

야뇨증의 병인 기전 -항이뇨호르몬, 고칼슘뇨증, 용질성 이뇨

서울대학교병원 소아청소년과
강 희 경

Hee Gyung Kang, M.D, Ph.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital

Corresponding Author: Hee Gyung Kang
Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea
Tel: 02-2072-0658, Fax: 02-2072-0274
E-mail: kanghg@snu.ac.kr

본 논문은 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원을 받았음(과제고유번호 A080588).

Received: 19 March 2012
Revised: 2 April 2012
Accepted: 7 April 2012

Circadian Rhythm of ADH, Hypercalciuria, and Solute Diuresis as Pathogenesis of Enuresis

Nocturnal polyuria is one of the main pathogenic mechanisms of enuresis. Disturbance of circadian rhythm of antidiuretic hormone (ADH or AVP), hypercalciuria, and/or solute diuresis are considered to cause nocturnal polyuria, which in turn causes enuresis in patients with relatively small bladder capacity and high threshold for awakening. Evaluation of these factors would guide the therapeutic approach for enuresis.

Key Words: Enuresis, Nocturnal polyuria, Circadian rhythm, Antidiuretic hormone, Solute diuresis

야뇨증(夜尿症, nocturnal enuresis)은 밤에 잠자는 동안소변 가리기가 되지 않는 증상을 일컫는다. 야간에 소변 가리기가 되고 소변을 보는 경우는 야간뇨(夜間尿, nocturia)라 한다[1]. 5세 미만의 야뇨는 생리적 발달 과정에서 소변 가리기가 완성되기 이전에 발생하는 것이므로 의학적인 문제로 생각하지 않으며, 5세 이상에서 야뇨가 계속되는 경우(주 2회 이상, 3개월 이상)에만 병적인 것으로 여긴다. 3-6개월 또는 1년 이상 소변 가리기가 되었던 어린이에게서 발생하는 야뇨증을 이차성 야뇨증이라 하며, 소변 가리기가 되었던 적이 없는 경우를 일차성 야뇨증(야뇨증의 75%)이라 한다[2]. 이는 어린이에서 흔한 문제로, 5세 남아의 약 5%, 여아의 3% (호주의 한 data에 의하면 7세 어린이의 5-10%)가 호소하는 증상이며, 연령이 증가함에 따라 그 유병률은 감소하여 15세는 1% 미만이다[3].

야뇨증의 병태생리로 받아들여지고 있는 것은 야간 다뇨, 야간의 배뇨근 과다활동(detrusor overactivity), 그리고 수면 시 각성의 역치(threshold)가 높은 것의 세가지 기전이다[4-6].

최근에는 이 세가지가 모두 뇌간(brainstem) 수준의 문제로부터 기인한다

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

고도 설명되고 있는데, 수면으로부터의 각성을 담당하는 locus coeruleus가 연수의 배뇨센터(pontine micturition center)와 인접하여 있고, 동시에 vasopressin을 생성하는 시상하부(hypothalamus)의 세포와 연결되어있기 때문이다.

본 종설은 위에서 말한 3가지 병태생리 중, 야뇨증 환자의 75%에서 발견되는 야간 다뇨의 발생기전에 대하여 기술하고자 한다

1. 야간 다뇨의 정의

야간의 소변량이 비정상적으로 많은 것으로써, 방광의 용적에 비하여 야간에 생성되는 소변량이 많은 경우(예상 방광 용적¹⁾의 130% 이상)이다. 야간 배뇨가 불가피하므로 야간뇨가 발생하며, 야뇨증 환자의 경우 수면으로부터의 각성이 어려우므로 야뇨가 된다. 야간의 배뇨근 과다활동으로 인하여 주간 방광용적에 비하여 야간의 방광용적이 감소하는 경우도 있다[8].

일반적으로 야간의 소변 생성량은 주간 소변 생성량의 1/2-1/4로 감소하는데, 이러한 일중 변동에 문제가 있는 경우 야간 다뇨가 발생한다[2, 9-12].

2. 소변 배설량의 일중 변동

소변 배설량이 하루 중 시간에 따라 변화하는 것, 즉 일중 변동(diurnal variation)은 1920년대부터 알려져 왔다 (Fig. 1) [13]. 연구에 의하면 주간 소변 수분량은 정상적으로 야간소변 수분량의 1.8-4.5배이며, 용질의 배설량은 주간 배설량이 야간 배설량에 비해 2배이다. 시간당 소변 배설량은 오전 7시에 급격히 증가하며 오후 4-10시경에 감소하기 시작한다.

그러나 야뇨증 환자에서는 이러한 소변 배설량의 조절에 문제가 있어, 야간에도 소변량이 일반인만큼 감소하지 않는다(Fig. 2) [10]. 야간 다뇨가 있는 야뇨증 환자들은 주간/

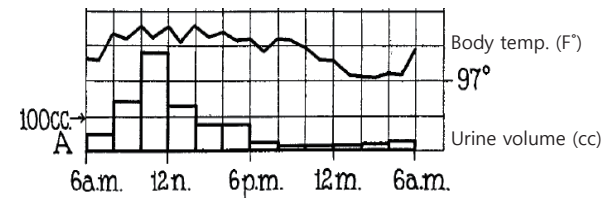
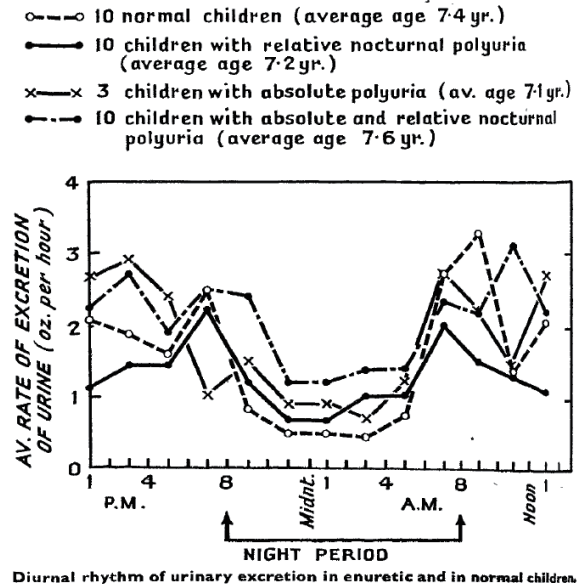


Fig. 1. Diurnal variations in the urine volume (blocked) and body temperature (curve), when 100 cc. of water is given hourly [13].

¹⁾예상 방광 용적 $\cong 30+30 \times \text{age}$ (mL) 또는 $12 \times [\text{age} (\text{years}) + 11]$ (mL) for Korean [7].

야간의 소변량의 비율이 1.8:1 미만이며 가족력이 있는 경우가 많고, 야간다뇨가 없는 환자에 비하여 갈증에 의한 수분섭취가 많다[10].

저녁 시간 동안 소변량이 적절하게 줄지 않고 자신의 방광용적보다 많은 양의 소변이 생기면 야간뇨가 발생하며, 특히 각성 - 소변이 방광에 충분히 차있다는 것을 느끼고 일어나서 오줌을 누게 되는 것 - 에 문제가 있는 경우 야뇨증이 되는 것이다(Fig. 3) [6].



Diurnal rhythm of urinary excretion in enuretic and in normal children.

Fig. 2. Diurnal rhythm of urinary excretion in enuretic and normal children. Urine volume (blocked) and body temperature (curve), when 100 cc of water is given hourly. Adopted from [10] with permission.

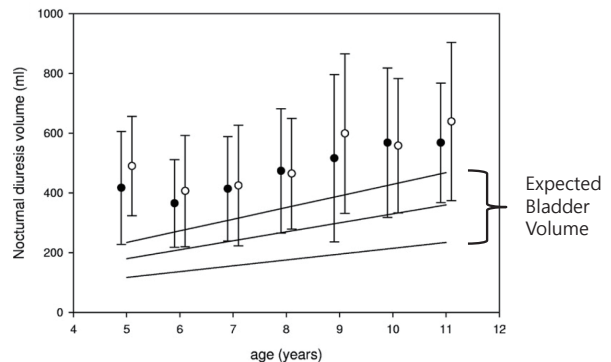


Fig. 3. Nocturnal diuresis volume (mean \pm 1SD) for age groups of 5 to 10 years old and older than 11 years against reference frame of expected bladder volume (mL). Closed circle, patient with mono-symptomatic nocturnal enuresis (MNE). Open circle, patient with non-monosymptomatic nocturnal enuresis (NMNE). Adopted from [6] with permission.

3. 소변배설량의 조절

그렇다면 이러한 소변배설량의 조절은 어떠한 기전으로 조절되는가?

사구체를 통해 여과된 filtrate는 세뇨관과 집합관을 거쳐 신우로 모이는 과정에서 수분과 전해질이 간질로 재흡수되거나 urinary space로 분비되고, 최종 결과물이 소변으로 배출된다. 따라서, 사구체 여과, 재흡수, 분비의 변화가 종합되어 그 결과 소변배설량의 변화로 나타날 것이다. 이 중에서 하루 중 가장 현저한 변화를 보이는 것은 수분의 재흡수이다.

1) Antidiuretic hormone (ADH) 또는 Arginine vasopressin (AVP)

수분의 재흡수를 조절하는 가장 중요한 인자는 항이뇨호르몬(ADH 또는 AVP)이다. 이 호르몬은 시상하부에서 만들어지고 posterior pituitary gland에 저장되어 있다가 혈장량이 감소하거나 혈청 osmolarity가 증가하면 분비되는데, 이러한 혈청 osmolarity의 변화를 시상하부 세포에 존재하는 osmoreceptor가 감지한다. AVP가 분비되면갈증이 발생하여 수분을 섭취하게 되며, 콩팥에서는 원위굴곡세뇨관과 집합관에서 수분이 재흡수 된다[14].

AVP의 콩팥에서의 작용 기전은 다음과 같다[15]. AVP가 콩팥 집합관의 principal 세포의 기저측면 세포막에 위치한 V2 AVP receptor에 결합하면 G_s 단백 신호전달체계를 통하여 adenylyl cyclase와 결합하고, 세포내의 ATP를 cyclic AMP로 변환하고 이는 phosphokinase A를 활성화시켜, 결과적으로 세포 내 소포(intracytoplasmic vesicle)에 모여있는 수분 통로인 aquaporin2 (AQP2)를 내강(urinary space)

에 면해 있는 첨부 (apical) 세포막으로 운반하여 집합관 내강을 지나는 수분이 principal 세포를 관통하여 간질로 재흡수 되도록 한다(Fig. 4) [16]. 즉, AVP가 없을 때는 수분 투과성이 없는 집합관이 AVP가 있으면 수분 투과성이 생겨나 수분이 재흡수 되고, 이에 따라 최종산물인 소변의 양이 감소하고 농도가 증가한다.

2) AVP의 일중 변동과 야뇨증

소변 배설량의 결정 인자 중 하루 중 가장 현저한 변화를 보이는 것은 수분의 재흡수이며, 수분의 재흡수를 조절하는 가장 중요한 인자는 AVP이다. 그렇다면, 소변 배설량의 생체 리듬이 AVP의 일중 변동으로 설명될 수 있는가?

1989년 Rittig 등[17]은 일반인에서 야간에 소변량이 감소하며 이때 혈중 AVP는 증가하는 반면, 야뇨증 환자에서는 야간의 소변량 감소와 혈중 AVP의 증가가 현저하지 않음을 관찰하였다[18]. 이 그룹은 이후 혈중 AVP의 일중 변동의 이상으로 야간의 혈중 AVP 양이 충분하지 않은 환자는 desmopressin에 대한 반응이 좋음을 밝힘으로써, 적어도 일부의 야뇨증 환자에서는 야간 AVP의 부족이 중요한 병인기전임을 밝혔다[17]. 이외에도 여러 연구[9, 19-23]에서 AVP의 일중 변동과 이와 연관된 소변량의 일중 변동을 보고하였다. 따라서 현재까지 알려진 바로는 소변 배설량의 생체 리듬의 가장 중요한 결정 인자는 AVP의 일중 변동이라 할 수 있다. 야뇨증 환자에서 왜 AVP의 일중 변동이 교란되었는지에 대해서는 발달지연[17], 수면의 영향[24], 야간 혈압의 영향[25] 등이 거론되고 있다. 많은 야간 다뇨증 환자에서 desmopressin 투여로 야간 다뇨가 호전된다[18].

AVP의 일중 변동이 소변 배설량의 생체리듬을 조절한다면, AVP에 의하여 집합관 내강의 세포막에 발현되는 AQP2의 발현 정도 역시 일중 변동을 가질 것이다. 집합관의 principal 세포의 apical 세포막에 발현하는 AQP2는 일부 urinary space로 떨어져 나가므로 소변에서 발견되는 AQP2의 양은 principal 세포의 apical 세포막에 발현하는 AQP2의 양에 비례할 것이므로, Valenti 등[11]은 이를 이용하여 일반인에서 주간 소변의 AQP2의 양에 비하여 야간 소변의 AQP2의 양이 많으며, 반면 야뇨증 환자에서는 야간소변의 AQP2가 주간 소변의 AQP2보다 오히려 적은 것을 관찰하였다 (Fig. 5A). 이를 정량화하여 '주/야간 소변 AQP2의 비'를 구하였는데, 그 비율이 야/주간 소변량(야간과 주간의 소변량의 비)과 비례함을 보였다. 이들은 AQP2 농도와 야/주간 소변량에 따라 야뇨증 환자를 세 군으로 나누었는데 (G1; 야간 소변량 >주간 소변량, 새벽 AVP 감소, G2; 야간 소변량 ≒ 주간 소변량, 새벽 AVP 감소, G3; 야간 소변량 ≒ 주간 소변

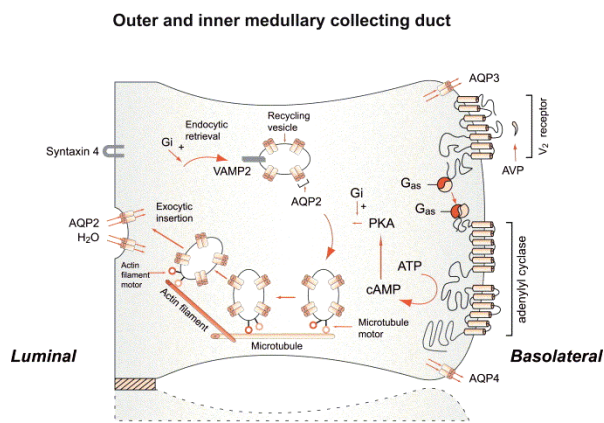


Fig 4. Schematic representation of the effect of AVP to increase water permeability in the principal cells of the collecting duct. GTP; guanosine 5'-triphosphate, G_s; stimulating G-protein, AVP; arginine vasopressin. Adopted from [16] with permission.

량, 새벽 AVP 정상), G1군과 G2 군은 AVP 농도가 서로 비슷한데도 불구하고 AQP의 주/야간 비와 야간 소변의 양은 차이가 있어 G1군에서 통계적으로 유의하게 많으며, G3 군은 AVP 농도가 일반인과 비슷한데도 불구하고 야간 소변량이 많았다(Fig. 5B). 이는 AVP 이외의 다른 요인이 야간 다뇨의 원인으로 작용할 것임을 시사하는데, 임상에서 desmopressin 투여에도 불구하고 야간 다뇨가 호전되지 않는 경우가 있는 것으로 입증된다. AVP 이외의 야간 다뇨의 원인으로 거론되는 인자는 고칼슘뇨증(hypercalciuria)과 용질성 이뇨(solute diuresis)이다.

4. 고칼슘뇨증과 야뇨증

다뇨(polyuria)와 희석된 소변은 고칼슘혈증의 잘 알

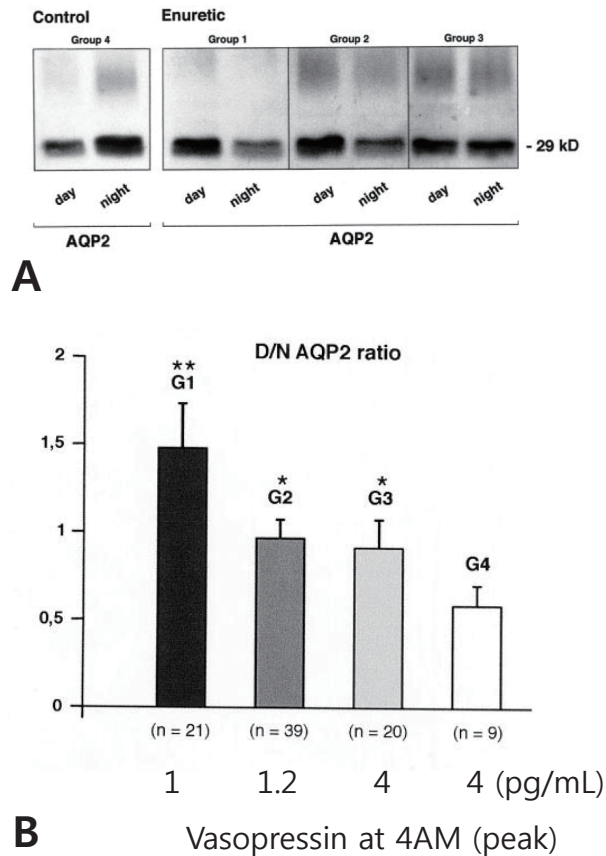


Fig. 5. (A) Representative Western blot of urine samples probed with AQP2 antibody. In healthy children, the AQP2 detected in a daytime urine sample was nearly half of that detected in the nighttime urine sample. In contrast, the situation was reversed in most of the enuretic children from the three groups tested. (B) The ratio between the expression of AQP2 in the daytime and the nighttime urine samples (D/N AQP2 ratio) in enuretic children (G1, G2, G3) and in healthy children (G4). Adopted from [11] with permission.

려진 증상이다[26]. 이의 기전으로는 고칼슘혈증으로 인한 콩팥 집합관 세포의 AVP 저항성, 콩팥 수질(medulla)의 기질 tonicity 감소, 사구체여과율의 감소, 콩팥 수질의 prostaglandin 생성 등이 거론되어 왔다. 그렇다면 고칼슘뇨증이 야뇨증의 원인이 될 수 있을까?

1998년 Pace 등[27]은 야뇨증이 호전되지 않는 환자군(n=13)이 야뇨증이 치료된 환자군(n=247)에 비해 소변 칼슘 배설량이 많음을 보고하였다(소변 Ca/Cr 0.32 vs. 0.17, $P < 0.001$). 이후 야뇨증 환자의 15-60%가 고칼슘뇨증을 동반하며, 일반 어린이의 고칼슘뇨증의 빈도 3-7%보다 흔하며 고칼슘뇨증이 야뇨증의 원인이 될 수 있다는 주장이 있다[11, 27-29]. Valenti 등[11]은 혈중 AVP 농도가 유사한 야뇨증 환자군을 고칼슘뇨증 여부로 나누었을 때 고칼슘뇨증이 있는 환자에서 소변의 주/야간 AQP2의 비가 더 높음(즉, AQP2의 발현이 야간에 정상적으로 증가하지 않음)을 보고하였으며, 후속 연구로 고칼슘뇨증이 동반된 야뇨증 환자에서 저칼슘식을 하였을 때 증상이 호전됨을 보고하였다[29].

고칼슘혈증과 고칼슘뇨증이 어떤 기전에 의해 소변량을 조절하게 되는가? 1998년 Earm 등[30]의 연구에 의하면 정상 실험쥐에서는 콩팥수질 집합관에서 AQP2가 내강에 면하여 발현(apical membrane)하는 반면, dihydrotachysterol 투여로 고칼슘혈증/고칼슘뇨증을 유발한 실험쥐에서는 apical membrane의 AQP2의 발현이 감소하였다. 최근 calcium sensing receptor (CaR)가 발견되면서, 고칼슘뇨증이 있는 경우 집합관의 principal 세포의 내강에 면한 CaR가 활성화되고, 이것이 Fig. 6에서와 같은 여러 기전에 의해서 AVP에 의한 AQP2의 발현을 감소시킨다는 것이 밝혀졌다[31-33].

그러나 고칼슘뇨증이 야뇨증의 증상 발생에 얼마나 중요한 지에 대해서는 아직 논란이 있다. Denmark의 Aarhus 대학 그룹에서는 다뇨의 정도와 소변 칼슘 배설량이 관계가 없다고 하였고[12], Belgium의 Ghent 대학 그룹에서는 소변 칼슘 배설량이 야간 소변의 양과 관련이 있기는 하나 소변 Ca/Cr 값이 또한 소변으로 배설되는 용질의 양과도 관련(용질성 이뇨의 가능성)이 있으므로 고칼슘뇨증이 야뇨증의 직접적인 원인일지는 알 수 없다고 주장하였다(Fig. 7) [28].

5. 용질성 이뇨와 야뇨증

한편, 야뇨증 환자의 야간 용질 배설(용질성 이뇨)이 일반인에 비해 증가되어 있는 것은 90년대부터 관찰되어 왔

는데 [34-36], Valenti 등[11]은 야뇨증 환자들의 야간 소변 Ca/Cr과 fractional excretion (FE) of Na가 일반인에 비해 증가해 있고 FE of K는 감소하였으며, renin과 aldosterone 이 감소하여 있음을 보였다. Kunzetsova 등[37]은 야뇨증 환자에서 소변의 osmolality는 일반인과 다르지 않으

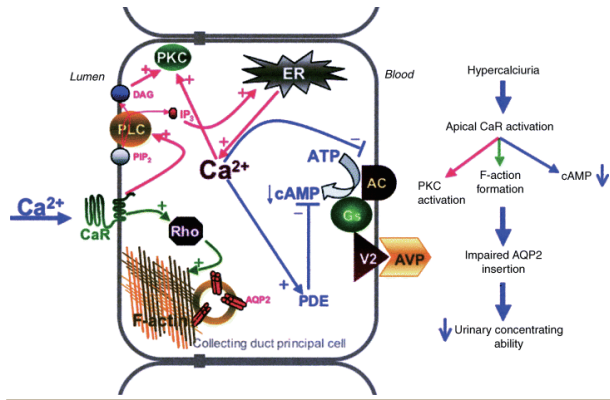


Fig. 6. Proposed mechanism by which hypercalciuria interferes with water reabsorption in the inner medullary collecting duct. Extracellular calcium activates the calcium-sensing receptor (CaR), leading to decrease of cAMP levels through inhibition of adenylyl cyclase and/or activation of phosphodiesterase. $[Ca^{2+}]_i$ and diacylglycerol (DAG) can activate calcium-dependent and calcium-independent protein kinase C (PKC) isoform. CaR activation also results in formation of F-actin-containing stress fibers probably through Rho activation. All these processes contribute to the reduction of forskolin-induced aquaporin 2 (AQP2) targeting to the plasma membrane thus decreasing water reabsorption from the lumen which would contribute to impairment of kidney concentrating ability. Abbreviations are: ER, endoplasmic reticulum; PIP₂, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; IP₃, inositol-1,4,5-trisphosphate; AC, adenylyl cyclase; Gs, subunit of the s-type heterotrimeric G proteins; V₂, vasopressin type 2 receptor; AVP, arginine-vasopressin; PDE, phosphodiesterase. Adopted from [31] with permission.

나 osmosis를 일으키는 용질의 배설은 증가하여 있으며, desmopressin을 사용하였을 때 소변 양의 감소와 함께 나트륨 배설도 감소하는 것을 보여, Henle 고리에서의 용질의 재흡수의 이상소견이 야간 다뇨의 주요 기전일 가능성을 제시하였다.

그렇다면 용질성 이뇨의 원인은 무엇인가? 여기에 대해서는 야뇨증 환자에서 상대적으로 감소되어 있는 AVP의 영향[38], CaR의 활성화, 분비의 증가 또는 다른 기전이 작용할 것으로 생각되고 있다. AVP는 원위세뇨관에서 NaCl의 재흡수를 간접적으로 조절하며, CaR의 활성화는 thick ascending limb of Henle에서 용질의 재흡수를 방해하고 renin의 분비를 억제하는 것으로 알려져 있다. 야간의 용질 분비의 증가에 관여하는 다른 인자로 상대적인 renin, angiotensin, aldosterone (RAA) 시스템의 저하가 거론된다[11, 39].

한편 Rae 등[40]은 일부 야뇨증 환자에서의 야간 다뇨 및 나트륨 이뇨가 낮 동안의 나트륨 저류, 이에 따른 야간고혈류량, 이에 따른 AVP및 RAA 시스템의 저하의 결과일 것이라고 제안하였는데(Fig. 8), de Guchteneere 등[41]은 실제로 desmopressin 불응성 야간 다뇨 환자에서염분/단백 제한과 함께 아침 furosemide 투여로 야뇨증이 감소함을 보였다. 또 Kruse 등[25]은 야간 다뇨 환자에서 야간의 혈압이 상대적으로 높으며, 이로 인하여 야간 사구체 여과율 (GFR) 및 FE Na가 상대적으로 높다고 하였으며, De Guchteneere 등[42]도 야간 다뇨의 원인으로 GFR의 일중 변동의 상실을 들었다.

6. 야간 다뇨와 야뇨증

야간 다뇨는 야뇨증의 중요 원인으로, AVP, RAA, 염분/

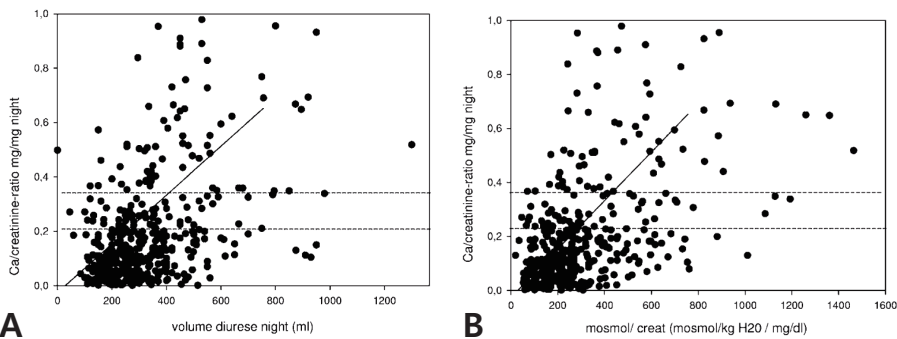


Fig. 7. (A) Calcium-to-creatinine ratio (mg/mg) is plotted against absolute value of nocturnal diuresis. Despite wide scattering of individual values, there is a significant linear regression ($P < 0.001$) between nocturnal diuresis rate and calcium-to-creatinine ratio. Dashed lines represent cutoff values of 0.21 and 0.35. (B) Calcium-to-creatinine ratio (mg/mg) is plotted against osmolar excretion normalized for urinary creatinine ($mOsmol/kg H_2O$)/creatinine (mg/dL) for nighttime collections, revealing significant correlation (linear regression $P < 0.001$). Dashed lines represent cutoff values of 0.21 and 0.35. Adopted from [28] with permission.

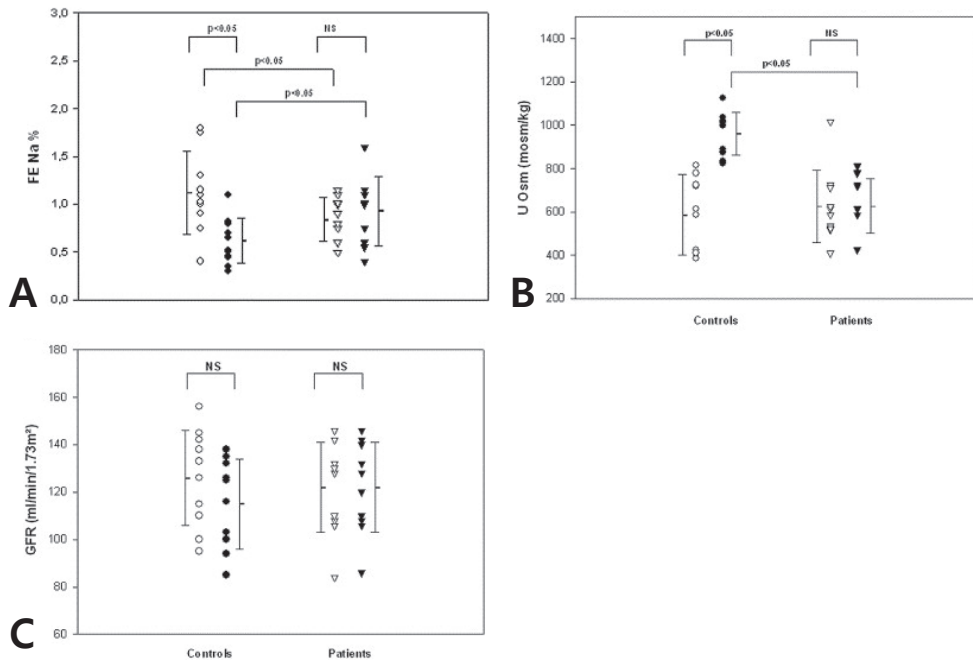


Fig. 8. (A) Individual data for fractional excretion (FE) of sodium in patients with enuresis and siblings/controls. (B) Individual data for urine osmolality (Uosm) in patients with enuresis and siblings/controls. (C) Individual data for glomerular filtration rate (GFR) in patients with enuresis and siblings/controls. Triangles indicate patients. Circles indicate controls. Open symbols indicate daytime values. Filled symbols indicate nighttime values. Adopted from [40] with permission.

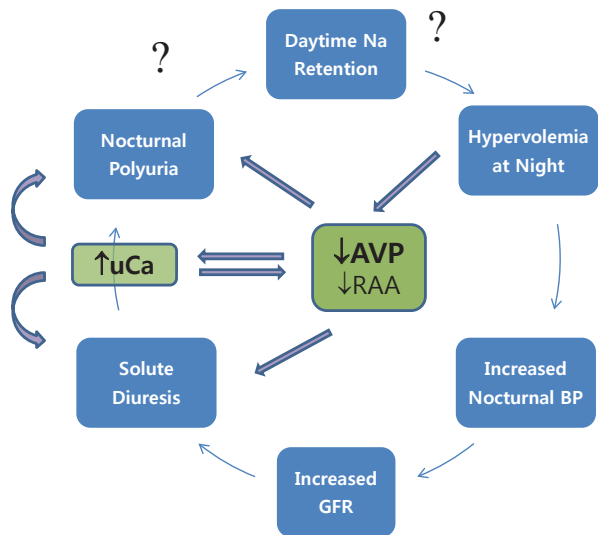


Fig. 9. Hypothesis; the relationship between underlying factors of nocturnal polyuria.

용질 배설, GFR, 혈압 등의 일중 변동의 상실과 관련하여 발생하며, 이때 적어도 일부의 환자에서 고칼슘뇨증 및 용질성 이뇨가 동반된다(Fig. 9). 아직 이러한 rhythm 상실의 원인은 확실히 밝혀져 있지 않으며, 환자마다 각 요인의 중

요성이 다를 수 있으므로, 이를 각각 파악하여 적절한 조치를 취하는 것이 필요하다고 하겠다.

요약

야간 다뇨는 야뇨증의 중요한 원인 중 하나로 거론된다. 소변 양을 조절하는 항이뇨호르몬의 일중 변동의 부적절한 조절, 고칼슘뇨증, 용질 이뇨가 야간 다뇨의 원인으로 생각되며, 이러한 기전들로 야간의 소변량이 많은 환자에서 방광용적이 상대적으로 작고 잠에서 깨어나기 어려운 경우 야뇨증이 발생한다. 야뇨증 환자에서 이러한 요인들을 평가하여 개개인에게 적절한 치료를 도입하여야 할 것이다.

References

- 1) Lundgren R. Nocturia: a new perspective on an old symptom. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 2004;38: 112-6.
- 2) Bottomley G. Treating nocturnal enuresis in children in primary care. The Practitioner 2011;255:23-6, 2-3.

- 3) Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *British Journal of Urology* 1996;78:602-6.
- 4) Robson WL. Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. *The New England Journal of Medicine* 2009;360:1429-36.
- 5) Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *The Journal of Urology* 1985;134:1029-31.
- 6) Vande Walle J, Vande Walle C, Van Sintjan P, De Guchtenaere A, Raes A, Donckerwolcke R, et al. Nocturnal polyuria is related to 24-hour diuresis and osmotic excretion in an enuresis population referred to a tertiary center. *The Journal of Urology* 2007;178:2630-4.
- 7) Chung JM, Kim KS, Kim SO, Kim JM, Park S, Park JS, et al. Evaluation of bladder capacity in Korean children younger than 24 months: a nationwide multicenter study. *World Journal of Urology* 2011. DOI 10.1007/S00345-011-0762-4
- 8) Neveus T. Nocturnal enuresis--theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1207-14.
- 9) Robertson G, Rittig S, Kovacs L, Gaskill MB, Zee P, Nanninga J. Pathophysiology and treatment of enuresis in adults. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1999;202:36-8; discussion 8-9.
- 10) Poulton EM. Relative nocturnal polyuria as a factor in enuresis. *Lancet* 1952;2:906-7.
- 11) Valenti G, Laera A, Pace G, Aceto G, Lospalluti ML, Penza R, et al. Urinary aquaporin 2 and calciuria correlate with the severity of enuresis in children. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2000;11:1873-81.
- 12) Kamperis K, Hagstroem S, Rittig S, Djurhuus JC. Urinary calcium excretion in healthy children and children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *The Journal of Urology* 2006;176:770-3.
- 13) Simpson AB, Illievitz AB, Webster BP, McLean LF. Diurnal variations in the rate of urine excretion for two hour intervals: some associated factors. *Journal of Biological Chemistry* 1923;1924:16.
- 14) Weitzman RE, Kleeman CR. The clinical physiology of water metabolism. Part III: The water depletion (hyperosmolar) and water excess (hyposmolar) syndromes. *The Western Journal of Medicine* 1980;132:16-38.
- 15) Ford P, Rivarola V, Chara O, Blot-Chabaud M, Cluzeaud F, Farman N, et al. Volume regulation in cortical collecting duct cells: role of AQP2. *Biology of the cell / under the auspices of the European Cell Biology Organization* 2005;97:687-97.
- 16) Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2006;13:96-104.
- 17) Rittig S, Schaumburg HL, Siggaard C, Schmidt F, Djurhuus JC. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. *The Journal of Urology* 2008;179:2389-95.
- 18) Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *The American Journal of Physiology* 1989;256(4 Pt 2):F664-71.
- 19) Sakakibara R, Murakami E, Katagiri A, Hayakawa S, Uchiyama T, Yamamoto T, et al. Moxibustion, an alternative therapy, ameliorated disturbed circadian rhythm of plasma arginine vasopressin and urine output in multiple system atrophy. *Intern Med* 2007;46:1015-8.
- 20) Lackgren G, Neveus T, Stenberg A. Diurnal plasma vasopressin and urinary output in adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Acta Paediatr*. 1997;86:385-90.
- 21) Hunsballe JM, Hansen TK, Rittig S, Pedersen EB, Djurhuus JC. The efficacy of DDAVP is related to the circadian rhythm of urine output in patients with persisting nocturnal enuresis. *Clinical Endocrinology* 1998;49:793-801.
- 22) Pomeranz A, Abu-Kheat G, Korzets Z, Wolach B. Night-time polyuria and urine hypo-osmolality in enuretics identified by nocturnal sequential urine sampling--do they represent a subset of relative ADH-deficient subjects?. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2000;34:199-202.
- 23) AbdelFatah D, Shaker H, Ismail M, Ezzat M. Nocturnal polyuria and nocturnal arginine vasopressin (AVP): a key factor in the pathophysiology of monosymptomatic nocturnal enuresis. *Neurourology and Urodynamics* 2009;28:506-9.
- 24) Kamperis K, Hagstroem S, Radvanska E, Rittig S, Djurhuus JC. Excess diuresis and natriuresis during acute sleep deprivation in healthy adults. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2010;299:F404-11.
- 25) Kruse A, Mahler B, Rittig S, Djurhuus JC. Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. *The Journal of Urology* 2009;182(4 Suppl):1954-60.
- 26) Evans RA. Hypercalcaemia. What does it signify? *Drugs* 1986;31:64-74.
- 27) Pace G, Aceto G, Cormio L, Traficante A, Tempesta A, Lospalluti ML, et al. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1999;33:111-4.
- 28) Raes A, Dossche L, Hertegonne N, Nuytemans L, Hoebeke P, Van Laecke E, et al. Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis. *The Journal of Urology* 2010;183:297-301.
- 29) Valenti G, Laera A, Gouraud S, Pace G, Aceto G, Penza R, et al. Low-calcium diet in hypercalciuric enuretic children restores AQP2 excretion and improves clinical symptoms. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2002;283:F895-903.
- 30) Earm JH, Christensen BM, Frokiaer J, Marples D, Han JS, Knepper MA, et al. Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of

- polyuric hypercalcemic rats. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1998;9:2181-93.
- 31) Procino G, Carmosino M, Tamma G, Gouraud S, Laera A, Riccardi D, et al. Extracellular calcium antagonizes forskolin-induced aquaporin 2 trafficking in collecting duct cells. *Kidney International* 2004;66:2245-55.
- 32) Bustamante M, Hasler U, Leroy V, de Seigneux S, Dimitrov M, Mordasini D, et al. Calcium-sensing receptor attenuates AVP-induced aquaporin-2 expression via a calmodulin-dependent mechanism. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2008;19:109-16.
- 33) Procino G, Mastrofrancesco L, Mira A, Tamma G, Carmosino M, Emma F, et al. Aquaporin 2 and apical calcium-sensing receptor: new players in polyuric disorders associated with hypercalciuria. *Seminars in nephrology* 2008;28:297-305.
- 34) Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Gregersen H, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal variation of plasma atrial natriuretic peptide in normals and patients with enuresis nocturna. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1991;51:209-17.
- 35) Vurgun N, Yiditodlu MR, Ypcan A, Ari Z, Tarhan S, Balkan C. Hypernatremia and kaliuresis in enuretic children and the diurnal variation. *The Journal of Urology* 1998;159:1333-7.
- 36) Kamperis K, Rittig S, Radvanska E, Jorgensen KA, Djurhuus JC. The effect of desmopressin on renal water and solute handling in desmopressin resistant monosymptomatic nocturnal enuresis. *The Journal of Urology* 2008;180:707-13; discussion 13-4.
- 37) Kuznetsova AA, Natochin YV, Papayan AV. Osmoregulatory function of the kidney in enuretic children. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1998;32:132-7.
- 38) Aceto G, Penza R, Coccioli MS, Palumbo F, Cresta L, Cimador M, et al. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalciuria: a multicenter study. *The Journal of Urology* 2003;170(4 Pt 2): 1670-3.
- 39) Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB, Djurhuus JC. Circadian variation of angiotensin II and aldosterone in nocturnal enuresis: relationship to arterial blood pressure and urine output. *The Journal of Urology* 2006;176:774-80.
- 40) Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P, Van Laecke E, Donckerwolcke R, Vande Walle J. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime. *The Journal of Urology* 2006;176:1147-51.
- 41) De Guchtanaere A, Vande Walle C, Van Sintjan P, Donckerwolcke R, Raes A, Dehoorne J, et al. Desmopressin resistant nocturnal polyuria may benefit from furosemide therapy administered in the morning. *The Journal of Urology* 2007;178:2635-9; discussion 9.
- 42) De Guchtanaere A, Vande Walle C, Van Sintjan P, Raes A, Donckerwolcke R, Van Laecke E, et al. Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *The Journal of Urology* 2007;178:2626-9.