

НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РАННЕ НЕ ОПИСАННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ AVPR2



© Ю.А. Алейникова*, М.С. Берлович, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, М.С. Панкратова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Несахарный диабет (НД) — это орфанное заболевание, клинически проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи. Нефрогенный НД (ННД) характеризуется резистентностью к действию антидиуретического гормона (АДГ). Наследственный ННД в 90% случаев связан с мутацией в гене рецептора вазопрессина, который экспрессируется в почках на собирательных трубчатках (AVPR2); реже встречается дефект гена аквапорина 2 (AQP2). В данном клиническом случае представлена новая мутация в гене AVPR2 (гемизиготная мутация с.587T>C, p.Phe196Ser), ранее не описанная в литературе, выявленная у 29-летнего мужчины. Пациент отмечает выраженную жажду и полиурию с раннего детского возраста. Диагноз нефрогенного несахарного диабета (ННД) был подтвержден в возрасте трех лет на фоне выраженного синдрома полиурии-полидипсии и проведенной пробы с сухоедением. По результатам пробы с десмопрессинем прироста осмоляльности мочи выявлено не было. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга не подтвердили структурных аномалий. Генетический анализ, проведенный в 29 лет, выявил редкую мутацию, приводящую к замене аминокислоты фенилаланин (Phe) на серин (Ser) в положении 196 молекулы белка-рецептора (p.Phe196Ser). Пациенту был рекомендован прием тиазидного диуретика совместно с препаратами калия, что привело к снижению жажды и уменьшению объема выделяемой мочи. Однако спустя 2 недели лечения развилась симптоматическая гипокалиемия, что заставило прекратить прием гидрохлоротиазида, после чего уровень калия стабилизировался, но симптомы ННД вернулись. Терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) не привела к значимому клиническому эффекту. Было принято решение возобновить прием гидрохлоротиазида в более низкой дозе в сочетании с препаратами калия и калийсберегающим диуретиком. Наблюдение за пациентом продолжается. Данный клинический случай подчеркивает важность междисциплинарного подхода к дифференциальной диагностике и лечению НД с целью предотвращения осложнений и улучшения качества жизни пациентов с синдромом полидипсии-полиурии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нефрогенный несахарный диабет; полидипсия; полиурия; вазопрессин; мутация; AVPR2.

NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS ASSOCIATED WITH A NEW MUTATION IN THE AVPR2 GENE

© Yulia A. Aleynikova*, Mariia S. Berlovich, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Maria S. Pankratova

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Diabetes insipidus (DI) is an orphan disease clinically characterized by profound thirst and the excretion of large volumes of dilute urine. Nephrogenic diabetes insipidus (NDI) is characterized by resistance to the action of antidiuretic hormone (ADH). Hereditary NDI is associated with mutations in the vasopressin receptor gene, AVPR2, in 90% of cases; less frequently, defects in the aquaporin-2 gene (AQP2) are observed. This clinical case presents a novel mutation in the AVPR2 gene (hemizygous mutation c.587T>C, p.Phe196Ser), which has not been previously documented in the literature, identified in a 29-year-old male. The patient reports significant thirst and polyuria since early childhood. The diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus (NDI) was confirmed at three years of age against a backdrop of severe polyuria-polydipsia syndrome, aided by a water deprivation test. No increase in urine osmolality was observed following the administration of desmopressin. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain did not reveal any structural anomalies. Genetic analysis conducted at the age of 29 identified a rare mutation resulting in the substitution of phenylalanine (Phe) with serine (Ser) at position 196 of the receptor protein (p.Phe196Ser). The patient was advised to take a thiazide diuretic alongside potassium supplements, which led to a reduction in thirst and a decrease in urine output. However, after two weeks of treatment, symptomatic hypokalemia developed, necessitating the discontinuation of hydrochlorothiazide. Following this cessation, potassium levels stabilized, but NDI symptoms recurred. Therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) did not yield significant clinical effects. A decision was made to resume hydrochlorothiazide at a lower dose, in combination with potassium supplements and a potassium-sparing diuretic. The patient is under ongoing observation. This clinical case emphasizes the importance of an interdisciplinary approach in the differential diagnosis and treatment of diabetes insipidus, aimed at preventing complications and improving the quality of life for patients with polydipsia-polyuria syndrome.

KEYWORDS: nephrogenic diabetes insipidus; polydipsia; polyuria; vasopressins; mutation; AVPR2.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несахарный диабет (НД) — это орфанное заболевание, клинически проявляющееся выраженной жаждой (полидипсией) и экскрецией большого количества разведенной мочи (полиурией) [1]. Симптомы обусловлены нарушением синтеза антидиуретического гормона (АДГ) либо снижением его действия в почечных канальцах, что приводит к потере жидкости с мочой, электролитным нарушениям и компенсаторной полидипсии [2]. Центральный НД (ЦНД) характеризуется дефицитом АДГ, нефрогенный НД (ННД) — резистентностью к АДГ. Обе формы НД подразделяются на врожденные, связанные с мутациями в генах, и приобретенные. Говоря о синдроме полидипсии-полиурии, необходимо помнить о таких редких формах НД, как гестагенный, ятрогенный и функциональный, своевременно проводить дифференциальную диагностику типов НД, отличая их также от первичной полидипсии [3].

Генетически обусловленный ЦНД ассоциирован с мутацией в гене *AVP*, также заболевание встречается при DIDMOAD синдроме (Синдроме Вольфрама). Наследственный ННД в 90% случаев связан с мутацией в гене рецептора вазопрессина, который экспрессируется в почках на собирательных трубках (*AVPR2*), реже встречается дефект гена аквапорина 2 (*AQP2*) [4]. Приобретенные формы ЦНД связаны с патологией срединных структур мозга, в частности — нейрогипофиза, могут быть как следствием аномалий развития, так и повреждений головного мозга различного генеза [5]. Вторичный ННД может быть следствием различных заболеваний, в частности сахарного диабета, метаболических нарушений: гиперкальциемии и гипокалиемии, патологии почек, в том числе связанной с обструкцией мочевыводящих путей, лечением препаратами лития, некоторыми группами антибиотиков, противогрибковыми и противоопухолевыми средствами [6].

При развитии НД любого генеза наблюдается выделение большого количества разбавленной мочи плотностью менее 1005 г/л и осмоляльностью менее 300 мОсм/кг, что приводит к дефициту внутриклеточной и внутрисосудистой жидкости, гиперосмоляльности плазмы, происходит активация осморецепторов гипоталамуса и возникновение жажды. Клиническая картина НД зависит от степени обезвоживания и компенсации почечных потерь воды достаточным потреблением жидкости. При отсутствии своевременного восполнения потерь воды и адекватного лечения развиваются осложнения в виде тяжелой дегидратации и гипернатриемии [7].

Важнейшим аспектом лечения пациента с синдромом полидипсии-полиурии является своевременная дифференциальная диагностика, так как прогноз заболевания во многом зависит от его этиологии. Ввиду полиэтиологичности синдрома в первую очередь необходимо подтвердить наличие гипотонической полиурии, в дальнейшем исключить наиболее распространенные причины ННД, такие как сахарный диабет, почечная недостаточность, гиперкальциемия, гиперкалиемия и гиперкальциурия. Одномоментная оценка осмоляльности мочи и крови, а также уровня натрия в крови, безусловно, должна быть проведена, однако, учитывая, что пациент потребляет большое количество воды, при низких

показателях осмоляльности мочи мы вряд ли получим данные, свидетельствующие о гиперосмоляльности плазмы и гипернатриемии. В этом случае целесообразно проведение теста водной депривации с целью исключения первичной полидипсии и подтверждения НД. Следующим шагом, согласно клиническим рекомендациям, является проведение теста с десмопрессинном для дифференциальной диагностики между ЦНД и ННД [8].

Первичный ННД чаще дебютирует в раннем детском возрасте, угрожая задержкой физического, нервно-психического развития и когнитивных функций вследствие постоянной дегидратации и тяжелых метаболических нарушений [9]. Вторичный ННД диагностируется чаще у взрослых на фоне заболеваний, нарушающих концентрационную функцию почек, однако описаны случаи врожденных аномалий мочевыделительной системы, приводящие к нарушению уродинамики, когда клиническая симптоматика сходна с первичным НД [10].

Описанный нами клинический случай демонстрирует отсутствие своевременной терапии ННД при ранней диагностике заболевания.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент К., 29 лет, самостоятельно обратился в 2024 г. в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на интенсивную жажду, полиурию до 15 литров в сутки, никтурию. Со слов пациента, диагноз «НД» установлен в возрасте 3 лет на фоне выраженного синдрома полиурии-полидипсии и проведенной пробы с сухоедением. В последующем инициирована терапия десмопрессинном без значимого клинического эффекта.

Ежегодно с 2014 по 2016 гг. пациент находился на стационарном обследовании по месту жительства с жалобами на сохраняющиеся полиурию, полидипсию, а также постоянное чувство холода в области верхних и нижних конечностей, посинение носогубного треугольника. Неоднократно проводилась МРТ головного мозга (ГМ) — данных за нарушение центральных структур ГМ получено не было. Согласно выписному эпикризу пациент получал в течение одной недели десмопрессин интраназально без клинического эффекта, выписан с диагнозом: «Гипоталамический синдром, несахарный диабет, тяжелое течение, нефрогенная форма, стадия декомпенсации. Резистентность к лечению (минирина, гипотиазид)». Со слов пациента, лечение гипотиазидом не получал.

В августе 2024 г. амбулаторно в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», учитывая данные анамнеза и резистентность к терапии десмопрессинном, поставлен диагноз «ННД» и рекомендован прием гидрохлоротиазида в дозе 25 мг утром и вечером совместно с препаратами калия (панангин по 2 таб. 2 раза в сутки) под контролем диуреза и электролитов 1 раз в 2–4 недели. Через 2 недели пациент отметил снижение чувства жажды, объем выделяемой жидкости сократился с 15 до 8 литров. При оценке электролитов крови выявлено снижение уровня калия с 4,37 до 3,07 ммоль/л. В связи с возникшим чувством дискомфорта, «покалывания» за грудиной, гипокалиемией, самостоятельно отменил прием препаратов, после чего уровень калия в крови повысился до 3,97 ммоль/л, исчезли неприятные ощущения за грудиной.

В ноябре 2024 г. на фоне декомпенсации ННД, ввиду отсутствия лечения, пациент госпитализирован в отделение нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. По результатам лабораторного исследования: осмоляльность мочи — 62 мОсм/кг, натрий — 144,5 ммоль/л (135,00–145,00), калий — 4,2 ммоль/л (3,50–5,10), относительная плотность разовой порции мочи — 1,003 г/л (1,018–1,030). Функция почек сохранена, СКФ по CKD-EPI — 82 мл/мин/1,73 м². Для исключения центрального генеза НД в отделении проведена проба с десмопрессином, по результатам которой прироста осмоляльности мочи выявлено не было. При генетическом исследовании обнаружена мутация в гене AVPR2 (гемизиготная мутация с.587T>C p.Phe196Ser), ранее не описанная в литературе, что позволило верифицировать диагноз: «ННД».

Учитывая развитие гипокалиемии на фоне терапии тиазидными диуретиками, несмотря на прием препаратов калия, в стационаре инициирована терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). На фоне приема ибупрофена в дозе 400 мг/сут значимого клинического эффекта получено не было. Принято решение возобновить терапию гидрохлортиазидом в уменьшенной вдвое суточной дозе — 25 мг совместно с препаратами калия (калия и магния аспарагинат). Также к терапии добавлен калийсберегающий диуретик (амилорид) в дозе 5 мг/сут. Рекомендовано наблюдение в динамике с контролем суточного диуреза, электролитов, креатинина с расчетом СКФ. При развитии гипокалиемии, несмотря на прием калия и магния аспарагината, рекомендовано решение вопроса о замене препарата на калия хлорид. Наблюдение за пациентом продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденная форма ННД обусловлена мутацией в генах AVPR2, AQP2, SLC14A1 или SLC14A2 [11, 12]. Представленный клинический случай демонстрирует развитие заболевания вследствие мутации в гене AVPR2, в основе которой лежит нечувствительность V2-рецепторов (V2R) к АДГ. У здорового человека взаимодействие АДГ с V2R на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек активирует цАМФ и протеинкиназу А, что приводит к встраиванию белков водных каналов AQP-2 в апикальную мембрану клеток и повышению проницаемости этой мембраны для воды. У пациентов с мутациями в гене AVPR2, картированными на длинном плече X-хромосомы в регионе 28 (Xq 28) и кодирующими V2R, развиваются проявления ННД [11, 12, 13]. Стоит отметить, что данный вид генетической патологии встречается в 90% случаев и чаще у мужчин, поскольку характерно X-сцепленное рецессивное наследование [11, 12]. У женщин с гетерозиготными мутациями может наблюдаться легкое течение ННД в зависимости от наличия различной активации мутированного гена [14].

При исследовании биоматериала пациента К., при секвенировании гена AVPR2, выявлена гемизиготная транзигция, замена цитозина на тимин, в экзоне 2 в положении 587 (с.587T>C), что привело к замене аминокислоты фенилаланин (Phe) на серин (Ser) в положении 196 молекулы белка-рецептора (p.Phe196Ser). Данная мутация ранее не описана в медицинской литературе, характе-

ризуется яркой клинической картиной. В настоящее время существует не менее 250 различных мутаций генов AVPR2 [15]. Наиболее распространенными являются миссенс-мутации, нонсенс-мутации и делеции [16]. У пациента К. нонсенс-мутация (NM_000054.7) стала причиной замены одного пиримидинового основания на другое, произошло изменение кодирующей последовательности ДНК, что привело к образованию стоп-кодона.

Учитывая генетическую природу заболевания, специфических методов профилактики не существует. В настоящее время применяется симптоматическое лечение, направленное на клинические проявления, связанные с нарушением концентрации мочи: адекватный питьевой режим, диета с низким содержанием натрия, применение гидрохлортиазида, препаратов калия, нестероидных противовоспалительных средств [17]. Гидрохлортиазид оказывает свое действие путем ингибирования реабсорбции натрия в дистальных канальцах через блокирование котранспортера Na и Cl, что приводит к гиповолемии и реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах. Также описано, что гидрохлортиазид может индуцировать регуляцию AQP2 через АДГ-независимый механизм [18].

У пациента К. с генетически подтвержденным диагнозом «ННД» наблюдался положительный эффект на фоне приема гидрохлортиазида в виде уменьшения жажды и объема выделенной жидкости. Однако развитие гипокалиемии, несмотря на прием препаратов калия, требует рассмотреть иные пути лечения, например, добавление к терапии калийсберегающего диуретика. Динамическое наблюдение продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НД является редким заболеванием с социальной значимостью. Своевременная правильная диагностика позволяет не только избежать тяжелых осложнений и начать адекватное лечение, но и значительно улучшить качество жизни пациента. Поэтому целями лечения НД являются нормализация жажды, коррекция полиурии, нормализация сна и образа жизни. Настороженность врачей первичного звена при наличии синдрома полидипсии-полиурии, грамотная маршрутизация пациента и междисциплинарный подход крайне актуальны в диагностике и лечении пациентов с НД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Алейникова Ю.А. — вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Берлович М.С. — вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Пигарова Е.А. — интерпретация результатов и внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Дзеранова Л.К. — интерпретация результатов и внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Панкратова М.С. — получение данных и внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили

согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1981>
- Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, et al. Changing the Name of Diabetes Insipidus: A Position Statement of the Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac547>
- Prentice M. Time for change: Renaming Diabetes Insipidus to improve patient safety. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13578>
- Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(10):576-588. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.89>
- Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med*. 2021;290(1):73-87. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13261>
- Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет / Эндокринология: национальное руководство под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — С. 673–677. [Dzeranova LK, Pigarova EA. Nesakharnyy diabet. In: Endocrinology: National guidelines. Ed. by Dedov I, Mel'nichenko G. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 673–677. (In Russ.)]
- Bockenhauer D, van't Hoff W, Dattani M, et al. Secondary Nephrogenic Diabetes Insipidus as a Complication of Inherited Renal Diseases. *Nephron Physiol*. 2010;116(4):p23-p29. doi: <https://doi.org/10.1159/000320117>
- Trepiccion F, Christensen BM. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: New clinical and experimental findings. *J Nephrol*. 2010;23(16):43-48
- Stavroulopoulos A, Nakopoulou L, Xydakis AM, et al. Interstitial nephritis and nephrogenic diabetes insipidus in a patient treated with pemetrexed. *Ren Fail*. 2010;32(8):1000-1004. doi: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.501930>
- Пигарова Е.А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // Доктор.Ру. — 2009. — Т.6. — №2. — С.24-29 [Pigarova E.A. Diabetes Insipidus: Epidemiology, Clinical Symptoms, Treatment Approaches // Doctor.Ru. — 2009. — Vol. 6. — No. 2. — P. 24-29. (In Russ.)]
- OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ, 2015. Mode of access: <http://www.omim.org/>
- Bockenhauer D. Diabetes Insipidus. In: Denis F. Geary, Franz Schaefer, editors. The Kidney: Comprehensive Pediatric Nephrology: MOSBY, 2008;489-498
- Савенкова Н.Д., Семенова О.А., Степанова А.А. Врожденный нефрогенный несахарный диабет у детей и подростков. Новая стратегия терапии. // Нефрология. — 2017. — Т.21. — №3. — С.9-17 [Savenkova N.D., Semenova O.A., Stepanova A.A. Congenital nephrogenic diabetes insipidus in children and adolescents. The new strategy of therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):9-17. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-9-17>
- Клепалова В.В., Пушкарева О.С., Изюрова Н.В., и др. Семейная форма нефрогенного X-сцепленного несахарного диабета. // Проблемы Эндокринологии. — 2022. — Т.68. — №5. — С.87-90 [Klepalova V.V., Pushkareva O.S., Iziurova N.V., Aksenov A.V. Family form of nephrogenic X-linked diabetes insipidus. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):87-90. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/probl3098>
- Janchevska A, Tasic V, Gucev Z, et al. X-Linked Recessive Form of Nephrogenic Diabetes Insipidus in A 7-Year-Old Boy. *Balk J Med Genet*. 2014;17(2):81-85. doi: <https://doi.org/10.2478/bjmg-2014-0078>
- Spanakis E, Milord E, Gragnoli C. AVPR2 variants and mutations in nephrogenic diabetes insipidus: Review and missense mutation significance. *J Cell Physiol*. 2008. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.21552>
- Ma L, Wu D, Wang X, Yang Y. A Case of Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus Caused by Thr108Met Variant of Aquaporin 2. *Front Pediatr*. 2020;8:15
- Sinke AP, Kortenoeven ML, de Groot T, Baumgarten R, Devuyst O, Wetzels JF, Loffing J, Deen PM. Hydrochlorothiazide attenuates lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus independently of the sodium-chloride cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306:F525–F533

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Алейникова Юлия Александровна**, клинический ординатор [Yulia A. Aleynikova, MD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8061-3242>; e-mail: aleynikova.julia@ya.ru

Берлович Мария Сергеевна, клинический ординатор [Mariia S. Berlovich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5568-8748>; e-mail: berlovichmaria@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; ResearcherId: T-9424-2018; Scopus Author ID: 55655098500; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Панкратова Мария Станиславовна, к.м.н. [Maria S. Pankratova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3396-8678>; eLibrary SPIN: 3770-4452; e-mail: ms_pankratova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Алейникова Ю.А., Берлович М.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Панкратова М.С. Нефрогенный несахарный диабет, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене AVPR2 // Ожирение и метаболизм. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 134-137. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13220>

TO CITE THIS ARTICLE:

Aleynikova YA, Berlovich MS, Pigarova EA, Dzeranova LK, Pankratova MS. Nephrogenic diabetes insipidus associated with a new mutation in the AVPR2 gene. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):134-137. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13220>