

# Poliurija – uzrok ili posljedica - sistematičan dijagnostički algoritam u pedijatrijskoj populaciji

Matea Crnković Ćuk\*

*Poliurija je prekomjerno izlučivanje mokraće koja se u pedijatrijskoj populaciji definira kao proizvodnja mokraće više od 4 ml/kg/sat ili više od 2 l/m<sup>2</sup> tjelesne površine tijekom 24 sata*

*Cilj: Cilj ovog preglednog rada je predstaviti sustavni algoritam za etiološku obradu poliurije kod djece. Fokus je na brzom isključivanju sekundarnih metaboličkih uzroka i pravilnom trijažnom smještanju poliurije u jednu od kliničkih kategorija: sekundarni metabolički znak, poremećaj koncentriranja urina ili posljedica prekomjernog unosa tekućine.*

*Metode: Rad je zasnovan na sustavnoj analizi i sintezi relevantne medicinske literature, uključujući kliničke smjernice, udžbenike i znanstvene radove. Korištena je klinička i patofiziološka saznanja u pedijatriji radi uspostavljanja strukturiranog dijagnostičkog protokola. Naglasak je stavljen na trijažu: kvantifikaciju poliurije, procjenu volumnog statusa i interpretaciju inicijalne laboratorijske obrade (glukoza, elektroliti, kalcij, bubrežna funkcija). Za konačnu diferencijaciju primarnih poremećaja koristi se funkcionalno testiranje, odnosno test žeđanja.*

*Rezultati: Poliurija je često sekundarni znak osmotske diureze uzrokovane metaboličkim poremećajima kao što su hiperglikemija (šećerna bolest tip 1, DM1 prema lat. Diabetes mellitus 1), hiperkalcemija i hipokalemija. Ako se ti uzroci isključe, poliurija prelazi u domenu primarnih poremećaja koncentriranja urina, dominantno Dijabetes Insipidusa (DI) ili Primarne Polidipsije (PP). Definitivna dijagnoza DI (centralni naspram nefrogeni) postavlja se testom žeđanja i promjenom osmolalnosti urina na primjenu dezmopresina. Ključni diferencijalni nalazi uključuju hipernatremiju i visoku osmolalnost plazme kod DI te euvolemiju/blagu hiponatremiju kod PP.*

*Zaključak: Sistematičan, korak-po-korak pristup dijagnostici poliurije ključan je u pedijatriji. Prvo je nužno zbrinuti akutnu dehidraciju i hitno isključiti sekundarne metaboličke uzroke, dok je za konačnu etiološku dijagnozu DI ili PP neizostavan funkcionalni test žeđanja. Pravilna primjena dijagnostičkog algoritma osigurava ispravno dijagnostičko i terapijsko usmjerenje.*

**Ključne riječi:** POLIURIJA; POLIDIPSIIJA; DIJABETES INSIPIDUS; HIPERNATREMIJA; DIUREZA

\*Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Poliurija je definirana kao prekomjerno izlučivanje mokraće (grč. *poly* – *mного*, *previše* i *uria* – *mokrenje*) koja se u pedijatrijskoj populaciji definira kao proizvodnja mokraće više od 4 ml/kg/sat ili više od 2 l/m<sup>2</sup> tjelesne površine tijekom 24 sata (1). Kako prekomjerna proizvodnja mokraće dovodi do učestalog mokrenja, posljedično se često javljaju *polakiurija* (učestalo mokrenje) i *nokturija* (noćno buđenje radi mokrenja). Konkretno, kod dojenčadi i mlađe djece, poliurija se često manifestira kao učestalo mijenjanje izrazito natopljenih i teških pelena, a kod starije djece, kao iznenadni nastup noćne enureze (mokrenje u krevet). Iako navedene tegobe (učestalo mokrenje, nokturija, enureza) ne impliciraju nužno patološku poliuriju, njihova pojava dovodi do zabrinutosti roditelja i traženja medicinske pomoći (2).

Stoga je prvi i najvažniji korak kod postavljanja dijagnoze poliurije njezina objektivizacija, odnosno kvantifikacija količine mokraće tijekom 24 sata. Također je bitno razlikovati osnovne pojmove koji se koriste za opisivanje simptoma donjeg urinarnog trakta, a koji su navedeni u Tablici 1.

**Tablica 1.** Pojmovi koji se koriste za opisivanje simptoma donjeg urinarnog trakta

Pojam	Značenje
Polakiurija	Učestalo mokrenje
Polakisurija	Učestalo mokrenje malih volumena urina
Dizurija	Bolno mokrenje
Nokturija	Buđenje iz sna jednom ili više puta tijekom noći isključivo zbog potrebe za mokrenjem
Enureza	Nehotično ispuštanje mokraće u spavanju nakon dobi u kojoj se očekuje uspostavljanje kontrole sfinktera (obično nakon 5-6 godina)

## PRISTUP DJETETU S POLIURIJOM

Nakon što je poliurija kvantitativno potvrđena, dijagnostički proces prelazi u kliničku fazu. S obzirom na veću površinu tijela u odnosu na volumen, djeca imaju povećan rizik od brze dehidracije, naročito u stanjima ekstremne poliurije (poput dijabetesa insipidusa), gdje gubitak tekućine može dovesti do opasne hipernatremije i neuroloških komplikacija (3). Stoga je neizostavan sljedeći

korak sveobuhvatna klinička procjena djeteta s naglaskom na procjenu volumnog statusa.

Procjena volumnog statusa i stupnja dehidracije pretežno se temelji na kliničkom pregledu djeteta, a uključuje mjerenje vitalnih parametara, procjenu stanja svijesti, boju i turgor kože te vrijeme kapilarne reperfuzije (detaljnije prikazano u Tablici 2).

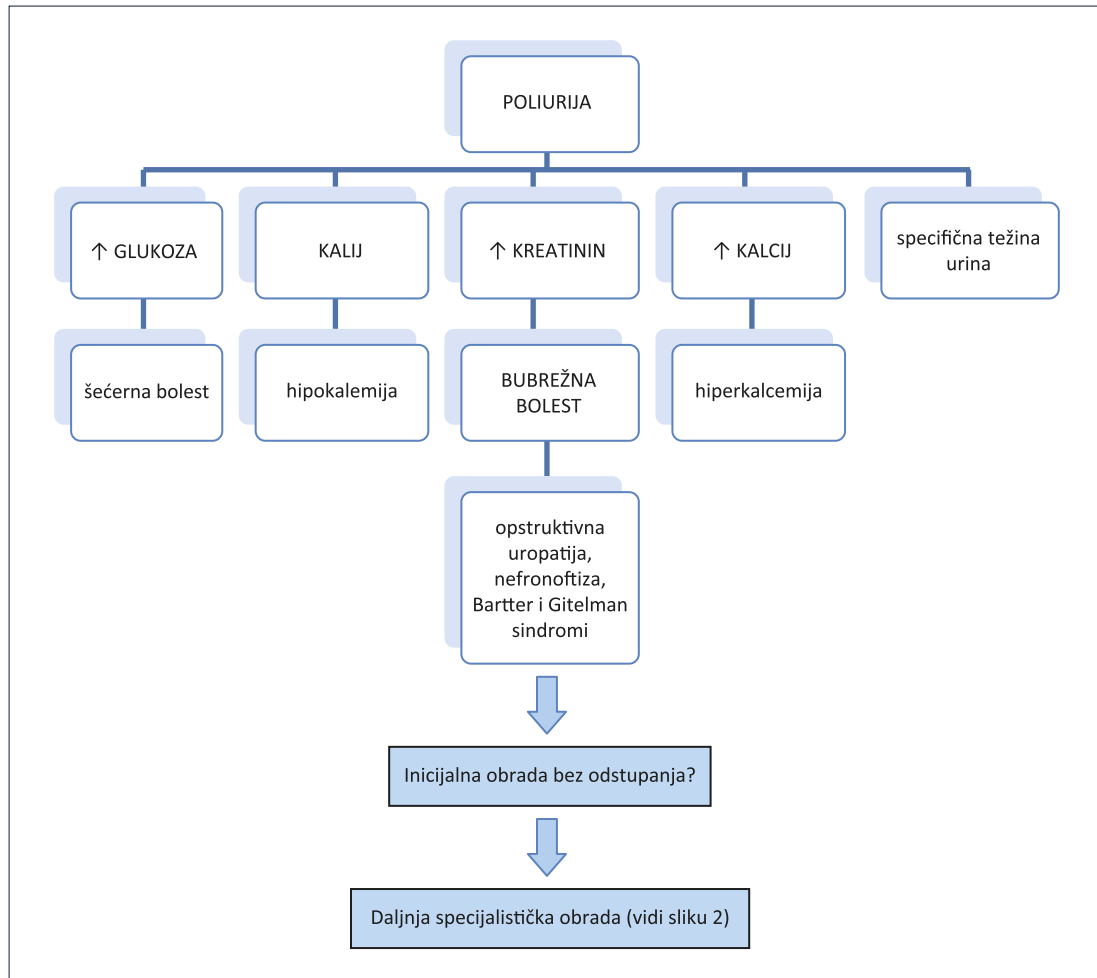
**Tablica 2.** Procjena stupnja dehidracije (adaptirano prema udžbeniku Pedijatrija, Duško Mardešić i sur. (4))

Stupanj dehidracije	Simptomi
Blaga	Podočnjaci, suh jezik, žeđ
Umjerena	Halonirane oči, ušiljen nos, suha usta i jezik, Oslabljen turgor, oligurija
Teška	Hiperpneja, ostali znakovi kao kod umjerene dehidracije + znakovi hipovolemičnog šoka (bljedilo, hladne okrajine, sitan, frekventan puls, taikardija, tihi srčani tonovi, smanjen pulsni tlak, sopor, koma, anurija)

Istovremeno s kliničkom procjenom provodi se inicijalna laboratorijska obrada s ciljem utvrđivanja metaboličkih poremećaja i procjene bubrežne funkcije. Minimalni set inicijalnih pretraga uključuje acido-bazni status (ABS) s elektrolitima (Na, K), glukozu, ureu i kreatinin te kalcij, kao i biokemijsku analizu urina (specifična težina, glukoza) (2).

Očekivani odgovor organizma na dehidraciju je oligurija; stoga, održana diureza u klinički dehidriranog djeteta izravno signalizira patologiju i predstavlja krajnje zabrinjavajući znak (engl. *red flag*) koji nalaže hitnu daljnju dijagnostičku obradu. S druge strane, poliurično dijete koje nije dehidrirano diferencijalno dijagnostički upućuje na primarnu polidipsiju (PP).

Po dokumentiranju objektivne poliurije i zbrinjavanju akutne dehidracije, klinički je izazov u uspostavi jasnog dijagnostičkog algoritma koji će sistematično isključiti širok spektar potencijalnih uzroka. Riječ je o procjeni je li poliurija manifestacija sekundarnog metaboličkog opterećenja (koje se može isključiti inicijalnim nalazima kao što su hiperglikemija, hiperkalcemija i hipokalemija) ili je uzrokovana primarnim poremećajem bubrežne sposobnosti koncentriranja urina (dijabetes insipidus, kronična bubrežna bolest). Sistematično isključivanje ovih uzroka ključno je za odabir ispravne terapijske strategije.



Opis slike: Inicijalna obrada objektivizirane poliurije trebala bi obuhvaćati: ABS s elektrolitima, glukozu, parametre bubrežne funkcije i biokemijsku analizu urina sa specifičnom težinom u svrhu utvrđivanja najčešćih uzroka: hiperglikemija, hipokalemija, bubrežna bolest ili hiperkalcemija. U slučaju uredne inicijalne obrade indicirana je daljnja specijalistička obrada u smjeru poremećaja sposobnosti koncentracije urina.

**Slika 1.** Algoritam dijagnostičkog postupanja (adaptirano prema Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology (5))

Svrha ovog preglednog rada je pružiti jasan, klinički primjenjiv dijagnostički algoritam namijenjen općim pedijatrima, fokusiran na sistematičnu etiološku obradu poliurije. Cilj je utemeljiti diferencijalnu dijagnozu na brzom isključivanju sekundarnih metaboličkih uzroka i pravilnom trijažnom smještaju poliurije u jednu od kliničkih kategorija – sekundarni metabolički znak, poremećaj koncentriranja urina ili posljedica prekomjernog unosa tekućine – kako bi se osiguralo ispravno terapijsko usmjerenje.

Algoritam (prikazan na Slici 1) služi kao klinički putokaz, osiguravajući da se obrada započne ispravnom kvantifikacijom, zbrinjavanjem akutnih rizika i inicijalnom laboratorijskom obradom.

## POLIURIJA KAO SEKUNDARNI ZNAK

U najvećem broju slučajeva poliurija je izravna posljedica ili sekundarni znak temeljnog metaboličkog poremećaja ili bubrežnog opterećenja. U ovim stanjima, dijagnoza poliurije brzo se potvrđuje inicijalnom laboratorijskom obradom, a liječenje je primarno usmjereno na etiološki uzrok. Poliurija nastaje kao rezultat osmotske diureze, gdje se povećava količina osmotski aktivnih tvari u renalnom filtratu, povlačeći za sobom vodu i elektrolite (6).

### Hiperglikemija (i glukozurija)

Šećerna bolest tip 1 (prema lat. Diabetes mellitus 1, DM1) je najčešći uzrok osmotske diureze u pedi-

jatrijskoj populaciji i klasičan primjer poliurije kao sekundarnog znaka. Hiperglikemija dovodi do povišene koncentracije glukoze u glomerularnom filtratu. Kada koncentracija glukoze u tubulu premaši transportni maksimum ( $T_m$ ) bubrega za reapsorpciju glukoze, dolazi do glukozurije. Ta neapsorbirana glukoza, kao osmotski aktivna čestica, stvara osmotski gradijent u proksimalnim tubulima i Henleovoj petlji, sprječavajući reapsorpciju vode. Rezultat je masivna poliurija, praćena polidipsijom i gubitkom na tjelesnoj masi. U ovom kontekstu, poliurija je izravna i rana manifestacija (sekundarni znak) inzulinske deficijencije, a njezino se rješavanje postiže isključivo adekvatnom kontrolom glikemije. Inicijalno mjerenje glukoze u serumu i urinu stoga je obavezni prvi korak u obradi svake poliurije (7).

## Hiperkalcemija

Povišena razina kalcija u serumu (hiperkalcemija) predstavlja važan, iako rjeđi, uzrok poliurije u djece. Iako je riječ o sistemskom poremećaju, poliurija je ovdje sekundarna posljedica bubrežne disfunkcije. Visoke koncentracije kalcija u bubrežnom intersticiju dovode do smanjene ekspresije akvaporina te smanjuju sposobnost stvaranja osmotskog gradijenta u bubrežnom intersticiju. Ovaj proces efektivno inducira stanje slično stečenom nefrogenom dijabetes insipidusu. Oštećenje mehanizma koncentriranja urina rezultira izlučivanjem velike količine razrijeđene mokraće, signalizirajući pritom osnovni poremećaj metabolizma kalcija. Brzo isključenje hiperkalcemije inicijalnim laboratorijskim nalazima ključno je jer je produljena hiperkalcemija nefrotoksična i može uzrokovati ireverzibilno oštećenje (8).

## Hipokalemija

Hipokalemija (niska razina kalija) također može uzrokovati poliuriju kroz mehanizam sličan stečenom nefrogenom dijabetes insipidusu. Teška hipokalemija (obično ispod 3 mmol/L) uzrokuje strukturne i funkcionalne promjene u renalnom tkivu, poznate kao hipokalemijska nefropatija. Smatra se da niska razina kalija smanjuje ekspresiju akvaporinskih kanala (AQP2), čime se gubi sposobnost bubrega da odgovori na antidiuretski hormon (ADH). Poliurija je stoga sekundarni znak ozbiljnog poremećaja elektrolita, koji se često viđa kod gastrointestinalnih gubitaka ili dugotraj-

ne upotrebe diuretika. Kao i kod hiperkalcemije, liječenje osnovnog elektrolitskog poremećaja dovodi do korekcije poliurije (9, 10).

## Bubrežna bolest

Poliurija je česta manifestacija uznapredovale kronične bubrežne bolesti (KBB), a rezultat je narušene sposobnosti bubrega da koncentrira mokraću. Osnovni uzrok leži u progresivnom gubitku funkcionalnih nefrona. Kako broj nefrona opada, dolazi do hiperfiltracije u preostalim nefronima koji preuzimaju teret cjelokupnog izlučivanja otopljenih tvari organizma što dovodi do povećanog osmotskog opterećenja po pojedinom nefronu. Nadalje smanjena tubularna površina ograničava medularni hipertonicitet (11).

Ovo povišeno osmotsko opterećenje uzrokuje fenomen osmotske diureze u preostalim nefronima, sprječavajući maksimalnu reapsorpciju vode. Istodobno, strukturna oštećenja KBB-a, poput oštećenja medularnog intersticija, sprječavaju bubreg u održavanju normalnog hipertoničnog osmotskog gradijenta unutar bubrežne medule, koji je ključan za pasivnu reapsorpciju vode pod utjecajem ADH (10, 11).

Rezultat ovog kombiniranog djelovanja je izostenurija, stanje u kojem bubreg gubi sposobnost variranja koncentracije urina, izlučujući mokraću koja je gotovo izotonična s plazmom. Posljedično, bubrezi izlučuju veliku, stalnu količinu razrijeđene mokraće, što se klinički manifestira kao perzistentna poliurija i nokturija (12). U ovom kontekstu, poliurija je izravan sekundarni znak progresivnog gubitka bubrežne funkcije. Diferencijalno dijagnostički, u obzir dolaze i drugi uzroci narušene bubrežne koncentracijske sposobnosti, uključujući opstruktivnu uropatiju, nefronoftizu ili tubulopatije poput Bartterovog i Gitelmanovog sindroma (5, 10).

Brzo isključenje i korekcija ovih sekundarnih uzroka (DM1, elektrolitni disbalansi i poremećaj bubrežne funkcije) ključna je jer se time rješava ne samo poliurija, već i potencijalno po život opasno temeljno stanje.

Ako se poliurija nastavi unatoč isključenju ovih uzroka i normalizaciji metaboličkog statusa, klinička obrada mora neizostavno prijeći na diferenciranje primarnih poremećaja koncentriranja urina (dijabetes insipidus) od primarne polidipsije.

## **POLIURIJA UZROKOVANA PRIMARNIM POREMEĆAJEM KONCENTRACIJE URINA**

Kada je inicijalnom laboratorijskom obradom isključena osmotska diureza uzrokovana sistemskim poremećajima (hiperglikemija, teški elektrolitski disbalansi) i značajni poremećaj bubrežne funkcije, fokus obrade prelazi na primarne poremećaje bubrežne sposobnosti koncentracije urina (dijabetes insipidus – centralni ili nefrogeni). U tim stanjima, gubitak vode nije posljedica prekomjerne količine otopljenih tvari, već poremećaja u mehanizmu očuvanja vode (2).

Naime, pod normalnim okolnostima 90 % glomerularnog filtrata (180 l/dan) se reapsorbira u proksimalnom tubulu i silaznom kraku Henleove petlje. Preostalih 10 % tekućine se reapsorbira u sabirnom kanaliću mehanizmom koji je pod kontrolom ADH. ADH produciraju neuroni paraventricularne i supraoptičke jezgre hipotalamusa te se pohranjuje u neurohipofizi dok je sama sekrecija pod kontrolom specijaliziranih neuralnih osmoreceptora u prednjem hipotalamusu (10). Poremećaji u izlučivanju ili djelovanju ADH na razini ciljnih organa (sabirni kanalići u bubregu) su povezani s poremećajem u prometu vode koji dovodi do poliurije i žeđi (13).

Naime, bubrezi izlučuju veliku količinu hipotonične (razrijeđene) mokraće (niske osmolalnosti), bez obzira na sistemsku potrebu organizma za zadržavanjem tekućine. Ovi poremećaji predstavljaju primarnu tegobu jer je sama poliurija uzrok značajnog morbiditeta i, u slučaju dojenčadi, po život opasne hipernatremije (1).

Dijabetes insipidus (DI) je sindrom karakteriziran nemogućnošću očuvanja vode zbog poremećaja u izlučivanju ili djelovanju ADH. Klinički se manifestira masivnom poliurijom i posljedičnom polidipsijom.

Klinički i terapijski razlikujemo dva glavna tipa dijabetesa insipidusa: centralni i nefrogeni (koji je u pedijatrijskoj populaciji češći).

### **Centralni Dijabetes Insipidus (CDI)**

Centralni dijabetes insipidus (CDI) je heterogeno stanje uzrokovano neadekvatnom sekrecijom ADH kao odgovor na osmotsku stimulaciju. Etiološki razlikujemo dva oblika; stečeni i nasljedni.

Stečeni nastaje zbog poremećaja koji uzrokuju disrupciju ili degeneraciju hipotalamičkih neurona, a u pedijatrijskoj populaciji se najčešće radi o tumorima (kraniofaringeom ili germinom), infiltrativnim bolestima kao što je Langerhansova histiocitoza ili postoperativnom oštećenju nakon neurokirurških zahvata. Također, značajan uzrok CDI u pedijatrijskoj populaciji predstavljaju i razvojne anomalije mozga, pr. Septo-optička displazija. Nasljedni oblik, genski defekt u sintezi ADH, je rjeđi, a može se nasljeđivati autosomno dominantno, autosomno recesivno ili X-vezano (13). Patofiziološki oba oblika rezultiraju nedostatkom ADH-a te onemogućenom translokacijom akvaporin 2 (AQP2) vodenih kanala na membranu sabirnih kanalića, čime se sprječava njihova prilagodba potrebama reapsorpcije vode, što rezultira izlučivanjem velike količine izrazito razrijeđene mokraće. Iz kliničke perspektive, važno je razlikovati potpuni CDI (gdje je proizvodnja ADH-a gotovo nepostojeća) od djelomičnog CDI (gdje je sekrecija ADH-a smanjena, ali ne i nepostojeća), jer je ta razlika presudna kod interpretacije testa žeđanja (13, 14).

### **Nefrogeni Dijabetes Insipidus (NDI)**

Nefrogeni dijabetes insipidus (NDI) je karakteriziran nesposobnošću bubrežnih sabirnih kanalića da odgovore na normalne ili povišene razine ADH-a (15). U ovom slučaju je izlučivanje ADH uredno, ali nemogućnost distalnih tubula i sabirnih kanalića da odgovore na ADH rezultira poremećajem koncentracije urina, poliurijom i polidipsijom te posljedično dehidracijom i elektrolitskim disbalansom (hipernatremija, hiperkloremija) (16). Kod djece susrećemo oba oblika NDI-ja: nasljedni (kongenitalni) i stečeni. Kongenitalni NDI nastaje kao rezultat mutacije u genima za vazopresinski V2 receptor (AVPR2) ili za akvaporin-2 (AQP2). Gen AVPR2 kodira vazopresinski V2 receptor, dok gen AQP2 kodira akvaporin-2 vodeni kanal. X vezani NDI uzrokovan mutacijom AVPR2 gena čini 90 % kongenitalnih slučajeva, s incidencijom od 4 na milijun rođenih dječaka. Preostalih 10 % slučajeva kongenitalnog NDI-ja se nasljeđuje po autosomno dominantnom ili recesivnom obrascu nasljeđivanja, a uzrokovani su mutacijama u genu za akvaporin-2 (AQP2). Važno je napomenuti da je nasljedni oblik NDI-ja rjeđi kod djece. Kao što je ranije spomenuto, više patoloških stanja, kao što su primjerice, prolongirana upotreba

**Tablica 3.** Uzroci sekundarnog ili stečenog nefrogenog DI (adaptirano iz udžbenika Pediatric Nephrology (10))

Monogenske bolesti povezane sa sekundarnim nefrogenim DI	Druge bubrežne bolesti	Lijekovi	Biokemijske abnormalnosti
Renalni Fanconi sindrom	Opstruktivna uropatija	Litij	Hiperkalcemija
Bartter sindrom (tip 1 ili tip 2)	Bubrežna displazija	Ifosfamid	Hiperkalciurija
Obiteljska hipomagnezemija s hiperkalciurijom i nefrokalcinozom	Postishemijsko oštećenje	Amfotericin B	Hipokalemija
Distalna renalna tubularna acidoza	Amiloidoza	Tetraciklini	
Prividni višak mineralokortikoida	Sarkoidoza		
Ciliopatije (nefronoftiza, Bardet-Biedl)	Kronična bubrežna bolest		
	Anemija srpastih stanica		

**Tablica 4.** Ključni laboratorijski parametri za DI i PP

Parametar	Dijabetes insipidus (DI)	Primarna polidipsija (PP)	Značaj
Serumska koncentracija natrija	Povišen (Hipernatremija)	Normalna ili snižena (Hiponatremija)	Hipernatremija (>145 mmol/L) snažno sugerira DI. Hiponatremija (<135 mmol/L) snažno sugerira PP.
Osmolalnost plazme	Povišena	Normalna ili snižena	Odražava serumski natrij; povišena osmolalnost je indikator dehidracije.
Osmolalnost urina	Ekstremno niska < 100 mOsm/kg	Niska, ali često relativno viša 100 - 300mOsm/kg	Mjera koncentracijske sposobnosti bubrega

litija, opstruktivna uropatija, hiperkalcemija, hipokalemija, može dovesti do razvoja stečenog nefrogenog dijabetesa insipidusa (10). Detaljno su svi uzroci prikazani u Tablici 3.

Svi ovi poremećaji rezultiraju smanjenom ekspresijom AQP2 ili disregulacijom njegovog prijenosa na apikalnu membranu (17).

### Primarna polidipsija i dijagnostički algoritam diferencijacije (test žeđanja)

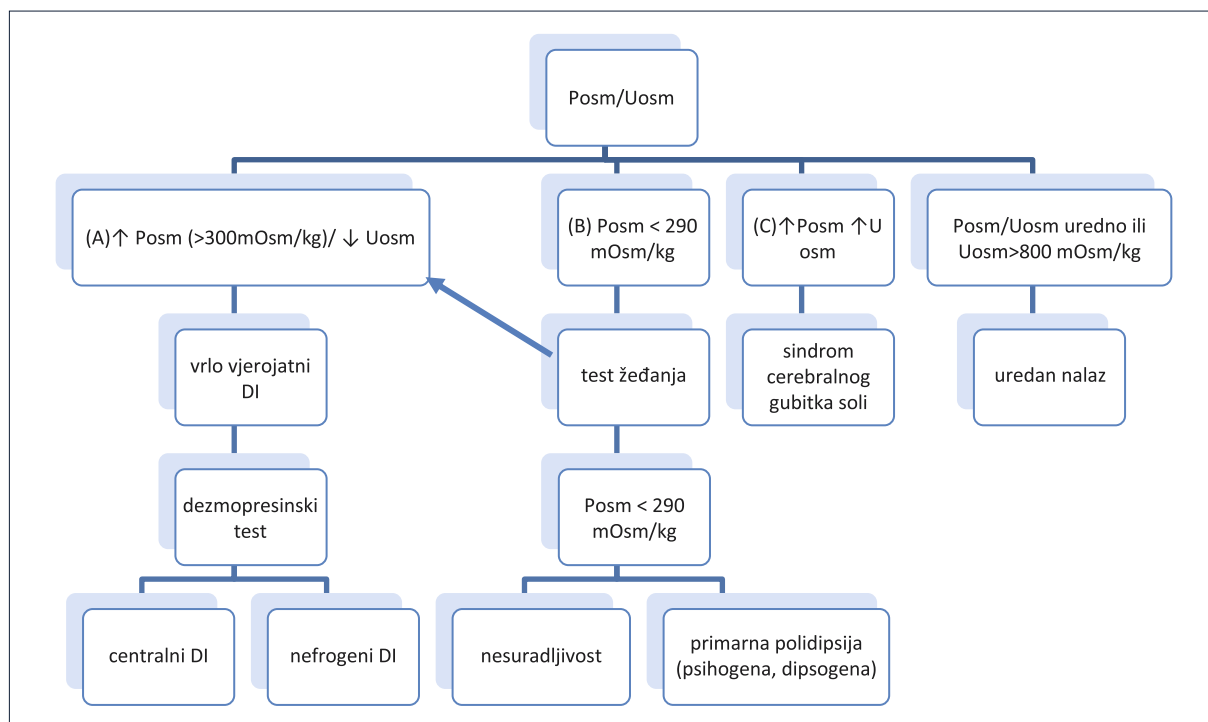
Primarna polidipsija je stanje u kojem poliurija nastaje kao posljedica prekomjernog unosa tekućine što dovodi do smanjenja osmolalnosti plazme, inhibicije sekrecije ADH i u konačnici do hipotonične poliurije (20). Iako bubrezi funkcionalno ispravno reagiraju, kronično opterećenje velikim volumenima tekućine dovodi do sekundarnog slabljenja medularnog osmotskog gradijenta, smanjene ekspresije akvaporin-2 kanala u proksimalnom tubulu i sabirnom kanaliću zbog potisnutog endogenog ADH (arginin-vazopresina), čime se stvara stanje koje oponaša nefrogeni dijabetes insipidus (DI) (19). Klinički, primarna polidipsija je karakterizirana normalnom ili sniženom razinom natrija u serumu (hiponatremija), budući da pacijenti kompenziraju unosom tekućine prije nego što nastupi značajnija dehidracija. To rezultira plazmatskom osmolalnošću u donjem dijelu refe-

rentnog intervala ili ispod njega (20). Osmolalnost urina je niska zbog stalnog ispiranja medule, ali rijetko doseže ekstremno niske razine tipične za dijabetes insipidus.

Što se tiče etiologije u pedijatriji, primarna poliurija se dijeli na psihogenu polidipsiju (povezanu sa psihijatrijskim poremećajima, češće kod adolescenata) i dipsogenu (neurogenu) polidipsiju (uzrokovanu sniženim pragom za osjećaj žeđi zbog defekta u hipotalamusnim osmoreceptorima) (21).

### Diferencijacija između primarne polidipsije i dijabetesa insipidusa

Definitivna dijagnoza u kontekstu dileme između primarne polidipsije (PP) i dijabetesa insipidusa (DI) postavlja se funkcionalnim testiranjem, no sveobuhvatna klinička i laboratorijska procjena može uvelike usmjeriti obradu i smanjiti rizik od dehidracije tijekom testiranja. Ključna klinička razlika leži u primarnom pokretaču poremećaja: kod primarne polidipsije pacijent prvo pije, a potom mokri, dok kod DI-a pacijent prvo mokri, a potom osjeća ekstremnu žeđ. Što se tiče volumnog statusa, pacijenti s DI-jem zbog masivnog gubitka slobodne vode imaju tendenciju ka volumnoj depleciji i hipernatremiji. Nasuprot tome, kod primarne polidipsije djeca su zbog konstantnog prekomjernog unosa često euvolesna i



Opis slike: U svrhu postavljanja dijagnoze dijabetesa insipidusa bitno je istovremeno odrediti osmolalnost plazme i urina. U slučaju hiperosmolalne plazme uz nisku osmolalnost urina (A) dijagnoza dijabetesa insipidusa je vrlo vjerojatna te se pristupa dalje dezmopresinskom testu za razlikovanje centralnog od nefrogenog DI. U slučaju niske osmolalnosti plazme (B) provodi se test žeđanja te se ovisno o rezultatu dalje usmjerava dijagnostička obrada. Ako su i osmolalnost plazme i urina visoki obrada je usmjerena na cerebralni gubitak soli. U slučaju uredne osmolalnosti plazme i urina ili osmolalnosti urina >800 mOsm/kg radi se o urednom nalazu.

**Slika 2.** Dijagnostički algoritam: od osmolalnosti do testa žeđanja (adaptirano prema Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology (5))

imaju tendenciju ka blagoj hiponatremiji ili serumskoj koncentraciji natrija u donjem dijelu referentnog intervala (22).

Navedene razlike detaljno su prikazane u Tablici 4.

Iako ovi nalazi mogu biti značajno sugestivni za pojedinačnu dijagnozu, osobito kod potpune forme DI ili tipične primarne polidipsije, kod djelomičnih formi DI laboratorijski nalazi mogu biti preklapajući (npr. normalna serumska koncentracija natrija), te potpuno isključenje DI nije moguće. Zbog toga je funkcionalno testiranje, odnosno test žeđanja neizostavan za postavljanje definitivne dijagnoze i odabir terapije.

## Test žeđanja

S obzirom na to da se mjerenje koncentracije ADH nije pokazalo korisnim u kliničkoj praksi, za postavljanje dijagnoze često se koriste funkcionalna testiranja. Inicijalno opisan 1970-ih godina Test žeđanja (engl. *water deprivation test*) temelji se na indukciji dehidracije putem nadziranog uskraćivanja

vodje kako bi se analizirala koncentracijska sposobnost bubrega (23). Kako kod pacijenata s dijabetesom insipidusom postoji visok rizik od nekontrolirane dehidracije i rapidne hipernatremije, izvođenje testa je obavezno u bolničkim uvjetima pod strogim nadzorom medicinskog osoblja. Naročito je zahtjevno izvođenje kod dojenčadi i male djece zbog potrebnog perioda gladovanja i žeđanja (24).

Test se provodi u dvije faze:

Faza I. uključuje uskraćivanje vode kako bi se izazvala maksimalna dehidracija i izmjerila maksimalna osmolalnost urina postignuta endogenom stimulacijom ADH-a.

Faza II. uključuje primjenu sintetskog analoga ADH-a (dezmopresina), a ponovnim mjerenjem osmolalnosti urina dijagnostički se razlikuje centralni DI (gdje dramatično poraste) od nefrogenog DI (gdje osmolalnost ne raste jer je osnovni poremećaj u bubrežnoj sposobnosti odgovora na ADH).

Tijekom provođenja testa nužno je kontrolirati vitalne parametre, tjelesnu masu, serumsku koncentraciju natrija te osmolalnost seruma i urina. Test se prekida ako je gubitak tjelesne mase veći od 3-5 % u odnosu na inicijalnu, serumska osmolalnost je iznad 295-300 mOsm/kg, javlja se simptomatska dehidracija ili nastupi nepodnošljiva žeđ (25).

Ključ interpretacije leži upravo u usporedbi promjene osmolalnosti urina i plazme nakon uskraćivanja i nakon primjene dezmopresina, a detaljno je prikazan u Slici 2.

Potencijalna dijagnostička alternativa testu žeđanja je kopeptin, prekursor ADH, iako mjerenje njegove koncentracije u pedijatrijskoj populaciji još nije u rutinskoj upotrebi (26).

## ZAKLJUČAK

Poliurija u dječjoj dobi rijetka je, ali potencijalno opasna klinička pojava koja zahtijeva sistematičan dijagnostički pristup prikazan u ovom radu. Prvi i kritični korak jest brza kvantifikacija poliurije i isključenje sekundarnih metaboličkih uzroka (osmotske diureze) putem inicijalne laboratorijske obrade.

Klinički *red flag* za općeg pedijatra je nalaz održane diureze kod klinički evidentno dehidriranog djeteta, što zahtijeva hitnu daljnju dijagnostičku obradu.

Nakon isključenja sekundarnih uzroka, obrada neizostavno prelazi na funkcionalno testiranje čiji je cilj definitivna diferencijacija dijabetesa insipidusa (DI) od primarne polidipsije (PP). Test žeđanja, uz interpretaciju osmolalnosti urina nakon uskraćivanja i nakon primjene dezmopresina, ostaje bitan korak za postavljanje definitivne dijagnoze (kao što je detaljno prikazano u Slici 2).

Pravilna, korak-po-korak primjena algoritma ključna je jer neispravna dijagnoza kao i odgođeno liječenje, mogu dovesti do rapidnih, po život opasnih elektrolitskih disbalansa i trajnih neuroloških oštećenja kod djece.

### Skraćenice:

ABS	– acido-bazni status
DM1	– šećerna bolest tip 1, prema lat. Diabetes mellitus tip 1
DI	– dijabetes insipidus
PP	– primarna polidipsija

AQP2 – akvaporin 2

ADH – antidiuretski hormon

KBB – kronična bubrežna bolest

CDI – centralni dijabetes insipidus

NDI – nefrogeni dijabetes insipidus

## LITERATURA

1. Garima MS, Rao C. Management of diabetes insipidus in children. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:S180–7.
2. Huynh T, Signal D, Christ-Crain M. Paediatric perspectives in the diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;101:580–92.
3. Peters AM, Gordon I, Sixt R. Normalization of glomerular filtration rate in children: body surface area, body weight or extracellular fluid volume? *J Nucl Med* 1994;35:438–44.
4. Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija*. 8. prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. 1156 str.
5. Hochberg AL, editor. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Basel: Karger; 2023.
6. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332:702–5.
7. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY-L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23:1160–74.
8. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA* 2022;328:1624–36.
9. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:626–37.
10. Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, urednici. *Pediatric Nephrology*. 8. izd. Cham (Švicarska): Springer International Publishing; 2022.1072.-1081. str.
11. Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, urednici. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3. izd. Boca Raton (FL): CRC Press; 2017. 255–76
12. Ridgway A, Cotterill N, Dawson S, Drake MJ, Henderson EJ, Huntley AL, et al. Nocturia and chronic kidney disease: Systematic review and nominal group technique consensus on primary care assessment and treatment. *Eur Urol Focus* 2022;8:18–25.
13. Patti G, Napoli F, Fava D, Casalini E, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the Pediatric Patient: Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:1407–16
14. Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D. Central diabetes insipidus. *Nagoya J Med Sci* 2016;78:349–58,
15. Duicu C, Pitea AM, Săsăran OM, Cozea I, Man L, Bănescu C. Nephrogenic diabetes insipidus in children (Review). *Exp Ther Med* 2021;22:746.

16. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus (In collaboration with The). *Am J Med* 1998;105:431–42.
17. Frøkiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 1996;270:F657–68.
18. Nigro N, Grossman M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J* 2018;48:244–53.
19. Gubbi S, Shahid M, Koch CA, Verbalis JG. Diagnostic tests for diabetes insipidus. *Endotext*, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537591/>
20. Sailer CO, Winzeler B, Nigro N, Suter-Widmer I, Arici B, Bally M, et al. Characteristics and outcomes of patients with profound hyponatraemia due to primary polydipsia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:492–9.
21. Patti G, Napoli F, Fava D, Casalini E, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the pediatric patient: Central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:1407–16.
22. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: ‘The Co-MED Study’. *Clin Endocrinol* 2017;86:456–62
23. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus - diagnosis and management. *Horm Res Paediatr* 2012;77:69–84.
24. Sousa CD, Nardoque BGP, Aragon DC, Moreira AC, Sarti de Paula MTA, Elias PCL, et al. Water deprivation test in children: challenging but still necessary for the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2025;329:R692–702.
25. Wong LM, Man SS. Water deprivation test in children with polyuria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:869–74.
26. Huynh T, Signal D, Christ-Crain M. Pediatric perspectives in the diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;101:580–92.

### **Adresa za dopisivanje:**

**Matea Crnković Ćuk**, dr. med.

Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb,  
Klaićeva 16, 10000 Zagreb

e-mail: [mateacrnkovic2207@gmail.com](mailto:mateacrnkovic2207@gmail.com)

SUMMARY

## Polyuria - cause or consequence - systematic diagnostic algorithm in the pediatric population

Matea Crnković Ćuk

*Polyuria is excessive urine output, which in children is defined as urine production of more than 4 ml/kg/hour or more than 2 l/m<sup>2</sup> of body surface area over 24 hours.*

*Aim: The aim of this review is to present a systematic algorithm for the etiological workup of polyuria in children. The focus is on the rapid exclusion of secondary metabolic causes and the correct triage placement of polyuria into one of the clinical categories: secondary metabolic sign, urinary concentrating disorder, or consequence of excessive fluid intake.*

*Methods: The work is based on a systematic analysis and synthesis of relevant medical literature, including clinical guidelines, textbooks, and scientific papers. Clinical and pathophysiological knowledge in pediatrics was used to establish a structured diagnostic protocol. Emphasis is placed on triage: quantification of polyuria, assessment of volume status, and interpretation of initial laboratory work-up (glucose, electrolytes, calcium, renal function). For the final differentiation of primary disorders, functional testing, i.e., the thirst test, is used.*

*Results: Polyuria is often a secondary sign of osmotic diuresis caused by metabolic disorders such as hyperglycemia (diabetes mellitus 1, DM1), hypercalcemia, and hypokalemia. If these causes are excluded, polyuria passes into the domain of primary disorders of urine concentration, predominantly Diabetes Insipidus (DI) or Primary Polydipsia (PP). Definitive diagnosis of DI (central versus nephrogenic) is established by thirst test and change in urine osmolality upon administration of desmopressin. Key differential findings include hypernatremia and high plasma osmolality in DI and euvolemia/mild hyponatremia in PP.*

*Conclusion: A systematic, step-by-step approach to the diagnosis of polyuria is essential in pediatrics. It is essential to first treat acute dehydration and urgently rule out secondary metabolic causes, while a functional thirst test is essential for the final etiological diagnosis of DI or PP. Proper application of the diagnostic algorithm ensures a correct diagnostic and therapeutic approach.*

**Keywords:** POLYURIA; POLYDIPSIA; DIABETES INSIPIDUS; HYPERNATREMIA; DIURESIS