

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A vese P2Y12-receptorainak szerepe a lítium által okozott polyuria létrejöttében

†RADÓ János

ÖSSZEFOGLALÁS – A klinikusok és a kutatók már rég megállapították, hogy a Bartter-szindrómás betegek polyuriájának patogenezisében a proszttaglandin-termelés (-ürítés) fokozódásának jelentős szerepe van. Az is emellett szólt, hogy a proszttaglandinuria mérséklése indometacinnal megszünteti a polyuriát. A kérdés újabban még érdekesebbé vált, amióta felfedezték, hogy a vese P2Y12-receptorainak van kiemelkedő szerepe a polyuriában. A legújabb állatkísérletek alapján a lítiumpolyuria jövőbeli kezelésmódja a vese érzékennyé tétele a vazopresszin iránt a vese P2Y12-receptorainak farmakológiai blokádjával.

Kulcsszavak: lítiumpolyuria, nephrogen diabetes insipidus, tiazid diuretikumok, antiproszttaglandin vegyületek, dezmozopresszin, amilorid, a vese P2Y12-receptorainak farmakológiai blokádjá

Role of renal P2Y12 receptors in lithium-induced polyuria

Radó J.

Summary – Clinicians and investigators know since ages that increased production of prostaglandins play a significant role in the pathogenesis of polyuria of patients with Bartter syndrome. This is supported by the amelioration of polyuria by the decrease of prostaglandinuria induced by indomethacine. The problem became more interesting recently, since the discovery of the eminent role of the P2Y12 receptors of the kidney in polyuria. On the basis of new animal experiments the way of treatment of lithium polyuria in the future is to make the kidney more sensitive toward vasopressin by pharmacologic blockade of the renal P2Y12 receptors.

Keywords: lithium polyuria, nephrogenic diabetes insipidus, thiazide diuretics, antiprostaglandin compounds, desmopressin, amiloride, pharmacologic blockade of renal P2Y12 receptor

Bevezetés

A lítium által okozott polyuriában (1–4) a PGE-2 fokozott termelését észlelték, ami a medullaris gyűjtőcsatorna vazopresszin iránti rezisztenciáját okozza. Ennek kivitelezésében a vese P2Y12-receptorainak döntő szerepét állapították meg (4). Összefoglalónk célja a vese-P2Y12-receptorok működésének megvilágítása.

Korábbi tanulmányaink

Familiális Bartter-szindrómában szenvedő betegünk esetében (5) indometacin hatására a proszttaglandin-E2 (PGE-2) kiválasztása 138,3 ng/24 h-ról 55 ng/24 h-ra csökkent, míg a vérben a PGE-1 szintje 38,9 pg/ml-ről 23 pg/ml-re esett (normálérték: 5,5±0,8 pg/ml).

Indometacin- és dezmozopresszinkezelés hatásai a vizeletozmozmolitásra láthatók a Bartter-szindrómás betegben és az egészséges kontrollegyenekben az 5. irodalmi hivatkozásból átvett grafikus összefoglalásban (1. ábra).

A vizeletozmozmolitás a kezeletlen polyuriás Bartter-szindrómás betegben (5) természetesen alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrollegyenekben. Az indometacin jelentősen emelte a vizelet ozmolalitását, különösen dezmozopresszin (DDAVP) egyidejű

alkalmazása alatt. A vizeletozmozmolitás legmagasabb értéke jóval 1200 mOsm/kg fölött volt a Bartter-szindrómás betegben indometacin és dezmozopresszin kombinációjának alkalmazásakor, noha gyógyszeres befolyásolás nélkül egészséges egyénekben átlagosan 800 mOsm/kg-nak jelöljük meg a koncentrációképeség normális felső határát.

További tanulmányaink indometacinnal és dezmozopresszinnel

Egy másik, lítium okozta permanens nephrogen diabetes insipidus esetünkben (6–8) a dezmozopresszin (DDAVP) csökkentette a szabadvíz-kiválasztást ($\text{CH}_2\text{O} \times 100/\text{GFR}$) és növelte a vizelet ozmolalitást (2. ábra). Az indometacin egymagában alig okozott változást, míg a dezmozopresszinhez képest tovább csökkentette a szabadvíz-kiválasztást ($\text{CH}_2\text{O} \times 100/\text{GFR}$) és növelte a vizeletozmozmolitást (8).

Újabb kutatások

Peti-Peterdi és Zhang munkatársaikkal megállapították (9), hogy a lítium által okozott polyuria a medullaris gyűjtőcsatorna arginin-vazopresszin iránti rezisztenciájának következménye, amit a PGE2 fokozott termelése idéz elő. Ezzel szemben

Levelezési cím:

†Dr. Radó János,
1065 Budapest, Hajós utca 25.
E-mail: janosrado@t-online.hu

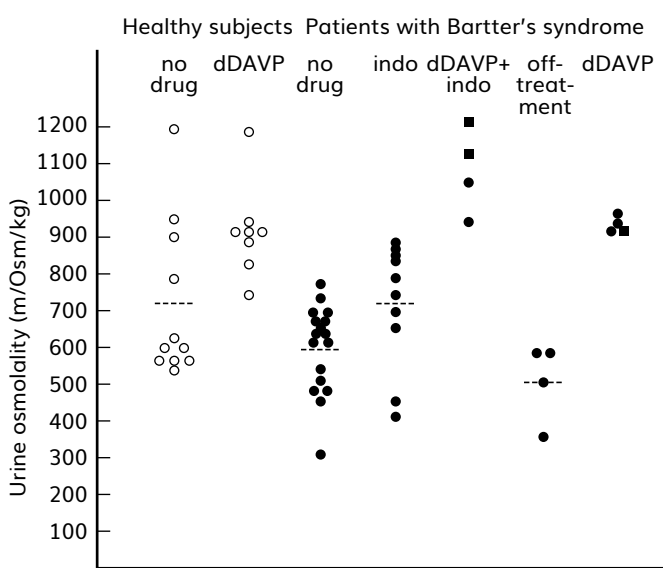
DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.032>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(6):254-6.

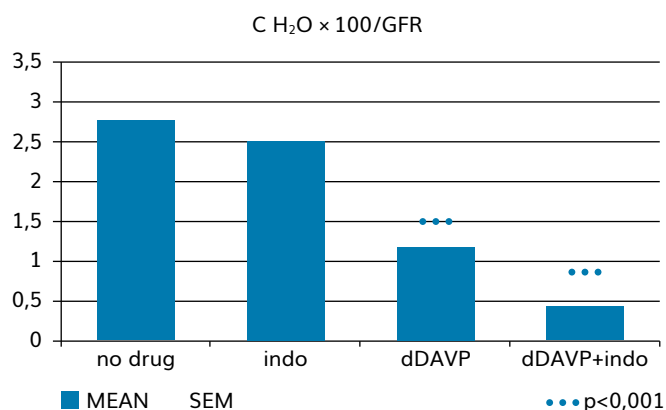
a prosztaglandinok megkevesedése a vese velőállományában gátolja a lítiumpolyuriát. Ez következik be a vese P2Y12-receptorainak genetikus deléciója után (10, 11).

A kialakult ADH-rezisztencia, a lítium által okozott polyuria hátterében a lítium okozta fokozott ciklooxygenáz-2-expresszió áll, amely fokozhatja a medullaris interstitialis sejtek által a vizeletben történő prosztaglandin-E2 (PGE2) kiválasztását. Ezek a prosztaglandinok aztán a fő sejtekre hatva az AQP2 vízcsatornák lizoszomális degradációját és a vizeletkoncentráció képesség csökkenését, lítiumpolyuriát idézik elő.

1. ábra. Indometacin- és dezmpresszinkezelés hatásai a vizeletozmolalitásra egészséges kontrollegyenekben és Bartter-szindrómás betegekben



2. ábra. Lítium okozta permanens nephrogen diabetes insipidusos eset



A vese P2Y12-receptorai

Ezeknek a gyűjtőcsatornában elhelyezkedő receptoroknak nagy szerepük van a vízanyagcsere szabályozásában egészséges állapotban és megbetegedésekben (9). Csökkentik a sejtekben a cAMP, vagyis az arginin-vazopresszin modulátorának szintjét, ezáltal elősegítik a lítiumpolyuria fellépését.

A vese P2Y12-receptorainak kiütése után tanulmányozva a vízanyagcserét egérben (10, 11), fokozott arginin-vazopresszin érzékenységet találtak, és lítiumra nemcsak a vízkiválasztás fokozódása volt enyhébb, hanem a nátrium és kálium kiválasztása is. Ez a natriuresis és a kaluresis transzportproteinjeinek „downregulációja” miatt következett be a gyűjtőcsatornában. A hosszabb időtartamban, öt hónapon át tanulmányozott egerekben azt találták, hogy a lítium által okozott gyűjtőcsatorna-proliferáció sokkal enyhébb volt a vese P2Y12-receptorainak „kiütése” után, mint azokban, amelyekben a P2Y12-receptorok érintetlenül működtek (12). Elmaradt a diuresis, natriuresis és kaliuresis progresszív fokozódása is. A „kiütés” megvédte tehát az egereket a gyűjtőcsatornában bekövetkező strukturális és funkcionális változásoktól a lítium által okozott nephrogen diabetes insipidusban. Arra a következtetésre jutottak, hogy a lítium által okozott nephrogen diabetes insipidus gyógymódja a vazopresszinérzékenység fokozása a vesetubulusokban a P2Y12-receptorok működésének csökkentése által (13, 14). Emberi vonatkozásban ez a P2Y12-receptorok farmakológiai blokádjával lenne megvalósítható (15).

P2Y12-receptorok farmakológiai blokádjá

A klopidozról (a vese-P2Y12-receptorok irreverzibilis gátlószere) nem javítja a Brattleboro patkányok diabetes insipidusát, mivel ezeknek az állatoknak hiányzik az arginin-vazopresszinjük. Egész más a helyzet az úgynevezett Sprague-Dawley patkányokban, ahol klopidozról emelkedik a vizeletozmolalitás és a vizeletben ürített akvaporin mennyisége, ami egyértelműen vazopresszinhatásra utal. Ezek után nem meglepő, hogy klopidozról a lítiumpolyuria is enyhül. Csökken a szabadvíz-kiválasztás, növekedik a vizeletkoncentráció és az akvaporinok mennyisége.

A klopidozról (13) fokozza a vese velőállományában az akvaporin-2, Na-K-Cl2 kotranszporter és az epithelialis nátriumcsatorna (ENaC) mennyiségét, vagyis a vazopresszinhatást. A klopidozról lítiummal együtt adva megelőzi az akvaporin-2, a Na-K-Cl2 kotranszporter és (részben) az epithelialis nátriumcsatorna (ENaC) „downregulációját”, így a vazopresszinhatás fokozásával kivédi lítium után a polyuriát. Praszugról alkalmazása ugyancsak kivédte lítium után a polydipsiát és polyuriát patkányokban (14). A klopidozról és a praszugról a kardiológiai klinikai orvostudományban kiterjedten használt tienopiridincsoportba tartozó vérlemezke-ellenes gyógyszerek, amelyek ADP-antagonisták és a vese P2Y12-receptoraira is hatnak. Van egy reverzibilis P2Y12-receptor-antagonista (PSB_0739), amely a patkány belső medullaris gyűjtőcsatorna fősejt-tenyészetében fokozta a dezmpresszin által kiváltott akvaporin- és CAMP-termelést. Mivel a P2Y12-receptorok farmakológiai blokádjá emberben (legalábbis elméletileg) tartalmazhatná a klopidozról és a praszugról kombinációját dezmpresszinnel, a gyógyszerkombinációk létrehozatalához érdemes emlékeztetni, hogy a dezmpresszint a véralvadás fokozására is használják, míg a klopidozról és praszugról a véralvadás gátlására (2).

Konklúzió

A vese-P2Y12-receptor farmakológiai blokádjá a klopidozról és a praszugról alkalmazásával patkányokban kivédte a lítium által

okozott nephrogen diabetes insipidust a vazopresszin hatásának potenciálásával (13, 14).

A vese-P2Y₁₂-receptor farmakológiai blokádja – legalábbis elméletileg – kombinálható a tiazidvegyületek, amilorid, nem szteroid gyulladáscsökkentők (indometacin, piroxicam) mellett a nagy adagokban adott desmopresszinnel a jövőben a lítium által okozott nephrogen diabetes insipidus kezelésében.

Irodalom

1. Ban TA. Lithium in Psychiatry in Historical Perspective. INHN Publisher. Cordoba, 2021.
2. Radó J. A polyuria kivédése lítiumkezelés alatt. Újabb kutatások és történelem. *Hypertonia és Nephrologia* 2021;25(1):15-9. <https://doi.org/10.33668/hn.25.003>
3. Radó J. Desmopresszinnel csökkenthető a polyuria a lítium által okozott nephrogen diabetes insipidusban. Rövid irodalmi áttekintés. *Hypertonia és Nephrologia* 2023;27(3):134-6. <https://doi.org/10.33668/hn.27.019>
4. Kishore BK, Carlson NG, Ecelbarger CM, Kohan DE, Müller CE, Nelson RD, Peti-Peterdi J, Zhang Y. Targeting Renal Purinergic Signalling for the Treatment of Lithium-induced Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Acta Physiol (Oxf)* 2015;214(2):176-88. <https://doi.org/10.1111/apha.12507>
5. Radó JP, Simatupang T, Boer P, Dorhout Mees EJ. Pharmacologic studies in Bartter's syndrome: effect of DDAVP and indomethacin on renal concentrating operation. Part II. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978;16(1):22-6.
6. Radó JP, Zdravkova S. Lithium-induced chronic water-metabolism disorder (nephrogenic diabetes insipidus)]. *Orv Hetil* 1991;132:1987-90.
7. Radó JP, Zdravkova S. Effect of Indomethacin and Calcitonin During Administration of 1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin (desmopressin) on Free Water Clearance in Nephrogenic Diabetes Insipidus (NDI). XIIth International Congress of Nephrology. June 13–18, 1993 Jerusalem, Israel.
8. Radó J. Final comment. (Use of modern antidiuretic agents in the treatment of permanent lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus [Barry Blackwell: The lithium controversy. A historical autopsy]). *International network for the history of neuropsychopharmacology inhn.org.collated*. January 25, 2018.
9. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Müller CE, Carlson NG, Baqi Y, Strasburg DL, Heiney KM, Villanueva K, Kohan DE, Kishore BK. P2Y₁₂ Receptor Localizes in the Renal Collecting Duct and Its Blockade Augments Arginine Vasopressin Action and Alleviates Nephrogenic Diabetes Insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(12):2978-87. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010118>
10. Zhang Y, Pop I, Carlson NG, Kishore BK. Genetic deletion of the P2Y₁₂ receptor offers significant resistance to development of lithium-induced polyuria accompanied by alterations in PGE₂ signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302: F70-F77. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00444.2011>
11. Zhang Y, Li L, Kohan DE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Attenuation of lithium-induced natriuresis and kaliuresis in P2Y₁₂ receptor knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(3):F407-16. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00464.2012>
12. Zhang Y, Riquier-Brison A, Liu T, Huang Y, Carlson NG, Peti-Peterdi J, Kishore BK. Genetic Deletion of P2Y₁₂ Receptor Offers Long-Term (5 Months) Protection Against Lithium-Induced Polyuria, Natriuresis, Kaliuresis, and Collecting Duct Remodeling and Cell Proliferation. *Front Physiol* 2018;9:1765. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01765>
13. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Heiney KM, Riquier-Brison A, Carlson NG, Müller CE, Ecelbarger CM, et al. Clopidogrel attenuates lithium-induced alterations in renal water and sodium channels/transporters in mice. *Purinergic Signal* 2015;11(4):507-18. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9469-0>
14. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Brandes A, Riquier-Brison A, Carlson NG, Müller CE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Prasugrel suppresses development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in mice. *Purinergic Signal* 2017;13(2):239-48. <https://doi.org/10.1007/s11302-017-9555-6>
15. Zhang Y, Hansson KM, Liu T, Kishore B. Genetic Deletion of ADP-activated P2Y₁₂ Receptor Ameliorates Lithium-induced Nephrogenic Diabetes Insipidus in Mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2019;225(2):e13191. <https://doi.org/10.1111/apha.13191>