in pri odločitvi o umestnosti zgodnje diagnostike pri potomcih. Hitro postavljena diagnoza omogoča tudi hitro in ustrezno ukrepanje pri novih bolnikih. Tako lahko učinkovito preprečimo zgodnje in pozne posledice bolezni ali celo smrt bolnikov ob hudi dehidraciji, ki ni ustrezno zdravljena (1, 2).

Podobliki bolezni je mogoče ločiti tudi na osnovi laboratorijskih izvidov ob stimulaciji z dDAVP. Bolniki, pri katerih se bolezen deduje spolno vezano, se ločijo od bolnikov, pri katerih se bolezen deduje avtosomno na osnovi izvenledvičnega odziva na dDAVP. Pri obliki, ki je posledica okvarjenega V2-receptorja, namreč ob stimulaciji ne pride do porasta vrednosti von Willebrandovega faktorja, faktorja strjevanja krvi VIII in tkivnega plazminogeneskega aktivatorja. Tudi ne pride do vazodilatatornega učinka, ki se kaže kot zardevanje v obraz, in do padca diastolnega tlaka. V2-receptor se namreč poleg tega, da se nahaja na glavnih celicah zbiralc ledvic, nahaja tudi v membranah celic nekaterih drugih tkiv in je v primeru spolno vezane oblike bolezni okvarjen tudi na teh celicah (2, 31).

## ZDRAVLJENJE

Vzročno zdravljenje KNDI z genskim zdravljenjem pri človeku dandanes še ni možno. Zdravljenje je zato simptomatsko (1, 2, 5, 13, 20, 32).

### Zadostna hidracija in omejitev topljencev v prehrani

Najpomembnejša je zadostna hidracija bolnikov. Navadno jo dosežemo z nadomeščanjem tekočine *per os*, v težjih primerih (npr. ob

pridruženih stanjih z izgubo tekočin, predvsem pri dojenčkih in majhnih otrocih) pa je treba tekočino nadomeščati tudi parenteralno. To je predvsem pomembno pri najmanjših bolnikih, starih do tri leta, pri katerih je centralni živčni sistem najbolj občutljiv. Zelo pomembno je omejiti vnos topljencev. Priporočeno je, da se hrane ne dosoli, izredno strogi režimi omejevanja vnosa soli pa navadno niso potrebni (1, 2, 5, 13, 20, 32).

## Diuretiki

### Tiazidni diuretiki

Najbolj pogosto uporabljano zdravilo za simptomatično zdravljenje KNDI je diuretik, hidroklorotiazid. Njegovo paradokсно delovanje so poskušali razložiti na naslednji način. Hidroklorotiazid deluje na distalni del zvitega tubula, na NaCl-kotransporter TSC (angl. *thiazide sensitive NaCl co-transporter*) in zavre privzem natrija iz svetline tubula. Posledično se zmanjša osmotski gradient v predelu sredice ledvice, zaradi česar se zmanjša volumen resorbirane vode preko glavnih celic zbiralca. Posledica je zmanjšanje ekstracelularnega volumna in posledično zvečan privzem natrija in vode v proksimalnem tubulu ledvic in zmanjšan dotok tekočin v distalni tubul ter zbiralce. To naj bi bil vzrok za zmanjšano prostornino izločenega urina (1, 32, 34, 35). Na osnovi mikroperfuzijskih raziskav na zbiralcih ledvic pri podganah pa so postavili hipotezo, da hidroklorotiazid ne deluje le na distalni tubul, temveč tudi na glavne celice zbiralca, in sicer na postreceptorskem nivoju. Natančen princip še ni povsem razložen (32, 33).

Skupaj s tiazidom se pogosto uporablja tudi amilorid, ki blaži glavni stranski učinek tiazidnih diuretikov, to je hipokaliemijo. Imel naj bi tudi blag anti-diuretiki učinek, mehanizem katerega še ni pojasnjen, bi pa lahko bil posledica preprečevanja hipokaliemije, ki že sama po sebi povzroča poliurijo. Druga možnost je, da je njegov princip delovanja podoben kot pri hidroklorotiazidu (1, 2, 5, 33, 34).

### Nesteroidna protivnetna zdravila

Pri bolnikih s KNDI so že v poznih 70. letih opazili, da njihov urin vsebuje večje količine

prostaglandina E2 kot urin zdravih (33). Ob poskusu zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NPZ) so ugotovili, da le-ti zmanjšajo prostornino izločenega urina. Uporabljen je predvsem indometacin. Anti-diuretiki učinek NPZ naj bi bil posledica zaviranja tvorbe prostaglandinov na nivoju ciklooksigenaze. Zavirajo tudi tvorbo prostaglandina E2, prostaglandina, ki se tvori v ledvicah. Le-ta inhibira adenilat ciklazo v glavnih celicah zbiralca in posledično transport veziklov z AQP2 v luminalno membrano glavnih celic ledvic. Če je njegov učinek inhibiran, je posledično omogočena boljše aktivacija protein kinaze A in posledično povečana prepustnost luminalne membrane (glej sliko 1). Uporaba NPZ kot monoterapije je dandanes zaradi njihovih pogostih stranskih učinkov zmanjšana. Pogosto pa je uporabljeno kot tretje zdravilo v kombinaciji tiazidnega diuretika, amilorida in NPZ. Prostaglandini imajo najverjetneje tudi pomembno vlogo v od ADH neodvisni postreceptorski kaskadi v glavnih celicah ledvičnih zbiralca, a njihova vloga in vloga NPZ tu še ni dobro pojasnjena (1, 2, 22, 23).

### Farmakološki šaperoni

V razvoju so še tudi nekateri drugi načini zdravljenja. Posledica večine mutacij V2-receptorja in vseh mutacij AQP2 je zadrževanje spremenjene beljakovine v citoplazmi glavne celice zbiralca. Ob tem so mutirane beljakovine pogosto še vedno funkcionalne molekule. S selektivnim nepeptidnim antagonistom za V2-receptor (imenovan SR121463A) so v *in vitro* poskusih uspeli vključiti mutirane beljakovine (V2-receptorje) bodisi v bazolateralno ali luminalno membrano. Delujejo torej kot farmakološki šaperoni, ki stabilizirajo beljakovinino konformacijo ob transportu iz organelov tvorbe beljakovin na mesta delovanja teh beljakovin (36).

### Gensko zdravljenje

V razvoju so tudi postopki genskega zdravljenja, ki bi bolezen pozdravili v njeni osnovi. Opravljenih je bilo že nekaj poskusov na živalih. Znanstveniki so v transgenske miške vnašali s pomočjo vektorja adenovirusa normalne gene za vodne kanalčke. Učinek je bil

mešan. Vsekakor pa bo verjetno tudi ta način v daljni prihodnosti imel mesto pri zdravljenju vseh oblik KNDI (37–39).

## ZAKLJUČEK

KNDI je zelo redko, a hkrati tudi zelo zanimivo dedno obolenje. Na molekularno biološkem nivoju je bolezen zelo raznolika, okvare različnih genov pa vodijo v podobno klinično sliko, z redkejšimi izjemami. Bolniki s KNDI se ne počutijo bolne, tako jih ne zaznavajo niti njihovi sorodniki. Navkljub temu je treba bolnike in njihove sorodnike opozoriti, da je pri bolniku s KNDI treba vseskozi zagotavljati zadostno hidracijo. To je najpomembneje pri dojenčkih in manjših otrocih, pri katerih je hitro razvijajoči se osrednji živčni sistem še posebno občutljiv. S tako zelo preprostimi ukrepi (kot je zagotavljanje ustrezne hidracije) se lahko izognemo hudim in nepopravljivim poznim posledicam bolezni.

Pomembno vlogo ima opredelitev mutacije gena AVPR2 ali AQP2. Ko jo opredelimo, nam je omogočeno hitro in ustrezno posredovanje pri otrocih ali sorojencih bolnikov s KNDI. Prav tako je opredelitev mutacije neprecenljive vrednosti pri genetskem svetovanju.

Dandanes še ni zdravila, ki bi zmanjšalo količino izločenega urina na normalno vrednost pri bolnikih s KNDI. Najpogosteje uporabljana zdravila (bodisi v monoterapiji ali kombinaciji) so tiazidni diuretiki in/ali amilorid in/ali indometacin. Uporaba zdravil je

prav tako kot ustrezna hidracija najpomembnejša pri najmlajših bolnikih zaradi preprečevanja umske zaostalosti in motenj vedenja. Zdravljenje z njimi pa velja nadaljevati tudi kasneje v obdobju otroka in v adolescenci ter v odrasli dobi predvsem z vidika preprečevanja hudih poznih posledic na sečilih (dilatacija mehurja in hipertrofija prostate). Zmanjšana količina izločenega urina tudi zelo izboljša kakovost bolnikovega življenja (neprekinjen spanec, omogočeno je delo, kjer delavec ne more kadarkoli zapustiti delovnega mesta...). Še dandanes niso do konca raziskani mehanizmi delovanja nekaterih od navedenih zdravil (diuretikov, NPZ) pri bolnikih s KNDI. Gre sicer za zdravila, ki so pogosto uporabljana pri drugih boleznih in kjer je njihov učinek drugačen. Natančnejša opredelitev mehanizma delovanja teh zdravil bo pripomogla k boljšemu zdravljenju bolnikov s KNDI in tudi bolnikov z drugimi bolezenskimi stanji, ki prejemajo ta zdravila.

Kaskadna reakcija med vezavo ADH na V2-receptor na glavnih celicah ledvičnih zbiralc in vgrajevanjem AQP2 v luminalno membrano celice predstavlja glavno pot pri koncentraciji urina na nivoju ledvičnih zbiralc. Dodatne raziskave te poti v fizioloških in patofizioloških razmerah bodo dodatno pripomogle k boljšemu razumevanju bolezni, izdelavi ustreznih zdravil, pa tudi k boljšemu razumevanju fiziologije koncentracije urina. K temu bodo pripomogla tudi prizadevanja za opredelitev od ADH neodvisnih poti vgrajevanja AQP2 v luminalno membrano.

Delo je bilo deloma financirano iz raziskovalnih projektov: MŠZŠ J3-3096 in J3-4512.

## LITERATURA

1. Bergstein JM. Nephrogenic diabetes insipidus. In: *Nelson textbook of pediatrics*. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, et al. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 2000. pp. 1600–1.
2. Reeves BW, Bichet DG, Andreoli TE. Nephrogenic diabetes insipidus. In: *Williams textbook of endocrinology*. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, et al. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co. pp. 365–70.
3. Arthus MF, Lonergan M, Crumley MY. Report of 33 novel AVPR mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1044–54.
4. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 329–45.
5. Knoer NVAM, Deen PMT. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1146–52.
6. Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, et al. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature* 1992; 357: 333–5.
7. Seibold A, Brabet P, Rosenthal W, et al. Structure and chromosomal location of the human antidiuretic hormone receptor gene. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1078–83.
8. Pan Y, Metzberg A, Das S, et al. Mutations in the V2 vasopressin receptor gene are associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Nature Genet* 1992; 2: 103–6.

9. Rosenthal W, Seibold A, Antaramaina A, et al. Molecular identification of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 1992; 359: 233-5.
10. van den Ouweland AMW, Dreesen JCMF, Verdijk M, et al. Mutations in the vasopressin type 2 receptor gene associated with nephrogenic diabetes insipidus. *Nature Genet* 1993; 2: 99-102.
11. Jans DA, van Oost BA, Ropers HH, et al. Derivates of somatic cell hybrids which carry the human gen locus for nephrogenic diabetes insipidus express functional vasopressin renal V2 - type receptors. *J Biol Chem* 1990; 256: 15379-82.
12. The Human Gene Mutation Database Cardiff.  
Dosegljivo na <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/131475.html>
13. Birnbauer M. The V2 vasopressin receptor mutations and fluid homeostasis. *Cardiovascular Research* 2001; 51: 409-15.
14. Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-4.
15. Mulders SM, Bichet DG, Rijss JPL, et al. An aquaporin 2 water channel mutant which causes autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus is retained in the Golgi complex. *J Clin Invest* 1998; 102: 57-66.
16. Marr N, Bichet DG, Lonergan M, et al. Heteroligomerisation of an AQP-2 mutant with wild type AQP2 and their misrouting to the late endosomes/lysosomes explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Mol Gen* 2002; 11: 779-89.
17. Kozono D, Yasui M, King LS, Agre P. Aquaporin water channels: anatomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest* 2002; 109: 1395-9.
18. Fushimi K, Sasaki S, Marumo F. Phosphorylation of serine 256 is required for c-AMP dependent regulatory exocytosis of the aquaporin-2 water channel. *J Biol Chem* 1997; 272: 14800-4.
19. Katsura T, Gustafson CE, Ausiello DA, et al. Protein kinase A is involved in regulated exocytosis of aquaporin-2 in transfected LLC-PK1 cells. *Am J Physiol* 1997; 41: F816-22.
20. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med* 1998; 105: 431-42.
21. Yasui M, Zelenin MS, Celsi G, et al. Adenylate cyclase-coupled vasopressin receptor activates AQP2 promoter via a dual effect on CRE and AP1 element. *Am J Physiol* 1997; 272: F443-50.
22. Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Captopril increases aquaporin-2 water channel expression despite causing polyuria in rats. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 23A.
23. Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Inhibition of prostaglandins abolishes thirsting induced AQP2 expression in collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 22A.
24. van Lieburg AF, Knoers NVAM, Monnens LAH. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1985-64.
25. Wildin RS, Cogdell DE. Clinical utility of direct mutation testing for congenital nephrogenic diabetes insipidus in families. *Pediatrics* 1999; 103: 632-9.
26. Kalenga K, Persu A, Goffin E, et al. Intrafamilial phenotype variability in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 737-43.
27. Forssman H. On hereditary diabetes insipidus, with special regard to sex-linked form. *Acta Med Scand* 1945; 159: 1-196.
28. Hoekstra JA, Lieburg AF van, Monnens LA, et al. Cognitive and psychosocial functions of patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet* 1996; 61: 81-8.
29. Uribarri J, Kaskas M. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus in bilateral nonobstructive hydronephrosis. *Nephron* 1993; 65: 346-9.
30. Czernichow P. Testing Water Regulation. In: Ranke MB, ed. *Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents*. Mannheim: J & J Verlag; 1998. pp. 132-6.
31. van Lieburg AF, Knoers VVAM, Mallmann R, et al. Normal fibrolytic 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.
32. Knoers NVAM, Monnens LAH. Nephrogenic diabetes insipidus. *Sem Nephrol* 1999; 19: 344-52.
33. Magaldi AJ. New insights into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1903-5.
34. Cesar KR, Magaldi AJ. Thiazide induces water absorption in inner medullary collecting duct of normal and Brattleboro rats. *Am J Physiol* 1999; 277: F756-60.
35. Janjua NR, Jonassen TEN, Langhof S, et al. Role of sodium depletion in acute antidiuretic effect of bendroflumethazide in rats with nephrogenic diabetes insipidus. *JPET* 2001; 299: 303-13.
36. Morello JP, Salahpour A, Laperriere A, Bernier V, et al. Pharmacological chaperones rescue cell-surface expression and function of missfolded V2 vasopressin receptor mutants. *J Clin Invest* 2000; 105: 8887-95.
37. Yang B, Gillespie A, Carlson EJ, et al. Neonatal mortality in an aquaporin 2 knock in mouse model of recessive nephrogenic diabetes insipidus. *J Biol Chem* 2001; 276: 2775-9.
38. Yun J, Schoneberg T, Liu J, et al. Generation and phenotype of mice harboring a nonsense mutation in the V2 vasopressin receptor gene. *J Clin Invest* 2000; 106: 1361-71.
39. Verkman AS, Yang B. Aquaporin gene delivery to kidney. *Kidney INT* 2002; 61 Suppl 1: 120-4.