

Lithium-geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus

Focus op het onderliggend mechanisme

Ingeborg Wilting, Ruben Baumgarten, Kris L.L. Movig,
Jan van Laarhoven, Alfred J. Apperloo, Willem A.
Nolen, Eibert R. Heerdink, Nine V.A.M. Knoers en
Toine C.G. Egberts

Bij ongeveer de helft van de chronische lithiumgebruikers ontstaat een afname van het urineconcentrerend vermogen. Een onderzoek naar het achterliggende mechanisme.

Bij patiënten die chronisch lithium gebruiken, treden frequent bijwerkingen op zoals tremor, hypothyroïdie, polyurie en nefrogene diabetes insipidus (NDI). Bij ongeveer de helft van de chronische lithiumgebruikers ontstaat een afname van het urineconcentrerend vermogen, die uiteindelijk bij zo'n 20% resulteert in polyurie (24-uurs urinevolume ≥ 3 l). Ongeveer 19% van de chronische lithiumgebruikers krijgt uiteindelijk NDI. Men spreekt van NDI wanneer de nieren de urine niet sterker kunnen concentreren dan tot ongeveer 350 mosm/l [1, 2]. De belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van lithium-geïnduceerde NDI is langdurig gebruik. Het mechanisme waarmee lithium NDI induceert is grotendeels onopgehelderd [3].

Onder normale fysiologische omstandigheden leidt een afgenomen extracellulair volume of een verhoogd serumnatriumgehalte tot afgifte van vasopressine (antidiuretisch hormoon, ADH) (figuur 1). Dit bindt vervolgens aan de vasopressine-2-receptor (V₂R) aan de basolaterale zijde van de renale verzamelbuisjes. Stimulatie van de V₂R leidt via een G-eiwit-geïnduceerde activatie van adenylaacyclase tot stijging van intracellulair 3',5'-cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP). Stijging van cAMP leidt vervolgens tot activatie van proteïnekinase A, wat resulteert in achtereenvolgens de fosforylering van aquaporine-2 (AQP-2) en de fusie van de AQP-2-bevatende intracellulaire blaasjes met het apicale membraan van de renale verzamelbuisjes. Het AQP-2-eiwit is te beschouwen als aquaduct, waardoor water teruggeresorbeerd kan worden vanuit de pro-urine door het normaliter water-impermeabele apicale membraan. Terugresorptie van water uit de pro-urine wordt vervolgens geïnduceerd

door de osmotische gradiënt tussen de pro-urine en het interstitium [4].

Bij patiënten met een lithium-geïnduceerde NDI is de nier verminderd gevoelig voor ADH. Meerdere mechanismen waarmee lithium deze ongevoeligheid voor ADH zou kunnen bewerkstelligen zijn, op basis van voornamelijk dierexperimenteel onderzoek, gesuggereerd: remming van cAMP-vorming [5] en remming van de vorming en/of vrijzetting van AQP-2 [6]. Zowel cAMP als AQP-2 wordt deels uitgescheiden met de urine en is daarin aantoonbaar [7]. Het doel van ons onderzoek was: bestuderen welk deel van de V₂R-cAMP-AQP-2-urine-osmolaliteitcascade betrokken is bij lithium-geïnduceerde NDI bij chronisch-lithiumgebruikers.

Methoden

ONDERZOEKSPOPULATIE

De onderzoekspopulatie bestond uit 75 patiënten die onder behandeling waren bij de polikliniek psychiatrie van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg, bij wie in een eerder onderzoek de aan- dan wel afwezigheid van polyurie was vastgesteld [8]. Alle patiënten waren ouder dan 18 jaar en gebruikten chronisch (ten minste twee jaar) lithium.

Uit deze populatie werden *at random* voor dit onderzoek tien patiënten met en tien zonder polyurie geselecteerd, met als doel representanten met een verschillende mate van NDI te krijgen. Patiënten werden uitgesloten van deelname bij nierfunctiestoornissen (glomerulusfiltratiesnelheid < 80 ml/min of proteïnurie $> 0,3$ g/l), gebruik van carbamazepine, oxcarbazepine, NSAID's of paracetamol (chronisch > 3 g per dag). Het onderzoek werd goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het St. Elisabeth Ziekenhuis.

ONDERZOEKSOPZET

Tijdens de onderzoeksdag werden de patiënten blootgesteld aan een waterbelastingstest, met als doel de afgifte van de vrijzetting van endogeen ADH te minimaliseren, en daarmee een minimale stimulatie van de V₂R. De patiënten dronken hiertoe gedurende twee en een half uur iedere vijftien minuten 150 ml water. Vervolgens werd 40 µg desmopressine (Minrin), een synthetisch analogon van ADH, intranasaal toegediend met als doel een maximale stimulatie van de V₂R. Gedurende de →

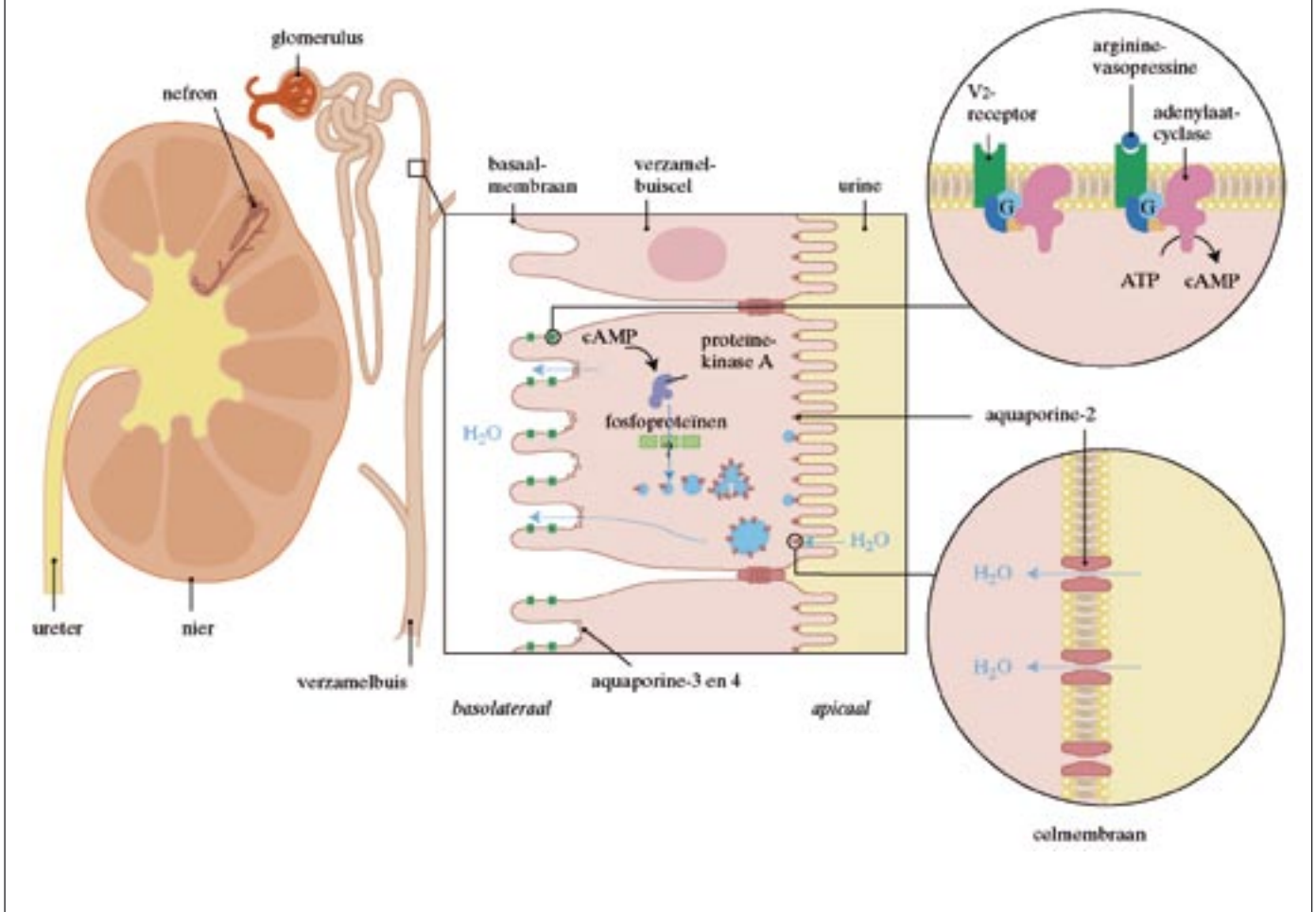
Kernpunten

- De terugresorptie van water uit pro-urine en de urine-osmolaliteit staan onder invloed van een cascade van vasopressine, 3',5'-cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) en aquaporine-2 (AQP-2).
- Bij patiënten met lithium-geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus is de gevoeligheid van de nier voor vasopressine afgenomen.
- Ons onderzoek wijst erop dat een defect op het niveau van cAMP-vorming verantwoordelijk is voor deze afgenomen gevoeligheid.

Figuur 1

Schematische weergave van de processen die betrokken zijn bij de werking van antidiuretisch hormoon in de verzamelbuizen van de nier.

Met toestemming overgenomen uit [4].



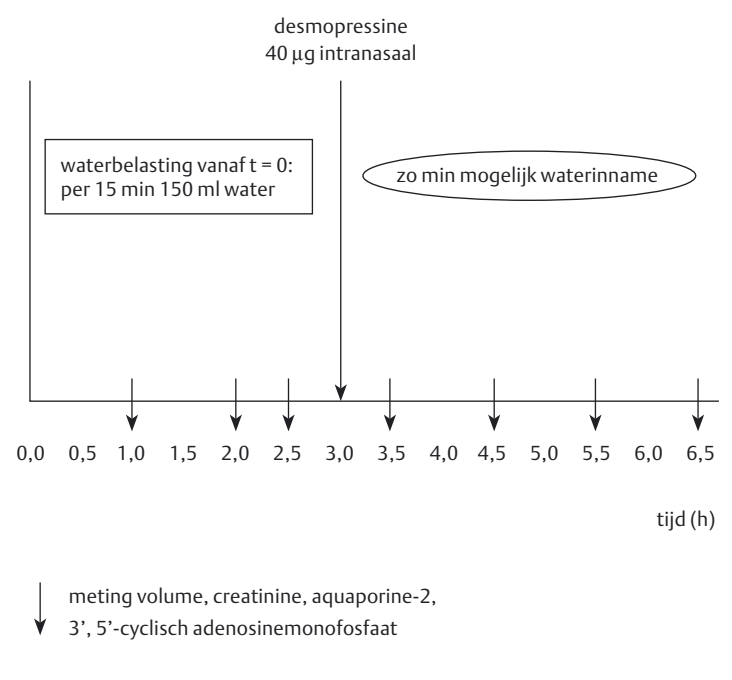
onderzoeksdag moesten de patiënten op gezette tijden plassen (figuur 2). In ieder urinemonster werden de osmolaliteit, de creatinineconcentratie, cAMP (uitgedrukt in $\mu\text{mol/l}$) en AQP-2 (uitgedrukt in attomol/ μmol creatinine) bepaald. Van iedere patiënt werd de cumulatieve lithiumdosis alsmede de totale gebruiksduur vastgesteld met behulp van aflevergegevens uit de openbare apotheek en gegevens uit het medisch dossier.

GEGEVENSANALYSE

Op basis van de maximaal bereikte urine-osmolaliteit werden de patiënten ingedeeld in drie groepen: NDI (maximale urine-osmolaliteit <350 mosm/l), partiële NDI (maximale urine-osmolaliteit $350-750$ mosm/l) en geen NDI (maximale urine-osmolaliteit ≥ 750 mosm/l). Voor iedere patiënt werd de maximale stijging in cAMP en AQP-2 gedurende de onderzoeksdag bepaald uit het verschil tussen de minimale urineconcentratie onder minimale (water-geïnduceerde) V_2R -stimulatie en de maximale urineconcentratie onder maximale (desmopressine-geïnduceerde) V_2R -stimulatie. Met de Kruskal-Wallis-test werd bekeken of de cumulatieve dosis, de gebruiksduur en de maximale stijging in cAMP- en AQP-2-urineconcentratie op de onderzoeksdag significant verschilden tussen de drie groepen.

Figuur 2

Schematische weergave van de onderzoeksdag



Tabel 1

Patiëntenkenmerken en resultaten

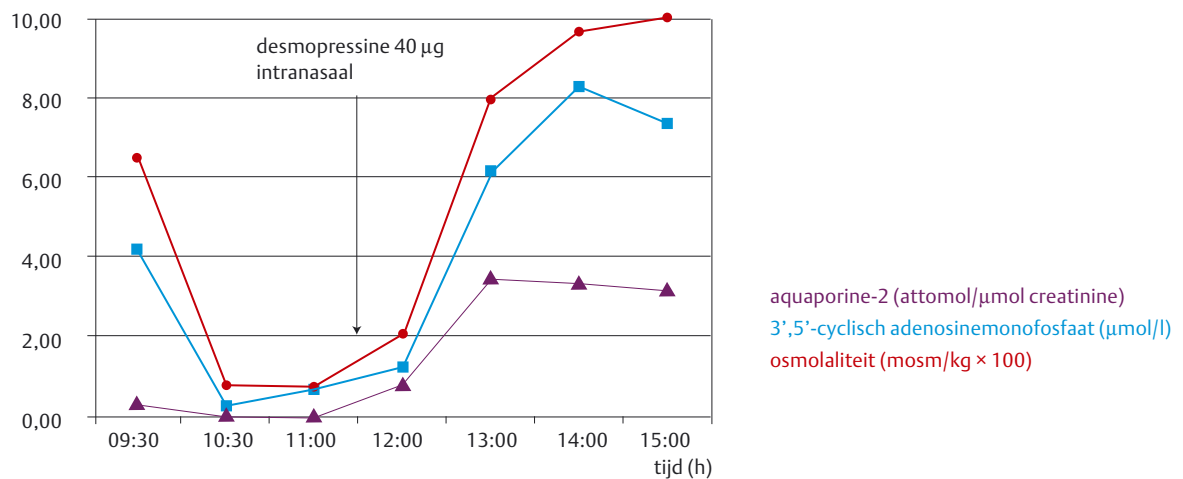
	NDI (n = 5)	Partiële NDI (n = 10)	Geen NDI (n = 5)
Leeftijd (j), gemiddeld (range)	58 (50-62)	52 (40-65)	49 (35-68)
Vrouwelijk geslacht (%)	4 (80)	8 (80)	3 (60)
Polyurie, n (%)	4 (80)	5 (50)	1 (20)
Lithiumgebruik (jaren), gemiddeld (range)	17 (12-32)	3,5 (2,5-6,0)	3,9 (2,3-5,4)
Lithiumdosis (mmol/d), gemiddeld (range)	23 (16-42)	25 (16-38)	22 (11-32)
Lithiumspiegel (mmol/l), gemiddeld (range)	0,90 (0,7-1,0)	0,74 (0,5-1,0)	0,68 (0,5-1,0)
Cumulatieve lithiumdosis (mmol), gemiddeld (range)	154.101 (255.949)	31.231 (43.648)	36.544 (46.948)
Maximale urine-osmolaliteit (mosm/kg), gemiddeld (SD)	287 (70)	617 (108)	846 (97)
Stijging in cAMP ($\mu\text{mol/l}$), gemiddeld (SD)	1,39 (0,64)	4,29 (1,61)	5,39 (1,27)
Stijging in AQP (attomol/ $\mu\text{mol creatinine}$), gemiddeld (SD)	1,45 \square (2,89)	4,58 (6,06)	4,10 (3,63)

NDI: nefrogene diabetes insipidus, SD: standaarddeviatie, cAMP: 3',5'-cyclisch adenosinemonofosfaat, AQP-2: aquaporine-2.

\square Voor één patiënt in de NDI-groep kon geen AQP-2 worden bepaald vanwege een storing in de analyse.

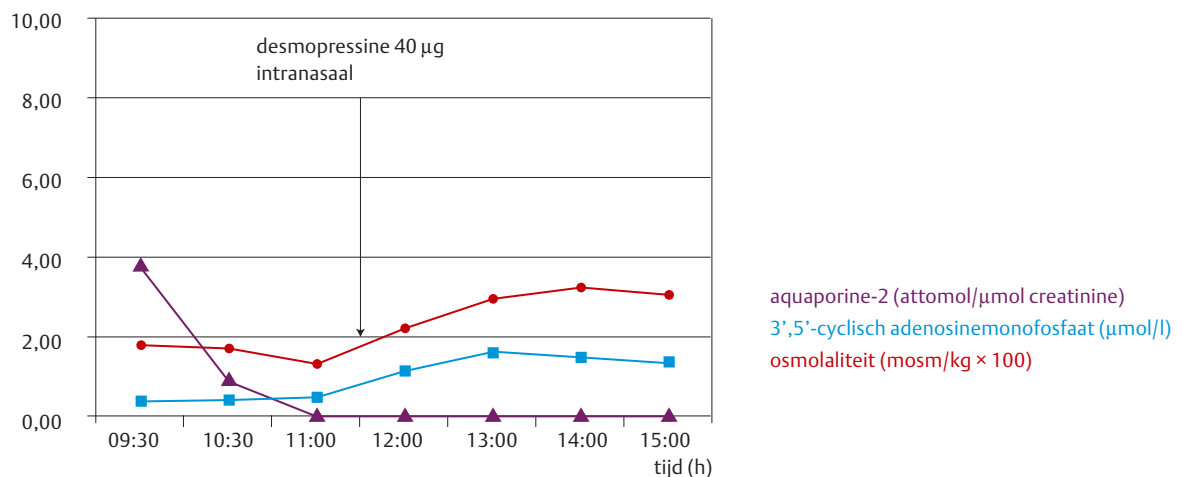
Figuur 3

Een patiënt zonder nefrogene diabetes insipidus



Figuur 4

Een patiënt met nefrogene diabetes insipidus



De correlatie tussen respectievelijk de cAMP- en de AQP-2-concentratie in urine en de osmolaliteit gedurende de onderzoeksdag, werd onderzocht voor alle twintig patiënten individueel alsmede voor de gehele populatie, met inachtneming van de intra-individuele afhankelijkheid van de bepalingen van iedere patiënt.

De correlatie tussen de maximale stijging in de cAMP- dan wel de AQP-2-concentratie in urine en de maximaal bereikte urine-osmolaliteit werd bepaald. De gegevens werden geanalyseerd met SPSS 12.0.

Resultaten

De figuren 3 en 4 geven de onderzoeksresultaten van één patiënt zonder en één patiënt met NDI. Bij de patiënt zonder NDI stijgen zowel de urine-osmolaliteit als de cAMP- en de AQP-2-concentratie in urine na maximale stimulatie van de V₂R door desmopressine. Bij de patiënt met NDI blijft zowel de stijging van de urine-osmolaliteit als de stijging van de cAMP- dan wel de AQP-2-concentratie in urine uit na toediening van desmopressine.

De gebruiksduur en de cumulatieve lithiumdosis liggen hoger bij patiënten met NDI dan bij die zonder NDI. De gemiddelde stijging in de cAMP-concentratie in urine ligt lager bij patiënten met NDI. De verschillen tussen de drie groepen zijn significant (Kruskal Wallis $p < 0,05$). De gemiddelde stijging in AQP-2-concentratie in urine verschilt niet significant tussen de drie groepen, hoewel de stijging kleiner lijkt bij patiënten met NDI (tabel 1). Op individueel niveau bestaat voor alle patiënten een significant verband ($p < 0,05$) tussen de cAMP-concentratie in urine en de urine-osmolaliteit. De partiële correlatie r tussen de urine-osmolaliteit en de cAMP-concentratie in urine voor alle meetmomenten van alle patiënten gezamenlijk is $0,94$ ($p < 0,001$). Noch op individueel niveau noch voor de hele populatie samen (partiële correlatie $r = 0,028$, $p = 0,750$) bestaat goede correlatie tussen de AQP-2-concentratie in urine en de urine-osmolaliteit.

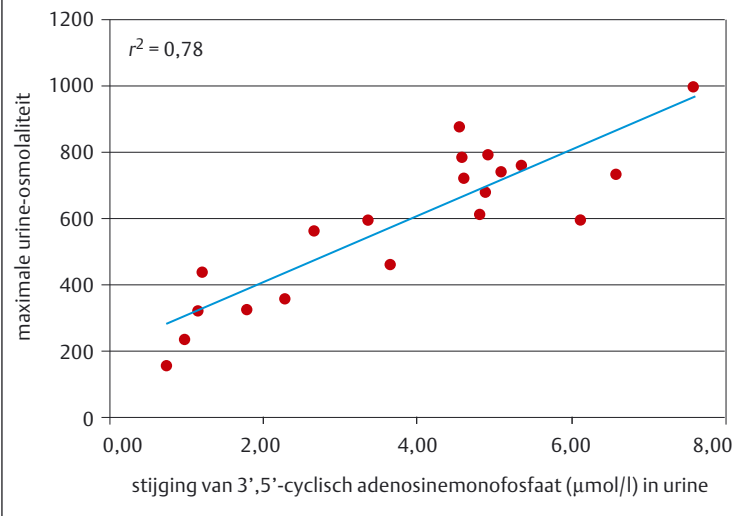
We vonden een significant ($p < 0,001$) verband ($r^2 = 0,783$) tussen de door desmopressine geïnduceerde maximale stijging van cAMP in urine en de maximaal bereikte urine-osmolaliteit (figuur 5). Voor de maximale stijging van de AQP-2-concentratie in urine bestond geen significante correlatie met de maximaal bereikte urine-osmolaliteit ($r^2 = 0,100$, $p = 0,187$) (figuur 6).

Beschouwing

De resultaten van ons onderzoek wijzen erop dat de verminderde gevoeligheid van de nier voor ADH bij chronische lithiumgebruikers wordt veroorzaakt door een defect in het eerste deel van de V₂R-cAMP-AQP-2-urine-osmolaliteitscascade, namelijk op niveau van cAMP-vorming. De resultaten van ons onderzoek zijn in overeenstemming met de resultaten van een recent onderzoek naar het mechanisme van lithium-geïnduceerde NDI, uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers die gedurende een korte periode blootgesteld waren aan lithium [9]. In overeenstemming met eerder onderzoek vonden we dat zowel de gebruiksduur als de cumulatieve dosis van lithium significant hoger lag bij patiënten met NDI [8]. Met betrekking tot de AQP-2-concentratie in urine vonden we geen significante correlatie met de urine-osmolaliteit. Het gebrek aan correlatie in dit deel

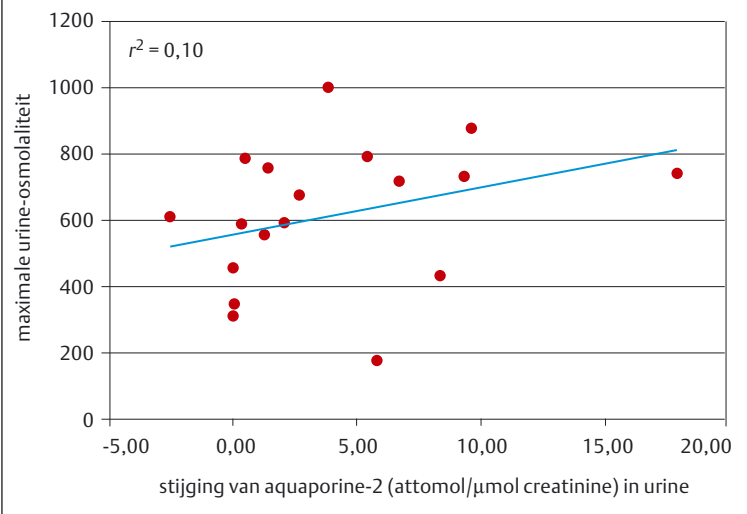
Figuur 5

Correlatie tussen de maximale stijging in de concentratie van 3',5'-cyclisch adenosinemonofosfaat in urine en de maximaal bereikte urine-osmolaliteit op de onderzoeksdag



Figuur 6

Correlatie tussen de maximale stijging in aquaporine-2-concentratie in urine en de maximaal bereikte urine-osmolaliteit op de onderzoeksdag



van de cascade lijkt erop te wijzen dat de AQP-2-concentratie in urine, in tegenstelling tot wat in eerder onderzoek [10] is gesuggereerd, geen goede marker is voor de mate van activatie van de cascade die is betrokken bij het concentreren van urine.

In de literatuur bestaat verdeeldheid met betrekking tot het wel of niet corrigeren van de cAMP-concentratie in urine voor de uitscheiding van creatinine. De in ons onderzoek gevonden correlatie tussen cAMP in urine uitgedrukt als mol/l en de urine-osmolaliteit wordt minder sterk, maar blijft significant wanneer de cAMP-concentratie in urine wordt uitgedrukt als mol/mol creatinine conform AQP-2.

Verder onderzoek zal moeten uitwijzen hoe lithium precies zorgt voor een defect in cAMP-vorming in de nier bij chronisch-lithiumgebruikers. Mogelijk speelt het

direct aangrijpen van lithium op de V₂R, het adenylylase of het stimulerende G-eiwit een rol. Daarnaast zal onderzoek moeten uitwijzen wat de plaats is van therapeutische interventiemogelijkheden, zoals behandeling met desmopressine bij patiënten met een partiële NDI en het preventief inzetten van een behandeling met amiloride bij starten van de behandeling met lithium ●

VERANTWOORDING

Ingeborg Wilting: ziekenhuisapotheker i.o./klinisch onderzoeker, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg; Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.
 Ruben Baumgarten: klinisch chemicus, Klinisch-chemisch en hematologisch laboratorium, ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede.
 Kris L.L. Movig: ziekenhuisapotheker, Afdeling Klinische Farmacie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.
 Jan van Laarhoven: psychiater, Vakgroep Psychiatrie, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg.
 Alfred J. Apperloo: internist-nefroloog, Maatschap Internisten, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg.
 Willem A. Nolen: psychiater, Afdeling Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.
 Eibert R. Heerdink: farmaco-epidemioloog, Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.
 Nine V.A.M. Knoers: klinisch geneticus, Sectie Klinische Genetica, afdeling Antropogenetica, UMC St Radboud Nijmegen.
 Toine C.G. Egberts: ziekenhuisapotheker/farmaco-epidemioloog, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg; Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.
 Dit artikel is gebaseerd op een registratielezing van I. Wilting.
 Correspondentie: Ingeborg Wilting, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis, Dr Deelenlaan 5, 5038 MD Tilburg, e-mail IWilting@zamb.tsz.nl.

LITERATUUR

- 1 Boton R, Gaviria M, Batlle D. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis.* 1987;10(5):329-45.
- 2 Mukhopadhyay D, Gokulkrishnan L, Mohanaruban K. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in older people. *Age Ageing.* 2001;30(4):347-50.
- 3 Bendz H. Kidney function in lithium-treated patients. A literature survey. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;68(5):303-24.
- 4 Knoers NV, Deen PM. Van gen naar ziekte; van vasopressine-V₂-receptor en aquaporine 2 naar nefrogene diabetes insipidus. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144(50):2402-4.
- 5 Yamaki M, Kusano E, Tetsuka T, et al. Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in rats. *Am J Physiol.* 1991;261(3 Pt 2):F505-11.
- 6 Marples D, Christensen S, Christensen EI, et al. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1838-45.
- 7 Baumgarten R, Van de Pol MH, Deen PM, et al. Dissociation between urine osmolality and urinary excretion of aquaporin-2 in healthy volunteers. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(8):1155-61.
- 8 Movig KL, Baumgarten R, Leufkens HG, et al. Risk factors for the development of lithium-induced polyuria. *Br J Psychiatry.* 2003;182:319-23.
- 9 Walker RJ, Weggery S, Bedford JJ, et al. Lithium-induced reduction in urinary concentrating ability and urinary aquaporin 2 (AQP2) excretion in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2005;67(1):291-4.
- 10 Elliot S, Goldsmith P, Knepper M, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 in humans: a potential marker of collecting duct responsiveness to vasopressin. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(3):403-9.

Publicaties NVZA-leden (3)

Bergshoeff AS, Fraaij PL, Ndagijimana J, Verweel G, Hartwig NG, Niehues T, De Groot R, Burger DM

Increased dose of lopinavir/ritonavir compensates for efavirenz-induced drug-drug interaction in HIV-1-infected children

J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;39(1):63-8

Fumaz CR, Munoz-Moreno JA, Molto J, Negro E, Ferrer MJ, Sirera G, Perez-Alvarez N, Gomez G, Burger D, Clotet B

Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence

J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;38(5):560-5

Fraaij PL, Verweel G, Van Rossum AM, Van Lochem EG, Schutten M, Weemaes CM, Hartwig NG, Burger DM, De Groot R

Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy

Clin Infect Dis. 2005;40(4):604-8

Negro E, Molto J, Burger D, Cote H, Miro O, Ribalta J, Martinez E, Puig J, Ruiz L, Salazar J, Lopez S, Montaner J, Rey-Joly C, Clotet B

Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study)

J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;38(1):47-52

Fraaij PL, Van Kampen JJ, Burger DM, De Groot R
 Pharmacokinetics of antiretroviral therapy in HIV-1-infected children

Clin Pharmacokinet. 2005;44(9):935-56

Back DJ, Burger DM, Flexner CW, Gerber JG

The pharmacology of antiretroviral nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors: implications for once-daily dosing

J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;39(suppl 1):S1-23

Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher CV, Flexner C, Garaffo R, Gatti G, Kurowski M, Perno CF, Peytavin G, Regazzi M, Back D

Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy

Antivir Ther. 2005;10(3):375-92

Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher CV, Flexner C, Garaffo R, Gatti G, Kurowski M, Perno CF, Peytavin G, Regazzi M, Back D

Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs

Antivir Ther. 2005;10(4):469-77

