

일차성 단일증상성 야뇨증 환아에서 소변내로의 요칼슘배설에 대한 연구

인제의대 부산백병원 소아청소년과, 경북의대 소아청소년과*
영남의대 소아청소년과†, 대한 소아배뇨장애야뇨증학회‡

정우영 · 조민현* · 박용훈† · 대한 소아배뇨장애야뇨증학회‡

= Abstract =

Urinary Calcium Excretion in Children with Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis

Woo Yeong Chung, M.D., Min Hyun Cho, M.D.*, Yong Hoon Park, M.D.†
and The Korean Children's Continence and Enuresis Society‡

*Department of Pediatrics, Busan Paik Hospital, College of Medicine,
Inje University, Busan, Korea,*

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea,
Department of Pediatrics†, Yeung Nam University, College of Medicine, Daegu, Korea
The Korean Children's Continence and Enuresis Society‡*

Purpose : Hypercalciuria has been suggested to be involved in the pathogenesis of nocturnal enuresis associated with polyuria. We have measured the amount of calcium excretion in the urine from children with monosymptomatic nocturnal enuresis and studied the association with enuresis.

Methods : Thirty-six children (20 males and 16 females, age 5 to 15.6 years) presenting with monosymptomatic nocturnal enuresis were recruited for this study.

Results : Among 36 patients, 6 patients had hypercalciuria, providing a 16.7% frequency. The mean Ca/Cr ratio of hypercalciuria group showed 0.23 ± 0.10 on daytime, and 0.33 ± 0.10 on nighttime showing higher values in nighttime, but it was not statistically significant. Average 24 hour calcium excretion was 8.95 mg/kg. Night/day time urine volume ratio in hypercalciuria group was 0.87 ± 0.20 , and that in normocalciuria group was 0.81 ± 0.33 , also showing no difference. Daytime Ca/Cr ratio and nighttime Ca/Cr ratio from all enuresis patients showed a significant correlation ($P=0.0001$). However, Ca/Cr ratio between daytime and nighttime urine volume had no significant correlation, respectively (daytime $P=0.08$; nighttime $P=0.07$). Also, daytime and nighttime Na concentration, urea concentration, and osmolality also had no significant correlation with urine Ca/Cr ratio, respectively.

Conclusion: Hypercalciuria shown in some of enuresis patients is not directly caused by primary monosymptomatic nocturnal enuresis. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2011;15: 146-153)

Key Words : Children, Primary monosymptomatic nocturnal enuresis, Hypercalciuria

접수 : 2011년 7월 27일, 수정 : 2011년 8월 24일, 승인 : 2011년 8월 31일
책임저자 : 정우영, 부산시 부산진구 개금동 633-165 인제의대 부산 백병원 소아청소년과
Tel : 051)890-6280 Fax : 051)895-7785 E-mail : chungwy@chol.com

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

야뇨증이란 배뇨조절이 가능한 연령에서 야간에 소변을 가리지 못하는 경우를 말한다. 발병 양상과 증세에 따라 일차성과 이차성으로 분류하며 동반되는 주간 증상 유무에 따라 단일증상성과 다증상성으로 분류한다. 야간에만 소변을 가리지 못하는 증상만을 보이는 경우를 단일증상성 야뇨증이라하며, 주간에 빈뇨, 절박뇨, 요실금 혹은 주간 야뇨증 등의 증상을 동반하는 경우를 다증상성 야뇨증으로 분류한다 [1].

소아에서의 야뇨증은 비교적 흔한 질환으로 5세 소아의 경우 15-20%, 10세에서는 10%, 15세에서는 약 3%로 나이가 증가함에 따라 감소하는데 아동이 성숙함에 따라 매년 14-15% 정도의 자연치료가 이루어진다고 보고되어 있다[2]. 야뇨증의 병인론으로는 야간다뇨증, 수면 중 각성 장애, 방광기능의 장애, 유전적 요인, 정신심리학적 요인 그리고 신장의 여러 가지 문제 등 복합적인 요인들이 관여하며, 야뇨증 환자의 실제 치료에 있어서도 다양한 약제에 대해 각기 다른 치료 반응들이 보고되어 있다 [3, 4].

야간다뇨증과 주간 요실금을 가진 아동에서 특발성 고칼슘뇨증이 원인적 요인의 하나로 관여할 수 있다는 보고가 있으며 [5-8], 일부 연구자들은 야뇨증을 가진 아동들을 진단함에 있어서 소변내로의 칼슘 배설의 정도를 측정할 것을 권유하였다 [5]. 그러나 다른 연구자들은 야뇨증과 소변내로의 칼슘배설 사이에 의미있는 연관성을 입증하지 못했다 [6, 9].

이에 저자들은 단일증상성 야뇨증을 가진 환아들을 대상으로 소변내로의 칼슘 배설을 측정하여 야뇨증과의 관련성을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

단일증상성 일차성 야뇨증으로 처음 진단받은 5세 이상의 환자 36명을 대상으로 하였다. 이 연구에 포함되는 아동들에게는 본 연구의 취지에 사전 동의를 서면 상으로 구하며 자의 의사에 따라 포함시켰다. 연구인원수는 사전에 참고문헌 9의 자료에 따라, normal control group의 Ca/Cr 농도비의 평균이 0.16, 표준편차가 0.11이라고 할 때, 환자군의 Ca/Cr 농도비의 평균이 0.21일 것으로 고려할 경우, 유의수준 5%, 검정력 80%를 만족하기 위한 연구 대상자의 수는 아래의 결과와 같이 군당 35명이 필요하다는 자문에 의거하였다.

$$\begin{aligned} n &= \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2} \\ &= \frac{2(1.96 + 0.84)^2 0.11^2}{(0.2 - 0.16)^2} \\ &= 34.8 \approx 35 \end{aligned}$$

2. 연구 방법

1) 혈장 칼슘농도의 측정

통상적인 방법에 따라 혈장내 칼슘 농도를 측정하였다.

2) 소변 검사 및 소변내 칼슘의 측정

(1) 외래 방문시 통상적인 소변검사를 실시하여 소변의 이상 유무를 먼저 확인하였다. 이 때 소변 삼투압, Na, urea 및 Ca/Cr 농도비를 동시에 측정하였다.

(2) 24시간 소변의 채집은 오전 8시부터-오후 8시, 오후 8시부터- 다음날 오전 8시로 두 번에 나

누어 채집한다. 2회로 나누어서 채집한 소변은 소변의 양을 측정한 후, 각각의 소변 20-40 mL를 이용하여 오스몰 농도와 Ca/Cr 농도 비를 산출하였다.

(3) 이후 채집된 전체소변(주간+야간)을 이용하여 배설된 전체 칼슘량을 측정하였다(mg/kg).

3) 특발성 고칼슘뇨증 환자의 분석

특발성 고칼슘뇨증의 정의는 야뇨증 진단 당시에 주간(오전 8시-오후 8시)과 야간(오후 8시-오전 8시)으로 나누어 채집한 단회성 소변검사상에서 칼슘/크레아티닌 비가 >0.2 이상이면서 24시간 채집뇨 검사상 칼슘의 배설량이 ≥ 4 mg/kg 이상인 경우로 정의하였다. 칼슘, 비타민 D의 복용력이 있거나 관련 내분비 혹은 다른 질환을 기저질환으로 가지고 있는 경우는 제외하였다.

4) 통계분석

연구결과 얻어진 자료는 평균치±표준편차의 형태로 표기하였다. 평균치의 통계적인 유의성은 Student's t-test를 사용하여 분석하였으며 변수간의 상관성은 Spearman 상관계수로 분석하였다. 모든 자료의 분석은 MediCalc (MediCalc Software, ver 11.02, Belgium)를 이용하였으며, 통계적인 검증의

유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 환아의 칼슘배설의 상태

36명의 야뇨증 환자 중에서 특발성 고칼슘뇨증에 해당하는 경우는 6명으로 16.7%의 빈도를 보였다. 특발성 고칼슘뇨증을 나타낸 환자군의 특성과 칼슘배설량은 Table 1과 같다. 고칼슘뇨를 나타낸 환자군에서의 단회뇨를 이용한 칼슘/크레아티닌 비는 주간뇨 검사에서는 0.23 ± 0.10 , 야간뇨 검사에서는 0.33 ± 0.10 로 야간뇨에서 높았으나, 통계적인 유의성은 없었다. 24시간뇨 검사상의 평균 칼슘 배설량은 체중(kg)당 8.95 mg이었다.

혈청 칼슘 농도는 고칼슘뇨군에서 9.80 ± 0.20 , 정상 칼슘뇨군에서 9.65 ± 0.29 로 양군 사이에 차이가 없었으며, 야간/주간 소변량의 비도 고칼슘뇨군에서 0.87 ± 0.20 정상 칼슘뇨군에서 0.81 ± 0.33 로 역시 차이가 없었다.

Table 1. Demographic and Voiding Characteristics in Children with Monosymptomatic Hypercalciuric Nocturnal Enuresis

Age at presentation (yrs)	7.33±2.37
Age at diagnosis (yrs)	6.86±1.44
Height (cm)	116.62±4.92
Weight (Kg)	22.15±3.40
Urine volume: day (mL)	625.0±154.11
night (mL)	590.0±104.88
Urine osmolality; day (mOsm/kg)	856.2±367.7
night (mOsm/kg)	766.5±304.4
N/D diuresis ratio	0.87±0.20
Ca/Cr ratio in spot urine: Day (mg/mg)	0.23±0.10
Night (mg/mg)	0.33±0.11
Ca excretion (mg/kg/24 hr)	8.95±3.88
Plasma Ca level (mg/dL)	9.80±0.20

Abbreviations : N, night; D, day; vol, volume; ca, calcium; cr, creatinine

2. 고칼슘뇨군과 정상 칼슘뇨군의 비교

칼슘 배설량을 기준으로 고칼슘뇨군과 정상 칼슘뇨군으로 분류하여 소변의 osmolality, Na 농도, 요소 농도 등을 비교 분석한 결과는 Table 2와 같다. 칼슘/크레아티닌비, 체중 kg 당 전체 칼슘 배설량을 제외하고는 양군 사이에 유의한 차이는 없었다.

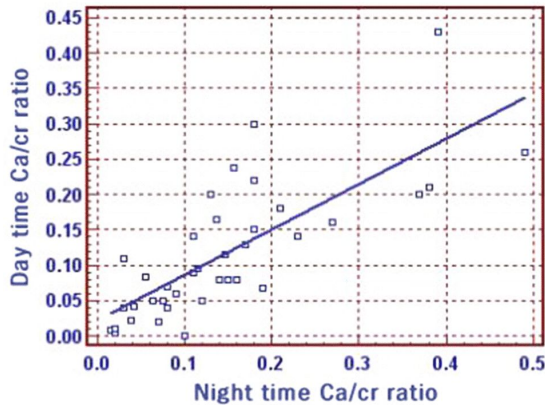


Fig. 1. Calcium to creatinine ratio (mg/mg) of daytime collected urine is plotted against calcium to creatinine of nighttime collected urine. There is a significant linear regression ($r=0.801$, $P=0.0001$) between the two variables.

3. 칼슘/크레아티닌 비와 상관성의 분석

전체 야뇨증 환자를 대상으로 주간과 야간뇨에서 단위 소변을 이용한 칼슘/크레아티닌 비는 유의한 상관관계를 나타내었다(Fig. 1). 그러나 주간이나 야간뇨에서 각각의 해당 기간 동안의 소변량과 칼슘/크레아티닌 비 사이에는 유의한 상관관계가 없었다(주간 $P=0.08$; 야간 $P=0.07$) (Fig. 2, 3). 또한 주간이나 야간뇨에서 각각의 해당 기간 동안의 칼슘/크레아티닌 비와 요중 Na농도, urea농도, osmolality 간에도 유의한 상관관계는 없었다.

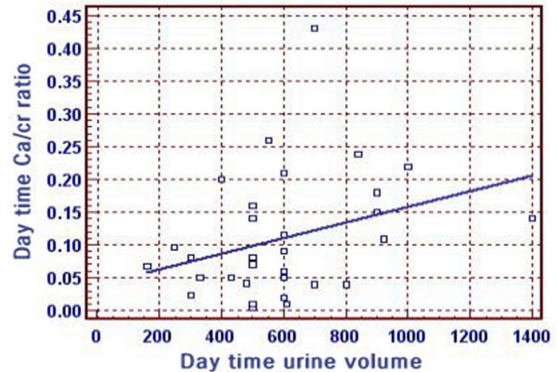


Fig. 2. Calcium to creatinine ratio (mg/mg) of daytime collected urine is plotted against daytime collected urine volume. There is no significant correlation ($r=0.312$, $P=0.08$) between daytime urine volume and calcium-to-creatinine ratio.

Table 2. Comparison of the Urine Volume, Urine Osmolality, and the Amount of Urinary Urea, Na Excretion in 12-hour Collected Urine in Children with Enuresis

Variable	Daytime		Nighttime	
	Normal (n=30)	Hypercalciuria (n=6)	Normal (n=30)	Hypercalciuria (n=6)
U Ca/Cr	0.09±0.08*	0.23±0.10*	0.11±0.07†	0.33±0.11†
U vol (mL)	594.58±274.64	625.0±154.11	478.33±259.22	590.0±104.88
Uosmolality (mOsmo/kg)	727.25±254.52	856.2±367.74	752.93±273.57	766.5±304.36
UNa (mEq/L)	152.37±61.33	157.50±57.66	149.53±74.04	146.83±44.29
UUrea (mg/dL)	578.8±206.64	495.04±462.26	711.36±436.44	552.14±533.09

* $P=0.0006$, † $P<0.0001$

Abbreviations : U, urinary; vol, volume; ca, calcium; cr, creatinine

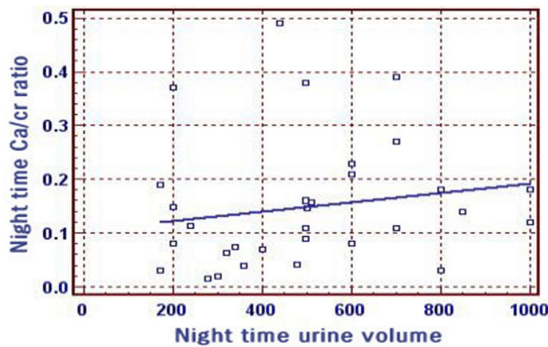


Fig. 3. Calcium to creatinine ratio (mg/mg) of nighttime collected urine is plotted against nighttime collected urine volume. There is no significant correlation ($r=0.316$, $P=0.07$) between nighttime urine volume and calcium-to-creatinine ratio.

고 찰

건강한 아동과 성인은 소변 배설량과 구성성분에서 뚜렷한 일내변동을 보이는데 야간에는 소변 양이 주간에 비해 감소 할 뿐만 아니라 배설되는 수분, 전해질 그리고 삼투성 용질의 양도 감소한다[10]. 아동에 있어서 이런 일내 변동의 변화는 free water 배설을 조절하는 arginine vasopressin (AVP) 과 용질분비를 조절하는 angiotensin II, aldosterone 등과 같은 호르몬의 일내 분비 변화에 기인한다[11].

일차성 단일증상성 야뇨증은 야간에 잠자는 동안 생성되는 소변의 양과 야간의 방광 용적(bladder capacity) 사이에 부조화를 야기시키면서 동시에 팽만된 방광의 상태에서도 각성(awakening)을 유도해내지 못하는 병태생리학적 기전 등 다양한 요인들에 의해 야기되는 heterogenous disorder 이다[11, 13]. 많은 연구자들은 이런 부조화의 원인들 중에서도 야간 다뇨가 핵심적인 요인들 중의 하나이며, 야간 AVP 생성 증가의 결핍이 중요한 역할을 담당하고 있다고 주장하였다[12-14]. 야간 AVP 생성 증가의 결핍에 의한 일차성 단일증상성 야뇨증의 경우에는 hypo-osmolar polyuria의 양상을 나타낸다[15]. 그러나 야간 AVP 생성 증가의 결핍이

확인된 경우에도 일부 환자에서는 소변의 osmolality가 오히려 증가되어 있으며, desmopressin 치료에도 반응하지 않는다[14, 15]. Desmopressin에 대한 저항성은 야간 다뇨의 원인이 야간 AVP 생성 증가의 결핍뿐만 아니라 기타 복합적인 생리학적 요인들이 함께 관여하기 때문일 것이라는 보고들이 있으며, 요인들로는 신세뇨관으로 부터의 Na, Ca, 요소 조절 장애, 취침 전 Na, 단백등과 같은 높은 오스몰 부하를 일으키는 음식물의 섭취, 프로스타글란딘의 일내변동 이상 등이 제기되었다[15-17].

일차성 단일증상성 야뇨증 발생에 있어서 고칼슘뇨증의 역할에 대한 가능성은 오래전부터 제기되어 왔다[6-9, 18]. Pace 등[5]은 야간 다뇨증은 absorptive 고칼슘뇨증과 관련이 있다고 보고하였으며, Aceto [19]와 Valenti 등[8]은 desmopressin 저항성 야뇨증 환자에서 칼슘의 섭취를 제한했을 때 야간 다뇨와 고칼슘뇨증이 교정된다고 주장하였다. 그러나 단일증상성 야뇨증 환자에서 노증 칼슘배설량은 정상 대조군에 비해 유의한 차이가 없다는 연구 결과들도 있다[6, 9]. Kamperis K 등[6]은 일차성 단일증상성 야뇨증 환자를 대상으로 한 연구에서 소변 내 칼슘 배설량은 야간 다뇨와 관련이 없으며 일내변동도 없다고 보고하였다. 그러나 환자 개인의 경우 일중 소변으로 배설되는 칼슘의 양은 매우 큰 편차를 보인다고 하였다. Neveus 등[9]은 야간 다뇨가 증명된 야뇨증 환자와 정상 대조군이 포함된 연구를 통해 야뇨증 환자군에서 주간 소변량이 유의하게 증가되어 있고 소변의 osmolality가 감소되어 있는 것 이외에는 양군 사이에 별다른 차이가 없다는 것을 보고하면서 야뇨증 환자의 진단과정에서 소변내로의 칼슘 배설을 조사하는 것은 아무런 의미가 없다고 주장하였다. 이들은 많은 야뇨증 환자에서 관찰되는 야간 다뇨는 vasopressin 결핍에 의한 것만은 아니며 일부 환자는 nocturnal solute diuresis에 기인한다고 하였다. 최근 Raes 등[18]은 전원 되어온 야뇨증 환자들을 대상으로 한 연구에서 24시간 채집뇨를 이용한 칼슘 배설 검사를 통해서 전체 야뇨증

환자의 12%가 고칼슘뇨증을 보였으며, 하루 중 무작위로 선택한 제한된 시간대의 소변량 만을 대상으로 하였을 때는 29%까지 빈도가 증가한다고 보고하였다. 이들은 고칼슘뇨증의 정의를 단회뇨 소변의 Ca/Cr 비가 >0.2일때로 하였다. 더 나아가서 야뇨증 환자군에서는 칼슘 배설량과 야간 그리고 24시간 채집뇨의 요량 및 osmotic excretion 사이에 밀접한 상관관계가 있음을 보고하였다. 연구자들은 야간 다뇨의 원인이 고칼슘뇨증에 의한 ADH에 의한 신장 농축능의 감소에 기인하는 것은 아니며 높은 섭취량에 따른 오스몰 부하에 기인한다고 주장하였다. Dehoorne JL 등[15]도 desmopressin에 반응하지 않은 야뇨증 환아들을 대상으로 한 연구에서 야간 hyper-osmolar 다뇨의 원인은 비정상적으로 증가된 osmotic excretion에 의한 것이며 이는 주로 음식물 섭취의 습관에 의한 것이라고 주장하였다.

본 연구에서도 36명의 환자 중 6명에서 고칼슘뇨증이 관찰되어 16.7%의 빈도를 나타내었다. 이들을 세분하여 보면 야간뇨 검사에서는 6명 모두에서 Ca/Cr 비가 0.2 를 증가하였으나, 주간뇨 검사상에서는 3명의 환자만이 Ca/Cr 비가 0.2를 넘었다. 그러나 24시간뇨 검사에서는 6명의 환자 모두에서 Ca 배설량이 4 mg/Kg 이상이었다. 전체 환자를 대상으로 하였을 때는 야간 뇨와 주간뇨를 비교해 보면 야간뇨에서 Ca/Cr 비가 0.33으로 주간의 0.23에 비해 높았으나 양군 사이에 통계적인 유의성은 없었다. 또한 고칼슘뇨군과 정상 칼슘뇨군을 비교 분석하였을 때 양군 사이에는 소변의, osmolality, 혈청 Na 농도, 혈청 요소 농도 등에는 큰 차이가 없었다.

이런 연구결과는 야뇨증 환자의 일부에서 관찰되는 고칼슘뇨증이 야간 다뇨에 의한 일차성 단일증상성 야뇨증의 직접적인 원인이 아닌 음식 섭취등에 의한 것이라는 최근의 Raes 등, Dehoorne 등의 연구결과와 일치 한다. 그러나 야뇨증 환자에서 고칼슘뇨증의 원인적 요인을 명확하게 규명하기에는 본 연구만으로는 한계가 있다. 이를 위해서는 환자의 나이와 성별을 일치시킨 대조군 연구가 필요하며, 음식물 섭

취 습관 및 마시는 물의 양 그리고 특히 취침전 osmotic load를 초래할 수 있는 음식물의 섭취 유무 등에 대한 면밀한 조사가 동반되어야 한다. 또한 연구대상 환자의 수를 증대시킬 필요가 있다. 실제 고칼슘뇨증의 정의에 대한 많은 연구들이 있으며 다양한 의견들이 제시되고 있다. 아직 국내에서는 고칼슘뇨증의 적절한 정의는 없는 실정이다. 따라서 대규모의 협연연구를 통한 소아 및 청소년을 대상으로 하는 소변내로의 칼슘 배설에 대한 연구도 진행되어야 할 것으로 생각한다.

요 약

목 적 : 야간다뇨증과 요실금을 가진 아동에서 고칼슘뇨증이 원인적 요인의 하나로 관여할 수 있다는 보고가 있으며, 일부 연구자들은 야뇨증을 가진 아동들을 진단함에 있어서 소변내로의 칼슘배설의 정도를 측정할 것을 권유하였다. 그러나 다른 연구자들은 야뇨증과 소변내로의 칼슘배설 사이에 의미있는 연관성을 입증하지 못했다. 이에 저자들은 일차성 단일증상성 야뇨증을 가진 환아들을 대상으로 소변내로의 칼슘 배설을 측정하여 야뇨증과의 관련성을 조사하였다.

방 법 : 야뇨증으로 처음 진단 받은 5세 이상의 환자 36명을 대상으로 하였다. 혈장 칼슘농도를 측정하였으며, 단회뇨를 이용한 소변검사를 통해서 소변 삼투압, Na, 요소 및 Ca/Cr 농도비를 동시에 측정하였다. 24시간 소변의 채집은 오전 8시부터-오후 8시, 오후 8시부터-다음날 오전 8시로 두 번에 나누어 채집하였으며 각각의 소변 20-40 mL를 이용하여 삼투압과 Ca/Cr농도 비를 산출하였다. 고칼슘뇨증의 정의는 야뇨증 진단 당시에 주간(오전 8시-오후 8시)과 야간(오후 8시-오전 8시)으로 나누어 채집한 단회성 소변검사상에서 칼슘/크레아티닌 비가 >0.2 이상이면서 24시간뇨 검사상 칼슘의 배설량이 ≥ 4 mg/kg 이상인 경우로 정의하였다.

결 과 : 36명의 환자 중에서 고칼슘뇨증에 해당하

는 경우는 6명으로 16.7%의 빈도를 보였다. 고칼슘뇨군에서의 단회뇨를 이용한 칼슘/크레아티닌 비는 주간뇨 검사에서는 0.23 ± 0.10 , 야간뇨 검사에서는 0.33 ± 0.10 로 야간뇨 검사에서 높았으나, 통계적인 유의성은 없었다. 24시간뇨 검사상의 평균 칼슘 배설량은 체중 (kg)당 8.95 mg이었다.

혈청 칼슘 농도와 주간/야간 소변량의 비도 고칼슘뇨군과 정상 칼슘군 사이에서 차이가 없었다. 또한 소변의 osmolality, Na 농도, 요소 농도 등도 양군 사이에 유의한 차이가 없었다. 또한 주간이나 야간에 채집된뇨에서 각각의 해당 기간 동안의 소변량과 칼슘/크레아티닌 비 그리고 칼슘/크레아티닌 비와 요 중 Na농도, 요소농도, osmolality 간에는 유의한 상관관계는 없었다.

결론: 야뇨증 환자의 일부에서 관찰되는 고칼슘뇨증이 야간 다뇨에 의한 일차성 단일증상성 야뇨증의 직접적인 원인이 아니라고 생각한다.

References

- 1) Husmann DA. Enuresis. Urology 1996;48: 184-93.
- 2) Mark SD, Frank JD. Nocturnal enuresis. Br J Urol 1995;75:427-34.
- 3) Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, Stenberg A, Lettgen B. Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. Br J Urol 1997;79: 825-35.
- 4) Eggert P, Muller-Schluter K, Muller D. Regulation of arginine vasopressin in enuretic children under fluid restriction. Pediatrics 1999;103:452-5.
- 5) Pace G, Aceto G, Cormio L, Traficante A, Tempesta A, Lospalluti ML et al. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. Scan J Urol Nephrol 1999;33: 111-4.
- 6) Kamperis K, Hagstroem S, Riittig S, Djurhuus JC. Urinary calcium excretion in healthy children and children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. J Urol 2006; 176:770-3.
- 7) Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P, Van Laecke E, Donckerwolcke R, Walle JV. Abnormal circulatory rhythm or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime. J Urol 2006;176: 1147-51.
- 8) Valenti G, Laera A, Pace G, Aceto G, Lospalluti L, Penza R et al. Urinary aquaporin 2 and calciuria correlate with the severity of enuresis in children. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1873-81.
- 9) Neveus T, Hansell P, Stenberg A. Vasopressin and hypercalciuria in enuresis: a reappraisal. BJU Int 2002;90:725-9.
- 10) Kamperis K, Hansen MN, Hagstroem S, Hvistendahl G, Djurhuus JC, Riittig S. The circadian rhythm of urine production, and urinary vasopressin and prostaglandin E2 excretion in healthy children. J Urol 2004; 171:2571-5.
- 11) Riittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. Am J Physiol 1989; 256:F664-71.
- 12) Hjalmas K, Arnold K, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. J Urol 2004;171: 2545-61.
- 13) Yeung CK. Nocturnal enuresis (bedwetting). Curr Opin Urol 2003;13:337-43.
- 14) Norgaard JP, Riittig S, Djurhuus JC. Nocturnal enuresis: an approach to treatment based on pathogenesis. J Pediatr 1989;114: 705-10.
- 15) Dehoorne JL, Raes AM, van Laecke E, Hoebeke P, Vande Walle JG. Desmopressin resistant nocturnal polyuria secondary to increased nocturnal osmotic excretion. J Urol 2006;176:749-53.

- 16) Kuznetsova AA, Natochin YV, Papayan AV. Osmoregulatory function of the kidney in enuretic children. *Scan J Urol Nephrol* 1998; 32:132-7.
- 17) Kuznetsova AA, Shakhmatova EI, Prutskova NP, Natochin YV. Possible role of prostaglandins in pathogenesis of nocturnal enuresis in children. *Scan J Urol Nephrol* 2000; 34:27-31.
- 18) Raes A, Dossche L, Hertegonne N, Nuytemans, Hoebeke P, van Laecke E et al. Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2010;183:297-301.
- 19) Aceto G, Penza R, Delvecchio M, Chiozza ML, Cimador M, Caione P. Sodium fraction excretion rate in nocturnal enuresis correlates with nocturnal polyuria and osmolality. *J Uro* 2004;171:2567-70.
- 20) Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol* 2008;179:1676-82.