

HYPOKALEMIC RENAL TUBULAR SYNDROMES: PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND THERAPY

GAZDIKOVA K, OKSA A, DZURIK R

HYPOKÁLIEMICKÉ RENÁLNE TUBULÁRNE SYNDRÓMY: PATOGENÉZA, DIAGNOSTIKA A TERAPIA

Abstract

Gazdikova K, Oksa A, Dzurik R:
Hypokalemic Renal Tubular Syndromes: Pathogenesis, Diagnostics and Therapy
 Bratisl Lek Listy 1999; 100 (4): 204–209

Hereditary tubular defects include syndromes with the retention of Na⁺, hypertension, hypokalemic metabolic alkalosis (Conn's and Liddle's syndromes) and syndromes with Na⁺ restriction, hypotension and hypokalemic metabolic alkalosis (Bartter's and Gitelman's syndromes). The understanding of their molecular mechanisms extended markedly with the improvement of their diagnostics, prevention and therapy. The paper reviews briefly their pathogenesis. (Tab. 4, Fig. 3, Ref. 38.)

Key words: Conn's syndrome, Liddle's syndrome, Bartter's syndrome, Gitelman's syndrome.

Obličky majú významnú úlohu v regulácii homeostázy elektrolytov, ktorá je pod kontrolou hormonálnej regulácie. Pri hereditárnych tubulárnych poruchách vznikajú funkčné poruchy, ktoré sa hlavne pri ich parciálnych formách nediagnostikujú a adekvátne neliečia. Vďaka molekulovobiologickej metodológii sa určili, resp. korigovali príčiny niektorých geneticky viazaných ochorení, ďalšie poruchy sa intenzívne študujú. Základná diferenciálnodiagnostická schéma je na obrázku 1.

Hypertenzné syndrómy

Primárny aldosteronizmus (Connov syndróm)

Je to najznámejší, a preto aj najčastejšie diagnostikovaný syndróm. Má významné miesto v nízkoreninovej hypertenzii. Následkom nadbytku aldosterónu sa v obličke neprimerane resorbujú Na⁺ s následnou objemovou expanziou sprevádzanou nízkymi hodnotami plazmatickej reninovej aktivity (PRA) a hypertenziou. Okrem hypertenzie ho aj so svojimi klinickými prejavmi a následkami (tab.

Abstrakt

Gazdiková K., Oksa A., Dzúrik R.:
 Hypokáliemické renálne tubulárne syndrómy: patogenéza, diagnostika a terapia
 Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 4, s. 204–209

Hereditárne tubulárne poruchy zahŕňujú syndrómy s retenciou Na⁺, hypertenziou, hypokáliemickou metabolickou alkalózou (Connov syndróm a Liddleho syndróm) a syndrómy s deficitom Na⁺, hypokáliemiou s metabolickou alkalózou a hypotenziou (Bartterov syndróm a Gitelmanov syndróm). V posledných rokoch sa podstatne rozšírili poznatky a molekulovom mechanizme týchto porúch a prispeli k zlepšeniu diagnostiky, prevencie aj terapie. Prehľad stručne zhrňuje nové poznatky o ich patogeneze. (Tab. 4, obr. 3, lit. 38.)

Kľúčové slová: Connov syndróm, Liddleho syndróm, Bartterov syndróm, Gitelmanov syndróm.

1) charakterizuje hypokáliémia a káliopenická nefropatia. Primárny aldosteronizmus sa triedi do niekoľkých subjednotiek (tab. 2). V práci sa zaoberáme iba nenádorovými príčinami Connovho syndrómu.

Glukokortikoidmi supresibilný aldosteronizmus (GRA)

je zriedkavým variantom primárneho aldosteronizmu (Rich a spol., 1981). Ide o autozomálnodominantnú hypertenziu prejavujúcu sa hyperplastickým nadobličkovým substrátom (Kreze, 1993). Klinicky sa vyskytuje familiárna hypertenzia so skorým vznikom a orgánovým poškodením (Warnock, 1998). Prejavuje sa zvýšenou exkréciou kortizolu a 18-oxokortizolu.

Mineralokortikoidný nadbytok (Lifton a spol., 1992 a, b) je autozomálnorecesívna forma nízkoreninovej hypertenzie klinicky sa prejavujúca okrem hypertenzie aj hypokáliemiou a metabolickou alkalózou. Ide o mutáciu 11-beta-OH steroidovej dehydrogenázy, ktorá bráni prejavu sa mineralokortikoidného účinku kortizolu v cieľových tkanivách.

Clinic of Pharmacotherapy, Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava

Address for correspondence: K. Gazdikova, MD, Klinika farmakoterapie UPKM, Limbova 14, SK-833 01 Bratislava, Slovakia.
 Phone: +421.7.59369464, Fax: +421.7.54773906

Klinika farmakoterapie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave

Adresa: MUDr. K. Gazdiková, Klinika farmakoterapie ÚPKM, Limbová 14, 833 01 Bratislava.

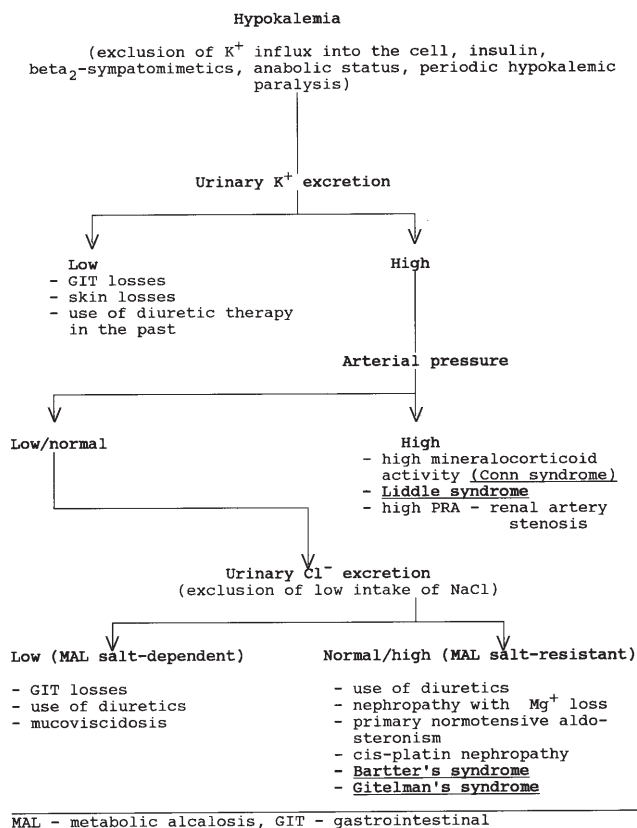
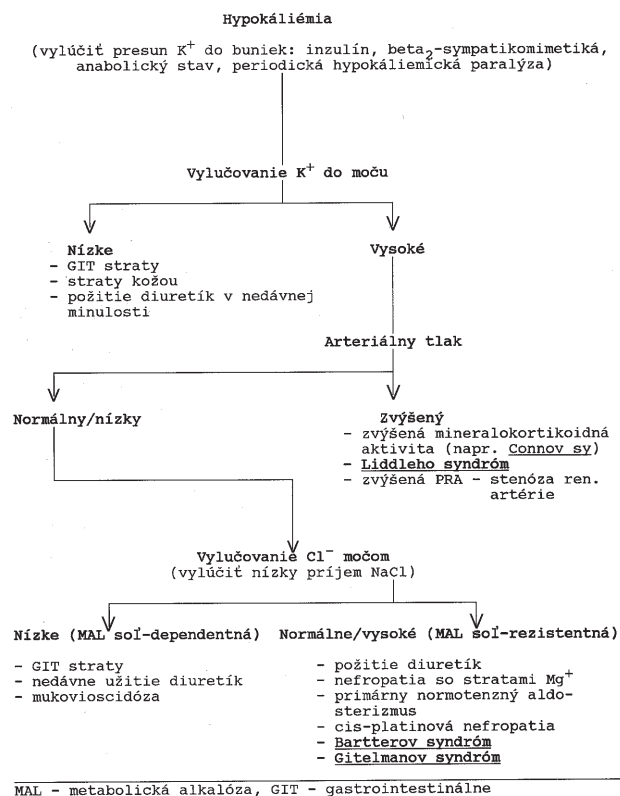


Fig. 1. Differential diagnosis of hypokalemia.

Nizkoreninová hypertenzia je najbežnejším nízkoreninovým syndrómom charakterizovaným hladinami sérového, ako aj močového aldosterónu v referenčnom rozmedzí. Doteraz sa nepodarilo definovať genetickú príčinu ochorenia. Uvažuje sa, že je vlastne nekompletnou formou Liddleho syndrómu.

Tab. 1. Symptomatology of Conn's syndrome — primary aldosteronism.

Main sign	Clinical symptoms
Hypertension	headache retinopathy heart hypertrophy
Hypokalemia	muscle weakness intermitent paralysis metabolic alkalosis paresthesia tetany Trousseau's sign Chvostek's sign intolerance of carbohydrates
Kaliopenic nephropathy	disorder of acidification hypostenuria polyuria polydipsia



Obr. 1. Diferenciálna diagnostika hypokáliémie.

Terapia

Primárny aldosteronizmus sa lieči medikamentózne podľa jeho druhu: idiopatický aldosteronizmus je medikamentózne kontrolovateľný blokátorom aldosterónového účinku (spironolaktón), menej cielene, ale účinne, káliumšetriacim diuretikom. Aldosteroniz-

Tab. 1. Symptomatológia Connovho syndrómu — primárneho aldosteronizmu.

Základný znak	Klinické znaky
Hypertenzia	cefalea retinopatia hypertrofia srdca
Hypokáliémia	svalová slabosť intermitentné paralýzy metabolická alkalóza parestézie tetania Trousseauov príznak Chvostekov príznak intolerancia glycidov
Káliopenická nefropatia	porucha acidifikácie hypostenúria polyúria polydipsia

mus supresibilný kortikoidmi sa lieči glukokortikoidmi alebo amiloridom. Nejasný aldosteronizmus sa lieči amiloridom.

Liddleho syndróm (LS)

Je to autozomálnodominantná nízkorenínová, objemovo expanzívna hypertenzia charakterizovaná skorými príznakmi (Firsov a spol., 1996; Canessa a spol., 1994) a závažnými následkami na srdcovocievnom a centrálnom nervovom systéme (Canessa a spol., 1993). Prvýkrát syndróm opísal roku 1963 Grant Liddle (Liddle a spol., 1963) v rodine z Alabamy. Klinické príznaky boli totožné s príznakmi primárneho aldosteronizmu (tab. 3), strata aldosterónu do moču bola však znížená na rozdiel od primárneho aldosteronizmu, a preto sa syndróm nazýva aj „pseudaldosteronizmus“.

Pri LS dochádza k zvýšenej expresii (a následne zvýšenej aktivite) amilorid-senzitívnych epitelových Na^+ -kanálov (ENaC) v principiálnych (hlavných) bunkách spojovacieho a zberného kanálika (obr. 2) so zvýšeným prestupom Na^+ do buniek. Jeho zvýšená koncentrácia stimuluje Na^+, K^+ -ATPázu k transportu Na^+ do interstícia a jeho zámene za K^+ , ktoré sa v bunkách hromadí a vypúšťa do lúmenu K^+ -kanálom.

ENaC pozostávajúce z 3 podjednotiek (alfa, beta a gama) majú významnú úlohu v soľnej a vodnej homeostáze a sú pod kontrolou niekoľkých hormonálnych systémov — kortikoidy, vazopresín (Lifton, 1992). V obličkách a hrubom čreve je hlavným regulujúcim hormónom aldosterón, ktorý zvyšuje povrchovú

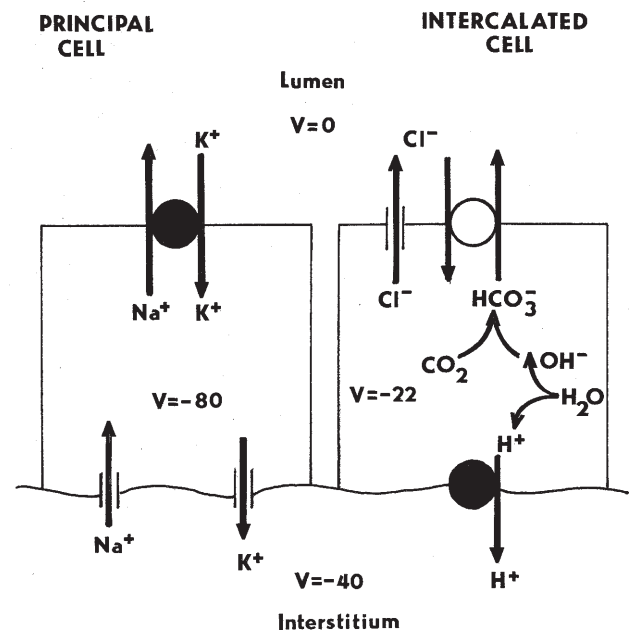


Fig. 2. Electrolyte resorption in collecting duct.
Obr. 2. Resorpcia elektrolytov v zbernom kanáliku.

Tab. 2. Classification of primary aldosteronism.

- adenoma of adrenocortex producing aldosteron
- renin-responsible adenoma producing aldosteron
- carcinoma of adrenocortex producing aldosteron
- idiopathic aldosteronism
- primary adrenal hyperplasia
- glucocorticoid-remediable aldosteronism
- mineralocorticoid excess syndrome
- low renin hypertension

Tab. 2. Klasifikácia primárneho aldosteronizmu.

- aldosterón produkujúci adenóm adrenokortexu
- aldosterón produkujúci renín-responzívny adenóm
- aldosterón produkujúci karcinóm adrenokortexu
- idiopatický aldosteronizmus
- primárna adrenálna hyperplázia
- glukokortikoidmi supresibilný aldosteronizmus
- mineralokortikoidový nadbytok
- nízkorenínová hypertenzia

Tab. 3. Differences between primary aldosteronism and Liddle's syndrome.

	Diagnosis	
	Primary aldosteronism	Liddle syndrome
Serum potassium	hypokalemia	hypokalemia
Blood pressure	hypertension	hypertension
Plasmatic renin activity	low	low
Aldosteron excretion	high	normal

Tab. 3. Rozdiely medzi primárnym aldosteronizmom a Liddleho syndrómom.

	Diagnóza	
	Primárny aldosteronizmu	Liddleho syndróm
Kálium v sére	hypokaliémia	hypokaliémia
Krvný tlak	hypertenzia	hypertenzia
Plazmatická renínová aktivita	nízka	nízka
Aldosterón v moči	vysoký	normálny

vú bunkovú expresiu ENaC podjednotiek (Staub, 1997; Barbry a Hofman, 1997). Abnormality (mutácie) týchto kanálov vedú k niekoľkým genetickým ochoreniam, ako cystická fibróza, pseudohypoaldosteronizmus typu I a LS (Lifton, 1992), ako aj Bartterov syndróm a Gitelmanov syndróm (Simon a Lifton, 1996; Monnens a spol., 1998; Canessa, 1993). Alfapodjednotka je najdôležitejšou časťou komplexu a zodpovedá za aktivitu

amilorid-senzitívnych Na^+ -kanálov. Betapodjednotka a gamapodjednotka stabilizujú alfapodjednotku (Liddle a spol., 1963; Tamura a spol., 1996), a práve ich mutácia vedie k rozvoju LS (Noblins a spol., 1992).

Na výslednom obraze LS sa však zúčastňujú aj interkalárne bunky spojovacieho a zberného kanálika, v ktorých sa zvýšením lumenálneho potenciálu stimuluje hydratácia CO_2 s resorpciou

Tab. 4. The main differences between Bartter's, Gitelman's and Liddle's syndrome.

	Bartter sy	Gitelman sy	Liddle sy
Localization of defect	ascending limb of Henle	distal tubule	connecting tubule
Age of presentation	prenatal, neonatal early childhood, adult age	mostly late childhood (after 8 year of life), adult	early adult
Type of inheritance	autosomal recessive	autosomal recessive	autosomal dominant
Blood pressure	hypotension	hypotension	hypertension
Biochemical diagnosis	hypokalemia hypercalciuria normomagnesemia high PRA high aldosteron	hypokalemia hypocalciuria hypomagnesemia	hypokalemia low aldosterone excretion
ABB	MAL	MAL	MAL
Ca U	↗	↘	
Mg S	norm	↘	
K S	↘	↘	↘
Na U	↗	↗	↘
PRA	↗	↗	↘
Molecular defects	Na-K-2Cl cotransporter or apical K channel or basolateral Cl channel in ascending limb of Henle	Na-Cl cotransporter in distal tubule	epithelial Na ⁺ channels in terminal nephron segments
Therapy	K ⁺ supplementation amilorid indomethacin	Mg ⁺ supplementation, KCl, amilorid	amilorid triamteren

ABB – acid-base balance, Ca U – calcium urinary excretion, Mg S – serum concentration of magnesium, K S – serum concentration of potassium, Na U – urinary excretion of sodium, PRA – plasmatic renin activity

HCO₃⁻ do interstícia a exkréciou H⁺ do lúmenu kanálikov (obr. 3). Tento proces zodpovedá za vznik metabolickej alkalózy.

Zhodou okolností pacientke, ktorú opísal Liddle, po rokoch pre renálnu insuficienciu transplantovali obličky a Liddleho syndróm kompletne ustúpil, čo dokladá priamu účasť renálneho defektu na vzniku aj progresii LS (Palmer a Alpern, 1998).

Terapia

Hlavnou skupinou liekov pre liečbu LS sú káliumšetriace diuretiká, a to buď amilorid alebo triamteren. Okrem diuretickej terapie je nevyhnutná aj reštrikcia príjmu solí.

Pri liečbe prípravkami kombinovanými s tiazidmi je nevyhnutné sledovať straty draslíka hlavne pri vyššom príjme solí v potrave. U pacientov, u ktorých je nedostatočne účinná monoterapia — hlavne starší pacienti — je vhodná kombinácia s inými skupinami antihypertenzív, ako betablokátorov, prípadne vazodilatátorov, na minimalizáciu následkov na kardiovaskulárnom a centrálnom nervovom systéme.

Tab. 4. Základné rozdiely Bartterovho, Gitelmanovho a Liddleho syndrómov.

	Bartterov sy	Gitelmanov sy	Liddleho sy
Lokalizácia defektu	ascendentné ramienko Henleho kl.	distálny tubulus	spojovací zberný kanálik
Vek manifestácie	prenatálne, neonatálne, skoré detstvo, dospelosť	neskoršie detstvo (po 8. roku života), dospelosť	skorá dospelosť
Typ dedičnosti	autozomálne-recesívny	autozomálne-recesívny	autozomálne-dominantný
Krvný tlak	hypotenzia	hypotenzia	hypertenzia
Biochemická dg	hypokaliémia hyperkalciiúria normomagnéziémia zvýšené PRA zvýšený aldosterón	hypokaliémia hypokalciiúria hypomagnéziémia	hypokaliémia aldosterón v moči znížený
ABR	MAL	MAL	MAL
Ca U	↗	↘	
Mg S	norm	↘	
K S	↘	↘	↘
Na U	↗	↗	↘
PRA	↗	↗	↘
Molekulárny defekt	Na-K-2Cl kotransportér alebo apikálny K kanál alebo bazolaterálny Cl kanál v ascendentnom ramienku Henleho kl.	Na-Cl kotransportér v dist. tubule nefróne	epiteliálne Na ⁺ kanále v terminálnom
Liečba	amilorid suplementácia K ⁺ indometacín	suplementácia Mg ⁺ KCl, amilorid	amilorid triamteren

ABR – acidobázická rovnováha, Ca U – vylučovanie kalcia do moču, Mg S – sérová koncentrácia magnézia, K S – sérová koncentrácia kálie, Na U – vylučovanie natria do moču, PRA – plazmatická reninová aktivita

Hypotenzné syndrómy

Bartterov syndróm (BS)

Prvýkrát ho opísali Bartter a spol. roku 1962. Ide o ochorenie s autozomálnorecesívnym typom dedičnosti charakterizované hypokaliémickou alkalózou (tab. 4), normálnym alebo zníženým krvným tlakom, zvýšenou PRA s hyperaldosteronizmom (Goodman a spol., 1969), čiastočnou rezistenciou proti exogénnemu angiotenzínu II, hyperkalciiúriou, normomagnéziémiou, nefrokalcinózou vedúcou až k zlyhaniu obličiek (Matsumoto a spol., 1989). V histologickom obraze obličky je hyperplázia juxtaglomerulárneho aparátu. Klinicky sa prejavuje poruchou rastu a ďalšími znakmi. Prvé prejavy sa vyvíjajú už v neonatálnom období (neonatálna forma s poruchou rastu) (Bettinelli a spol., 1992). Pri variante dospelých sa choroba vyvíja neskôr s polyúriou a polydipsiou (Kurtz, 1998).

Funkčný defekt sa viaže na mutáciu Na⁺,K⁺,2Cl kotransportéra (obr. 2) v hrubom ascendentnom ramienku Henleho kľučky (farmakologický terč furosemidu). Tento defekt je charakteristický pre

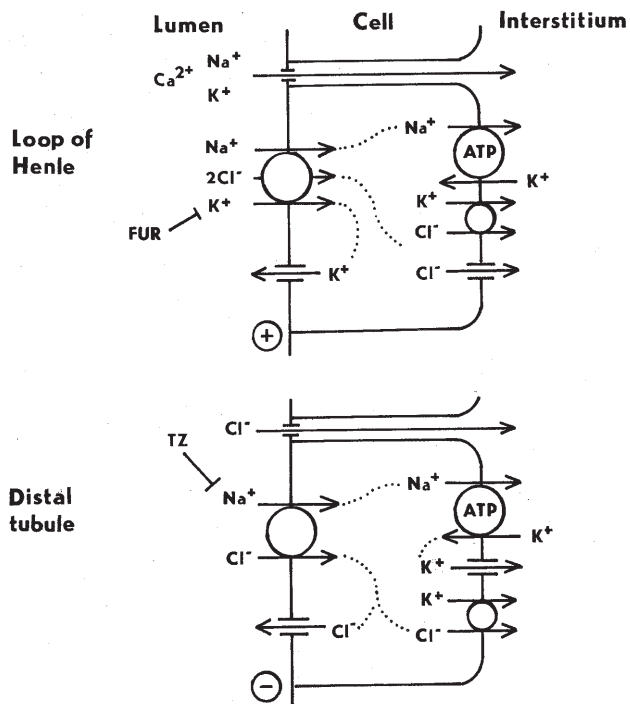


Fig. 3. Electrolyte resorption in Henle's loop and distal tubule. fur = furosemide, tz = thiazide.

Obr. 3. Resorpcia elektrolytov v Henleho slučke a v distálnom tubule. fur = furosemid, tz = tiazid.

Bartterov syndróm typ 1 (NKCC). Bartterov syndróm typ 2 (ROMK) má navyše aj poruchu K^+ -kanála v zbernom kanáliku a Bartterov syndróm typ 3 (ClC-Kb) má poruchu bazolaterálnych Cl^- -kanálov v ascendentnom ramienku Henleho kľučky. Stručná charakteristika aj s diferenciáciou voči Gitelmanovmu a Liddleho syndrómu je v tabuľke 4. Genetickú charakteristiku detailnejšie opisujú vynikajúce prehľadové práce (Kurtz, 1998; Staub a spol., 1997). Výskyt v niektorých rodinách viedol k úvahám o možnosti mitochondriálnej dedičnosti.

Od Bartterovho syndrómu sa odlišuje niekoľko nedostatočne overených nálezov u ojedinelých pacientov: Runeberg opísal chlapca s tetaniou, artritídou s hypokáliemickou metabolickou alkalózou, hyperkalciúriou s hypokalciémiou, zvýšenou FE_{Mg} . Substitúcia Mg spomaľovala progresiu choroby a vývoj nefrokalcinózy (Runeberg a spol., 1975). Gullner a spol. (1979), Tamura a spol. (1996), Mehrotra a spol. (1997) a Williams a spol. (1996) opísali ďalšie kazuistiky.

Terapia

BS sa lieči suplementáciou K^+ , substitúciou K^+ v detskom veku sa upravujú poruchy rastu. Podáva sa aj spirolakton, triamteren, amilorid. Pri užívaní indometacínu v dávke 1–2 mg/kg/deň sa zvyčajne podarí udržať plazmatickú koncentráciu K^+ na dolnej hranici normy. Nedajú sa však upraviť zvýšené straty K^+ .

Gitelmanov syndróm (GS)

Je to autozomálnorecesívne ochorenie (tab. 4), ktoré prvýkrát opísali Gitelman a spol. roku 1966. Je charakterizovaný hypoká-

liémiou, hypomagnéziémiou (porucha obličiek zadržiavať kálium a magnézium) s hypokalciúriou (Bettinelli a spol., 1992). V klinických symptómoch sú charakteristické tranzientné ataky svalových zášklbov — karpopedálne spazmy, hlavne ak sa ešte zníži aj resorpcia Mg^{2+} z čreva (hnačky, vracanie), prípadne počas horúčok, chronická nešpecifická dermatitída a chondrokalcinóza (Smilde a spol., 1994). Klinické symptómy sa prejavujú v neskoršom detskom veku alebo až v dospelosti.

Pri GS je mutačná porucha v renálnom tiazid-senzitívnom Na^+Cl^- -kotrtransporté (obr. 2) distálnych tubulov. Kotransportér sa vyskytuje aj na osteoblastoch, čo zabezpečuje priamy účinok tiazidov na kostnú syntézu. V patogenéze oboch syndrómov (BS aj GS) má istú úlohu alterácia metabolizmu prostaglandínov (nazývaná aj hyperprostaglandinúria E) (Dunn, 1981; Seyberth a spol., 1987), elevácia hladiny átriálneho nátriuretického peptidu (Graham a spol., 1986; Imai a spol., 1969), abnormálna funkcia trombocytov (Rodrigues Pereira a Van Wersch, 1983), neúčinnosť vazokonstriktívneho účinku AII a norepinefrinu (Bartter a spol., 1962; Silverberg a spol., 1978).

Pri viacerých spoločných črtach opísaných syndrómov sa Gitelmanov syndróm považoval dlho za formu Bartterovho syndrómu. Podľa názoru Simona a spol. (1996 a, b) sú pacienti s Bartterovým syndrómom obvykle homozygoti a väčšina pacientov s Gitelmanovým syndrómom sú heterozygoti.

Terapia

Pacienti s GS si často nevyžadujú žiadnu medikamentóznú terapiu. Pacienti s rozvinutou chondrokalcinózou sa liečia suplementáciou Mg, ktorá je však limitovaná hnačkami. V prípade hypokáliémie sa indikuje liečba antagonistami aldosterónu alebo blokátormi Na^+ -kanálov v zberných kanálikoch (amilorid, triamteren). Niektorí preferujú liečbu amiloridom v kombinácii so suplementáciou KCl (Monnens, 1998).

Záver

Podľa doterajších výsledkov sa zdá, že opísané syndrómy v parciálnych formách (Gazdíkova, 1998) budú frekventnejšie, ako sa dosiaľ predpokladalo, a bude potrebná diferenciálna diagnostika aj pri viacerých doteraz neobjasnených hypokáliémiiach, najmä v kombinácii s metabolickou alkalózou. Najčastejším prístupom bude však hypertenzia s tendenciou k deplécii K^+ . Z prehľadu vyplýva aj stále závažnejšia úloha molekulárnej genetiky pri chorobách, ktoré nie sú doteraz často diagnostikované.

Literatúra

Barbry P., Hofman P.: Molecular biology of Na^+ absorption. Amer. J. Physiol., 273, 1997, č. 3, s. 571–585.

Bartter F.C., Ponove P., Gill J.R., MacCardle R.C.: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. Amer. J. Med., 33, 1962, s. 811–828.

Bettinelli A., Bianchetti M., Girardin E., Caringella A., Cecconi M., Appiani A., Pavanello L., Gastaldi R., Isimbaldi C., Lama G., Marchesoni C., Matteucci C., Patriarca P., Di Natale B., Setzu C., Vitucci P.: Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. J. Pediatr., 120, 1992, s. 38–42.

- Canessa C.M., Schild L., Buell G., Thorsens B., Gautschi Y., Horisberger J.-D., Rossier B.C.:** The amiloride-sensitive epithelial sodium channel is made of three homologous subunits. *Nature*, 367, 1994, s. 463—467.
- Canessa C.M., Horisberger J.-D., Rossier B.C.:** Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration. *Nature*, 361, 1993, s. 467—470.
- Dunn M.J.:** Prostaglandins and Bartter's syndrome. *Kidney Int.*, 19, 1981, s. 86—102.
- Firsov D., Schild L., Gautschi I., Merillat A.M., Schneeberger E., Rossier B.C.:** Cell surface expression of the epithelial Na⁺ channel and a mutant causing Liddle syndrome: a quantitative approach. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 93, 1996, č. 26, s. 15 370—15 375.
- Gazdiková K.:** Liddleho syndróm — rozhodujúva príčina nízkoreninovej hypertenzie? *Slovakofarma revue*, 8, 1998, č. 4, s. 170—172.
- Gitelman H.I., Graham J.B., Welt L.G.:** A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans. Ass. Amer. Phys.*, 79, 1966, s. 221—223.
- Goodman A.D., Vagnucci A.H., Hartroft P.M.:** Pathogenesis of Bartter's syndrome. *New Engl. J. Med.*, 281, 1969, s. 1435—1439.
- Graham R.M., Bloch K.D., Delaney V.B., Bourke E., Seidman J.G.:** Bartter's syndrome and the atrial natriuretic factor gene. *Hypertension*, 8, 1986, s. 549—551.
- Gullner H.G., Gill J.R., Bartter F.C., Chan J.C.M., Dickman P.S.:** A familial disorder with hypokalemic alkalosis, hyperreninemia, aldosteronism, high urinary prostaglandins and normal blood pressure that is not "Bartter's syndrome". *Trans. Assoc. Amer. Physicians*, 90, 1979, s. 175—188.
- Gullner H.G., Gill J.R., Bartter F.C.:** Correction of hypokalemia by magnesium repletion in familial hypokalemic alkalosis with tubulopathy. *Amer. J. Med.*, 71, 1981, s. 578—582.
- Imai M., Yabuta K., Murata H., Takita T., Ohbe Y., Sokabe H.:** A case of Bartter's syndrome with abnormal renin response to salt load. *J. Pediatr.*, 74, 1969, s. 738—749.
- Kreze A.:** Hyperfunkcia kôry nadobličiek. S. 271—305. In: Kreze A., Langer P., Klimeš I., Lichardus B.: *Praktická endokrinológia*. Bratislava, SAP 1993.
- Kurtz I.:** Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kid. Intern.*, 54, 1998, s. 1396—1410.
- Liddle G.W., Bledsoe W.S., Coppage W.S.:** A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans. Amer. Ass. Phys.*, 76, 1963, s. 199—213.
- Lifton R.P.:** Molecular genetics of human blood pressure variation. *Sci. Pediatr.*, 49, 1992, s. 685—691.
- Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M., Rich G.M., Gutkin M., Fallo F. et al.:** Hereditary hypertension caused by chimeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nature Genet.*, 2, 1992 a, s. 66—74.
- Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M., Rich G., Cook S., Ulick S., Lalouel J.-M.:** A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature*, 355, 1992 b, s. 262—265.
- Matsumoto J., Han B.K., Restrepo de Rovetto C., Welch T.R.:** Hypercalcemic Bartter syndrome: resolution of nephrocalcinosis with indomethacin. *Amer. J. Roentgen.*, 152, 1989, s. 1251—1253.
- Mehrotra R., Nolph K.D., Kathuria P., Dotson L.:** Hypokalemic metabolic alkalosis with hypomagnesuric hypomagnesemia and severe hypocalciuria: a new syndrome? *Amer. J. Kidney Dis.*, 29, 1997, s. 106—114.
- Monnens L., Bindels R., Grunfeld J.P.:** Gitelman syndrome comes of age. *Nefrol. Dial. Transplant.*, 13, 1998, s. 1617—1619.
- Noblins M., Kleinknecht D., Dommergues J.P., Nazaret C., Garay R.P., Jullien M., Guillot M., Fries D., Charpentier B.:** Syndrome de Liddle (ou pseudo-hydroaldostérionisme: Evolution à long terme et étude des flux potassiques érythrocytaires dans 4 observations. *Arch. French. Pediatr.*, 49, 1992, s. 685—691.
- Palmer B.F., Alpern R.J.:** Liddle's syndrome. *Amer. J. Med.*, 104, 1998, s. 301—309.
- Rich G., Ulick S., Cook S., Wang J., Lifton R., Dluhy R.:** Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: Clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann. Int. Med.*, 116, 1992, s. 813—820.
- Rodrigues Pereira R., Van Wersch J.:** Inheritance of Bartter's syndrome. *Amer. J. Med. Gen.*, 15, 1983, s. 79—84.
- Runeberg L., Collan Y., Jokinen E.J., Lahdevirta J., Aro A.:** Hypomagnesiemia due to renal disease of unknown etiology. *Amer. J. Med.*, 59, 1975, s. 837—881.
- Seyberth H.W., Koniger S.J., Rascher W., Kuhl P.G., Schweer H.:** Role of prostaglandins in hyperprostaglandin E syndrome and in selected renal tubular disorders. *Pediatr. Nephrol.*, 1, 1987, s. 491—497.
- Silverberg A.B., Mennes P.A., Cryer P.E.:** Resistance to endogenous norepinephrine in Bartter's syndrome. Reversion during indomethacin administration. *Amer. J. Med.*, 64, 1978, s. 231—135.
- Simon D.B., Karet F.E., Hamdan J.M., Dipietro A., Sanjad S. and Lifton R.P.:** Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalcemia, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nature Genet.*, 13, 1996 a, s. 183—188.
- Simon B.D., Lifton R.P.:** The molecular basis of inherited hypokalemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndromes. *Amer. Phys. Society*, 1996, s. 961—966.
- Simon D.B., Nelson-Williams C., Bia M.J., Ellison D., Karet F.E., Molina M.A., Vaara I., Iwata F., Cushner H.M., Koolen M., Gainza F.J., Gitelman H.J., Lifton R.P.:** Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet.*, 12, 1996 b, s. 24—30.
- Smilde T.J., Haverman J.F., Schipper P., Hermus A.R., Van Liebergen F.J., Jansen J.L., Kloppenborg P.W., Koolen M.I.:** Familial hypokalemia/hypomagnesemia and chondrocalcinosis. *J. Rheum.*, 21, 1994, s. 1515—1519.
- Staub O., Gautschi I., Ishikawa T., Breitschopf K., Ciechanover A., Schild L., Rotin D.:** Regulation of stability and function, of the epithelial Na⁺ channel (ENaC) by ubiquitination. *EMBO-J.*, Nov 3, 16(21), 1997, s. 6325—6336.
- Tamura H., Schild L., Enomoto N., Matsui N., Marumo F., Rossier B.C., Sesaki S.:** Liddle disease caused by a missense mutation of beta subunit of the epithelial sodium channel gene. *J. Clin. Invest.*, 97, 1996, č. 7, s. 1780—1784.
- Warnock D.G.:** Liddle syndrome: An autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int.*, 53, 1998, s. 18—24.
- Williams M.P., Jones C.L., Johnstone L.M., Walker R.G., McCredie D.A., Powell H.R.:** An extreme example of the neonatal form of Bartter's syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 10, 1996, s. 496—497.

Do redakcie došlo 13.12.1998.