

체중감량 목적으로 장기간 이뇨제를 복용한 비만한 환자에서 발견된 Gitelman 증후군 1예

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과, 진단병리과¹

김철식 · 장진혁 · 박진아 · 조민호 · 남주영 · 박종숙 · 김뜰미
안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 홍순원¹

A Case of Gitelman's Syndrome in Obese Patient Taking Diuretics for the Purpose of Weight Reduction

Chul Sik Kim, M.D., Jin Hyuck Chang, M.D., Jina Park, M.D., Min Ho Cho, M.D.,
Joo Young Nam, M.D., Jong Suk Park, M.D., Dol Mi Kim, M.D.,
Chul Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D., Sung Kil Lim, M.D.,
Kyung Rae Kim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D, Soon Won Hong¹, M.D.

*Department of Internal Medicine, Department of Pathology¹, Yongdong Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

요 약

이뇨제는 신장의 세뇨관에 작용하여 염분과 수분이 체내로 흡수되는 것을 억제하여 체외로 다량의 소변이 배출되게 한다. 체중감량 등의 부적절한 목적으로 이뇨제를 장기간 사용하는 경우 심한 체액량의 감소 외에도 이로 인한 알도스테론의 증가로 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리혈증이 나타나 Barter 증후군 및 Gitelman 증후군과 유사한 임상양상을 보일 수 있다.

Gitelman 증후군은 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증, 요중 칼슘배설 감소, 저마그네슘혈증, 고레닌혈증 및 고알도스테론혈증, 정상혈압 등을 특징으로 하는 질환으로 비슷한 임상양상을 보이는 Barter 증후군에 비하여 증상이 경미하여 탈수 정도가 심하지 않고 사춘기 이후에 발생하고, 저마그네슘혈증에 의한 테타니가 발생하며 요중 칼슘배설 감소가 동반되는 것이 특징적이다. 두 질환은 모두 선천적 세뇨관 질환으로 임상증상에 의해서는 감별이 어려우나 1990년 이후 분자생물학의 발달로 이온 통로가 클론 되면 서 두 질환이 근본적으로 다른 이온 통로의 이상으로 발생하며 증상 발현의 시기, 생화학적 차이, 세뇨관의 기능적 검사 등으로 감별할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

저자들은 체중감량을 목적으로 이뇨제의 장기간 복용으로 유발된 간헐적인 양손의 마비와 감각 이상으로 내원한 환자에서 조직학적 검사 및 임상 양상을 통해 Gitelman 증후군으로 진단한 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: Gitelman 증후군, 이뇨제, 체중감량, 저칼륨혈증

교신저자: 안철우, 서울시 강남구 도곡동146-92번지, 영동세브란스병원 내과

Tel: 02)3497-2334, Fax: 02)3463-3882, E-mail: acw@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업 (03-PJ1-PG1-CH05-0005)의 지원에 이루어진 것임.

서 론

Gitelman 증후군은 저칼륨혈증, 대사성알칼리혈증, 저마그네슘혈증 및 요중 칼슘 배설과 마그네슘의 배설이 증가된 소견을 보이며 정상혈압과 부종이 없는 나타내는 3명의 환자를 Gitelman 등의 처음 보고하였다^{1,2)}. 하지만 Bartter 등³⁾에 의하여 보고된 Bartter 증후군과 저마그네슘혈증 및 요중 칼슘 배설 감소, 요중 마그네슘 과다 배설 이외에는 그 임상양상이 모두 일치하여 최근까지 Bartter 증후군의 아형으로 생각되어 왔다.

하지만 Gitelman 증후군은 Bartter 증후군에 비하여 증상이 경미하여 탈수 정도가 심하지 않고 사춘기이후에 발생하고 저마그네슘혈증에 의한 테타니가 발생하며 요중 칼슘배설 감소가 동반되는 것이 특징적이다⁴⁾.

두 질환은 모두 선천적 세뇨관 질환으로 임상증상에 의해서는 감별이 어려우나 1990년 이후 분자생물학의 발달로 이온 통로가 클론 되면서 두 질환이 근본적으로 다른 이온 통로의 이상으로 발생하며 증상 발현의 시기, 생화학적 차이, 세뇨관의 기능적 검사 등으로 감별할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 저자들은 체중감량을 목적으로 다량의 이뇨제 (furosemide와 thiazide)의 장기간 복용으로 유발된 간헐적인 양손의 마비와 감각 이상으로 내원하여 Gitelman 증후군으로 진단한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 조 ○ 진, 41세, 여자

주소 3년 동안의 간헐적인 양손 마비와 감각이 상

현병력: 본 환자는 3년 전 타병원에서 간헐적인 양손마비와 감각이상으로 개인의원에서 저칼륨혈증을 진단하였으나 그 원인은 찾지 못하였고 이후 특별한 치료하지 않고 지내던 중 최근 수개월부터 횡수가 찾아진 양손의 마비와 감각 이상을 주소로 내원하였음

과거력: 10년 전 우측 난소 낭종으로 난소 절제술 받았으며 7년 전 범복막염으로 개복술을 시행받았으며 3년 전 급성 A형 간염으로 입원치료 받았음

약물복용력: 수개월 전부터 체중감소의 목적으로

이뇨제 (furosemide, thiazide)를 간헐적으로 복용함
가족력: 특이 사항 없음

직업력: 초등학교 교사

진찰소견: 내원 당시 의식은 명료하였으며 신장은 155 cm, 몸무게는 65 kg 체질량지수는 27.1 kg/m², 혈압 110/70 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.7℃였다. 의식은 명료하였고, 피부는 따뜻하고 건조하였고 피부 및 점막의 탈수 소견은 관찰되지 않았다. 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 없었다. 경부 진찰 소견상 경정맥의 확장은 보이지 않았으며 촉진되는 임파절은 없었으며 흉부 진찰 소견상 호흡음은 청명하였고 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰 소견상 특이 소견 없었고 신경학적 검사도 정상이었으며 Trousseau's sign 및 Chvostek's sign은 음성이었다.

검사소견: 내원 시 말초혈액검사상 백혈구 7,830/mm³, 혈색소 14.6 g/dL, 헤마토크릿 42.9%, 혈소판 332,000/mm³이었고 혈청 전해질 검사는 Na⁺ 138 mmol/L, K⁺ 2.9 mmol/L, Cl⁻ 94 mmol/L, tCO₂ 34 mmol/L이었으며 transtubular potassium gradient (TTKG)는 7.5였다. 혈청 생화학 검사상 calcium 8.5 mg/dL, inorganic phosphorus 2.8 mg/dL, 공복혈당 85 mg/dL, BUN 11.7 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, 요산 6.5 mg/dL, 총콜레스테롤 218 mg/dL, 총단백 7.9 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, 총빌리루빈 1.0 mg/dL, alkaline phosphatase 78 IU/L, AST 37 IU/L, ALT 33 IU/L, magnesium 0.61 mmol/L (정상치 0.7~1.1mmol/L), ionized calcium 0.89 mmol/L (정상치 1.14~1.29 mmol/L), 혈청 삼투압은 283 mOsm/kg였다. 동맥혈 가스 분석상 pH 7.478, PCO₂ 43.0 mmHg, HCO₃⁻ 31.2 mEq/L였다. 소변 검사상 비중 1.025, pH 5.0이었고 요당, 요단백, 케톤 및 적혈구, 백혈구 등은 모두 음성이었다. 24시간 소변 검사상 요량 1,700 mL, 단백 54.6 mg, 알부민 5.0 mg, creatinine 청소율 81.7 mL/min/1.73 m², calcium 42.0 mg/24hr (정상치 100~240 mg/24hr), magnesium 0.87 mg/24hr (정상치 3.06~5.11 mmol/24hr)였다. 내분비 검사결과 혈장 레닌 활성도는 누워서 11.95 ng/mL/hr (정상치 0.68~1.36 ng/mL/hr), 서서는 18.17 ng/mL/hr (0.24~4.7 ng/mL/hr),

혈장 aldosterone 은 누워서 160.8 pg/mL (10~160 pg/mL), 서서 347.4 pg/mL (40~310 pg/mL)였다. 갑상선 호르몬치는 정상이었으며 혈장 cortisol 및 24시간 유리 cortisol은 정상이었다. 검사상 T₃ 185.0 ng/dL, fT₄ 1.6 ng/dL, TSH 2.10 µIU였다.

심전도소견: 정상 소견이었다.

방사선 소견: 내원시 시행한 흉부 단순 촬영에서 특이소견이 없었고 복부 초음파 및 복부 전산화단층 촬영결과 특이 소견 없었다.

치료 및 경과: 복용 중이던 이노제를 모두 중단하였으며 spironolactone 12.5 mg 및 potassium chloride 1,800 mg 투여하였다. 2개월 간의 지속적인 약물요법에도 불구하고 저칼륨혈증과 마비증세가 호전되지 않아 조직학적 검사를 시행하였으며, 그 결과 신사구체 열장치의 현저한 과증식소견을 보였으며 기타 사구체, 세뇨관 및 간질 조직은 정상이었다 (Fig. 1). 하지만 퇴원 이후에도 6개월 이상 지속적인 경구용 칼륨 보충을 하고 있음에도 불구하고 저칼륨혈증이 지속되며 간헐적인 마비증세가 여전히 발생하고 있다.

고 찰

비만에 관한 지식이 증가하면서 비만의 약물요법은 식사와 운동요법, 행동요법과 함께 비만 치료의 중요한 수단이 되고있다. 그러나 FDA에서 공인하는 몇몇 약제 이외의 약물들은 체중감량효과가 밝혀지지 않았을 뿐더러 오히려 많은 부작용을 가지고 있다. 그 중에서 체중감량을 목적으로 한 이노제의 사용은 전해질의 이상을 초래하여 부정맥과 심장마비로 급사의 위험성까지 가지고 있으나 아직도 자의 또는 치료자에 처방에 의해 많이 사용되고 있는 실정이다.

이노제는 신장의 세뇨관에 작용하여 염분과 수분이 체내로 흡수되는 것을 억제하여 체외로 다량의 소변이 배출되게 한다. 체중감량 등의 부적절한 목적으로 이노제를 장기간 사용하는 경우 심한 체액량의 감소 외에도 이로 인한 알도스테론의 증가로 저칼륨혈증 및 대사성알칼리혈증이 나타나 Bartter 증후군 및 Gitelman 증후군과 유사한 임상양상을 보일 수 있다.

Gitelman 증후군은 이노제인 원위세뇨관의 Na-Cl

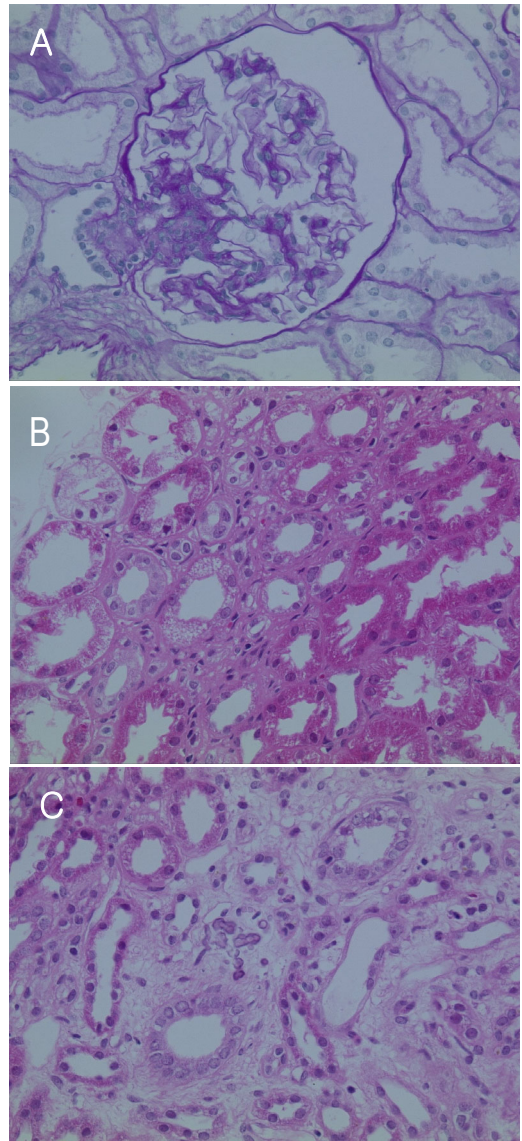


Fig. 1. Glomerulus revealed juxtaglomerular hyperplasia (Figure 1-A, PAS x400) and some proximal tubules showed vacuolization (Figure 1-B, H&E X400) and isolated tubular calcification and interstitial fibrosis was noted (Figure 1-C, H&E X400)

co-transporter의 장애로 지속적인 저마그네슘혈증, 저칼륨혈증, 저칼슘요증 및 대사성알칼리증과 고레닌혈증 및 고알도스테론혈증을 나타내는 질환이다^{4,5)}.

Gitelman 증후군의 병태생리는 원위세뇨관에서의 NaCl의 재흡수 장애로 인하여 집합관으로 전달되는 NaCl의 양이 증가하고 이에 따라 K^+ 이온과 H^+ 이온의 배설이 촉진되며, 또한 세뇨관 기능장애에 의한 체액량의 감소와 저칼륨혈증에 의해 레닌, 알도스테론, 프로스타글란딘 등의 호르몬 분비가 증가되어, 산염기 및 전해질장애가 유발된다는 것이다. 원위세뇨관에서 NaCl의 재흡수장애로 요중 칼슘 배설이 감소하는 기전은 원위세뇨관의 NaCl의 재흡수장애가 있고 Henle 고리의 기능이 정상이면, 그곳에서 NaCl 재흡수의 보상이 이루어지게 되는데 이때 칼슘의 수동적 재흡수가 동시에 이루어지게 될 것으로 설명된다⁶⁻⁹⁾.

Gitelman 증후군은 상염색체 열성으로 유전되며, 사춘기 후반 또는 성인이 되어서 진단되는 질환이다¹⁰⁾. 대부분의 환자들은 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증에 의한 팔, 다리의 근육 경련을 경험하고 일부 환자에서는 심한 피로감을 느끼기도 하며 과반수 이상에서 염분과 수분 상실에 의한 다뇨와 야뇨를 경험하지만 신수질 Henle 고리의 굵은 상행각은 비교적 정상 상태이므로 신장에서의 소변 농축 능력은 비교적 잘 유지된다¹¹⁾.

1990년대에 들어와 분자유전학의 발달로 세뇨관에 존재하는 중요한 운반체의 구조와 기능이 밝혀지기 시작했고 Gitelman 증후군 환자들은 원위세뇨관의 thiazide sensitive Na-Cl co-transporter에 대한 유전자 변이를 가지고 있고 현재까지 40개 이상의 Na-Cl co-transporter에 대한 변이가 알려져 있다^{12,13)}. 최근에는 Schepkens 등¹⁴⁾은 Gitelman 증후군은 염색체 16q13에 있는 SLC12A3의 불활성화로 Na-Cl co-transporter에 이상이 생기는 것으로 보고하였으며 Zelikovic 등¹⁵⁾은 염색체 1p36의 CLCNKB R438H의 이상을 보고하였다.

반면 Bartter 증후군은 Henle 고리의 상행각에서 염소의 재흡수의 장애로 초래된다고 알려져 있으며 신장으로의 칼륨 유실에 의한 저칼륨혈증, 대사성알칼리혈증, 정상 혈압 등은 Gitelman 증후군과 같은 양상을 보인다. 대개는 유아나 유년시절에 보이나 여러 보고된 사례를 보면 성인에서도 드물게 Bartter 증후군이 관찰되었다⁶⁾.

본 증례에서처럼 고혈압을 동반하지 않으며 저칼륨성 대사성알칼리증을 보이는 환자 중 소변에서 높은 염소 배출과 칼륨 배출 증가시 Gitelman 증후군과 Bartter 증후군을 의심할 수 있으며 이들처럼 희귀한 질환을 진단하기 위해서는 흔한 원인인 장기간의 이뇨제 사용, 마그네슘결핍, 구토, 설사 및 하제 복용 등을 반드시 감별하여야 한다^{16,17)}. 특히 원위세뇨관의 Na-Cl co-transporter에 작용하는 약물인 thiazide를 장기간 복용하는 환자의 경우에는 임상 양상이 Gitelman 증후군과 유사하고 요의 전해질 검사상 Na, Cl, K 등이 증가되는 소견을 보여 더욱 감별이 어려운 것으로 되어있다¹⁸⁾. 또한 Gitelman 증후군에서 특징적인 소견으로 생각되던 조직 검사상 juxtaglomerular apparatus의 비대 소견은 고레닌혈증을 초래할 수 있는 모든 상황에서 보일 수 있고, 장기적인 이뇨제의 복용 시에도 나타날 수 있어 조직검사가 진단에 특이적이지는 않다¹⁹⁾.

아직까지 Gitelman 증후군의 근본적인 치료 방법은 없는 상태이며 가장 중요한 치료 목표는 임상 증상의 주된 요인인 저칼륨혈증의 교정에 있다. 먼저 칼륨 보충이 필수적이나 대개는 대량의 칼륨투여가 필요하며, 저칼륨혈증이 쉽게 교정되지 않는 이유로 칼륨제제의 투여가 Na-K-ATPase를 활성화시켜 칼륨 배설이 더욱 촉진되기 때문이다²⁰⁾. 본 질환에 대한 프로스타글란딘의 역할이 알려지면서 프로스타글란딘 합성억제제인 aspirin, indomethacin, ibuprofen 등의 약물이 사용되고 있으나, 이들의 투여로 저칼륨혈증이 완전히 교정되지 못하는 것으로 알려져 있고 일시적인 효과만을 보이는 경우가 많다. Colussi 등²²⁾의 보고에 의하면 Gitelman 증후군 환자에서 spiro lactone 투여로 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증이 상당히 교정될 수 있다고 하였으며 그 외에도 angiotensin-converting enzyme inhibitor인 captopril, enalapril이나 베타차단제인 propranolol 등도 사용되고 있으나 그 효과는 불확실하다.

본 증례에서는 혈압이 정상이며 저칼륨혈증, 대사성알칼리혈증, 고레닌혈증, 고알도스테론혈증을 보임과 동시에 저마그네슘혈증 및 저칼슘뇨증을 보여 Gitelman 증후군을 의심할 수 있었다. 본 증례에서 감별해야 할 질환들을 보면, 정상 혈압을 보이고 체액량 증가소견

이 없어 일차적인 mineralocorticoid 과다에 의한 저칼륨혈증은 배제할 수 있고, 과거력상 환자는 구토한 적이 없었고 요의 전해질 검사상 CI가 감소되지 않아 구토에 의한 저칼륨성 알칼리혈증을 배제할 수 있었다. Bartter 증후군의 경우는 Gitelman 증후군에 비해 훨씬 어린 나이에 발현되고, 요중 칼슘이 증가 또는 정상 을 유지하며 신농축기전이 심하게 손상되어 있다는 것으로 감별할 수 있었다⁴⁾.

하지만 본 증례의 경우 체중 감량의 목적으로 수개월 동안 이뇨제인 furosemide와 thiazide를 복용하여 Gitelman 증후군과 유사한 증상으로 생각하였으나 이뇨제를 중지하고 spironolactone과 경구 칼륨제제를 2개월 이상 사용하였음에도 불구하고 저칼륨혈증과 마비증세가 호전이 되지 않아 조직학적 검사를 시행하였다. 그 결과 신사구체 옆장치의 현저한 과증식소견을 보여 Gitelman 증후군에 대한 의심을 하였으며 6개월간 지속적인 경구 칼륨보충 및 칼륨 보존성 이뇨제를 사용함에도 불구하고 저칼륨혈증이 교정되지 않고 간헐적인 마비증세가 여전히 발생하여 Gitelman 증후군을 진단하게 되었다.

저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증, 요중 칼슘배설 감소, 저마그네슘혈증, 고레닌 및 고알도스테론혈증 등을 보이는 경우 흔히 dichlozid 등의 이뇨제의 사용을 먼저 염두에 뒀야 하겠지만 원인 인자로 생각되는 이뇨제를 중단하고 지속적인 칼륨 보충 요법에도 불구하고 저칼륨혈증 및 임상 양상이 호전되지 않는 경우 비록 드문 경우이지만 동반되어있는 Gitelman 증후군을 생각해 봐야 하겠다.

저자들은 체중감량을 목적으로 장기적으로 이뇨제를 사용한 중년 여성에게서 발생한 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증, 요중 칼슘배설 감소, 저마그네슘혈증, 고레닌 및 고알도스테론혈증을 토대로 처음에는 이뇨제복용에 의한 부작용으로 진단을 내렸으나 이후 임상 양상과 조직학적 검사를 통해 Gitelman 증후군을 경험하였기에 보고하는 바이다.

ABSTRACT

Gitelman's syndrome is a primary renal tubular

disorder characterized by chronic hypokalemia, hypomagnesemia, metabolic alkalosis of renal origin, hypocalciuria with normocalcemia, hyperreninemic hyperaldosteronism, increased excretion of urinary prostaglandins and hyperplasia of juxtaglomerular apparatus on renal pathology. It is a rather benign condition not uncommonly detected in asymptomatic adults because of unexplained hypokalemia. This condition has been frequently mistaken for chronic dichlozid use. We have experienced a case of Gitelman's syndrome in a 41-year old woman taking diuretics for the purpose of weight reduction.

Key Words: Gitelman's syndrome, Diuretics, Weight reduction, Hypokalemia

참 고 문 헌

1. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221-235.
2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Ann NY Acad Sci* 1969;162: 856-864.
3. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis: A new syndrome. *Am J Med* 1962;33:811-828.
4. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis is caused by mutations in the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet* 1996;12:24-30.
5. Stein JH. The pathogenesis spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney Int* 1985;28:85-93.
6. Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K,

- Fukase M, Chihara K. Possible discrimination of Gitelman's syndrome from Butter's syndrome by renal clearance study: report of two cases, *Am J Kidney Dis* 1996;25:637-641.
7. Mehrotra R, Nolph KD, Kathuria P, Dotson L. Hypokalemic metabolic alkalosis with hypomagnesuric hypermagnesemia and severe hypocalciuria: A new syndrome? *Am J Kidney Dis* 1997;29:104-114.
 8. Pushett JB, Greenberg A, Mitro R, Piraino B, Wallia R. Variation of Bartter's syndrome with a distal tubular rather than loop of Henle defect. *1998;50:204-211.*
 9. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME, et al. Abnormal reabsorption of the distal convoluted tubule in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1997;17:103-111.
 10. Bettinelli A, Biabchetti MG, Girardin E, et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndrome. *J Pediatr* 1992;120:38-43.
 11. Cruz DN, Shear AJ, Bia MJ, et al. Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of life: *Kidney Int* 2001;59:710-717.
 12. Toshaki M, Isao K, Kazuo K, et al. Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene of patients with Gitelman's syndrome. *J Am Soc nephrol* 2000;11:65-70.
 13. Henny HL, Nine VAMK, Lothar K et al. Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene of patients with Gitelman's syndrome with predominant localization to the C-terminal domain. *Kidney Int* 1998;54:720-730.
 14. Schepkens H, Hoeben H, Vanholder R, Lameire N. Mimicry of surreptitious diuretic ingestion and the ability to make a genetic diagnosis. *Clin Nephrol* 2001;55:233-237.
 15. Zelikovic I, Szargel R, Hawash A, Labay V, Hatib I, Cohen N, Nakhoul F. A novel mutation in the chloride channel gene, *CLCNKB*, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. *Kidney Int* 2003;63:24-32.
 16. 이호영, 정윤석, 안광진, 이승우, 김미림, 김영기 등. 성인에서 발견된 Bartter 증후군 1예. *대한내과학회지* 1991;40:844-852.
 17. Veldhuis JD, Bardin CW, Demers LM. Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by convert vomiting. *Am J Med* 1979;66:361-367.
 18. Bettinelli A, Vezzoli G, Collussi G, Bianchetti MG, Sereni F, Casari G. Genotype phenotype correlations in normotensive patients with primary renal tubular hypokalemic metabolic alkalosis. *J Nephrol* 1998;11:61-69.
 19. Fugiga T, Sakaguchi H, Shibagaki M, Fukui T, Nomura M, Sekiguchi S. The pathogenesis of Bartter's syndrome: Functional and histologic studies. *Am J Med* 1977;63:467-474.
 20. Garrick R, Ziyadeh FN, Jorkasky D, Goldfarb S. Bartter's syndrome; A unifying hypothesis. *Am J Nephrol* 1985;5:379-384.
 21. Dunn MJ. Prostaglandins and Bartter's syndrome. *Kidney Int* 1981;19:86-102.
 22. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME. et al. Correction of hypokalemia with anti-aldosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994;14:127-135.