

**Graduação em medicina**  
**DIABETES INSIPIDUS NEFROGÊNICO – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Carlyle Junior Cabral Brizuela  
[carlylejrc@gmail.com](mailto:carlylejrc@gmail.com)  
Karen Ferreira Fernandes Braz  
[kaarenbraz@gmail.com](mailto:kaarenbraz@gmail.com)  
Beatriz Essefelder Twerdochild

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** O diabetes é uma síndrome metabólica de origem múltipla. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 13 milhões de brasileiros sofrem desse distúrbio e o número de casos aumentou em 61,8% entre os anos de 2008 e 2018. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) estipulou que, até 2045, haverá um aumento de 62% de casos na América Latina, alcançando a marca de 42 milhões de pessoas acometidas pela patologia. O diabetes insípido nefrogênico (NDI) é uma das variantes dessa síndrome metabólica tão relevante para a saúde mundial. Dessa maneira, o objetivo do trabalho é caracterizar a diabetes insipidus nefrogênica.

**PERCURSO TEÓRICO:** foi realizado o levantamento teórico bibliográfico na base de dados PubMed. Os 7 artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2006 e 2017, sendo eles sobre o diabetes insipidus nefrogênico e sobre patologias no receptor de vasopressina 2, para que possamos reconhecer as características da NDI de herança recessiva ligada ao X e de herança autossômica, que levam às alterações nos transportadores, além de possíveis formas de tratamentos desses distúrbios. Dessa forma, O NDI caracteriza-se por concentrações elevadas do hormônio arginina vasopressina (AVP) no sangue e/ou pela resistência renal ao efeito antidiurético da AVP, tendo em vista que mesmo com níveis adequados de vasopressina, o organismo é incapaz de produzir urina concentrada. Poliúria (micção excessiva) e polidipsia (sede excessiva), são sintomas comuns do NDI. Nessa perspectiva, o diabetes insípido nefrogênico é um distúrbio hereditário raro, no qual cerca de 90% dos casos dessa enfermidade são heranças recessivas ligadas ao cromossomo X. Nesses casos, normalmente, ocorrem mutações no gene do receptor vasopressina arginina 2 (AVPR2) que codifica o receptor V2 do hormônio antidiurético. Os homens afetados costumam ser sintomáticos no período neonatal, com pouco ganho de peso, desidratação e hipernatremia (caracterizada por déficit de água corporal, causando, a partir disso, agitação, sede e fadiga), mas também podem ocorrer fenótipos mais leves. Mulheres portadoras da mutação podem ser assintomáticas, entretanto, às vezes, ocorrem casos de poliúria grave por causa da inativação do gene codificador do receptor V2, o qual está localizado no cromossomo X. A clonagem do gene humano AVPR2 foi realizada em 1992 e a partir disso, foi possível por meio do DNA complementar do receptor (cDNA) que é sintetizado a partir de um molde de RNAm maduro, compreender a disposição estrutural normal e sem alterações de receptores V2 humanos. Os primeiros estudos sobre a identificação, em uma base molecular, de anormalidades do gene AVPR2 humano em pacientes com diabetes insípido nefrogênico congênito foram publicados em 1992. Desde a primeira publicação sobre o tema até os dias de hoje, mais de 200 mutações de AVPR2 foram relatadas, alguns dos quais são recorrentes. Entre essas mutações, é notável que em cerca de 90% dos casos, o NDI é transmitido

como um traço recessivo ligado ao X (MIM # 304800), causada por mutações no gene do receptor AVPR2 localizado no cromossomo X no locus Xq28. As Mutações AVPR2 foram classificadas em cinco grupos distintos de acordo com a análise da sequência e localização subcelular. Mutações de classe I interferem com a transcrição adequada, processamento de mRNA e tradução, levando a proteínas truncadas, que frequentemente são degradadas rapidamente. Mutações de classe II, as mais comuns, são inserção/deleção ou missense (na qual uma alteração de nucleotídeo resulta em um códon distinto e dessa forma, codifica um aminoácido diferente) produzindo proteínas mal dobradas e retidas no retículo endoplasmático (ER) que, pela maquinaria de controle de qualidade do ER, são direcionados para a degradação do proteossoma. Mutações de classe III resultam em receptores expressos pela membrana plasmática com afinidade reduzida para a proteína Gs estimuladora, levando à pouca ativação da via de fosforilação, promovendo Exocitose de AQP2. Mutantes de classe IV têm baixa afinidade para vasopressina. As mutações de classe V são desviadas para diferentes organelas subcelulares como vesículas endocíticas positivas para arrestinas. Uma minoria dos casos do NDI, apresenta um quadro autossômico recessivo ou traço dominante, resultado de alterações no gene AQP2. Esse gene tem influência direta na permeabilidade das aquaporinas, na medida que a vasopressina pode alterar a abundância de RNAm para a tradução AQP2, mudando o número dessas proteínas e alterando a permeabilidade à água no ducto coletor. A maior parte dessas alterações é recessiva, e foram identificadas mutações em todo o gene, que foram resultadas de proteínas mal sintetizadas no retículo endoplasmático, em contraste com as mutações dominantes que estão relacionadas até o momento com a região que codifica o terminal carboxila de AQP2, que formam heterotetrâmeros, ressaltando que pacientes homozigotos apresentam sintomas menos graves que os heterozigóticos ou mutações recessivas. **CONCLUSÃO:** Assim, pode-se perceber que a diabetes insipidus nefrogênica está presente de forma visível e a genética tem um papel significativo no estado dessa doença, podendo ser uma herança autossômica ou ligada ao X, sendo a segunda mais comum pela incidência mundial em comparação com a primeira. Ressaltando que essa herança ligada ao X é recessiva e por isso tem uma distribuição entre os gêneros diferente, e cada transferência de gene pode ser distinta, visto que a mutação pode ocorrer de várias formas e ela pode ser transmitida de outras várias maneiras e no caso da herança autossômica, a DMI pode ser recessiva e dominante, sendo que no segundo caso não há tantos estudos a respeito. Portanto, identifica-se que essas alterações genéticas vão gerar uma deficiência na vasopressina e por fim os canais de aquaporina não agem corretamente.

**PALAVRAS- CHAVE:** Diabetes Insipidus Nefrogênico, Aquaporina, Receptor de vasopressina arginina 2 (AVPR2)

## **REFERÊNCIAS:**

- 1- MILANO, S; CARMOSINO, M; GERBINO, A; SVELTO, M; PROCINO, G. "Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment. An Update." **International journal of molecular sciences vol. 18,11 2385.** 10 Nov. 2017
- 2- LIN, S.T; MA, C.C; KUO, K.T; et al. Transcription Factor Elf3 Modulates Vasopressin-Induced Aquaporin-2 Gene Expression in Kidney Collecting Duct Cells. **Frontiers in Physiology, v. 10,** 2019.

3- JUNG, H. J; KWON, T.H. New insights into the transcriptional regulation of aquaporin-2 and the treatment of X-linked hereditary nephrogenic diabetes insipidus. **Kidney Research and Clinical Practice**, v. 38, n. 2, p. 145–158, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6577206/>>. Acesso em: 27 Sep. 2021.