

Несахарный диабет: диагностика и терапия новыми препаратами

Расширенный реферат статьи Saifan C., Nasr R., Mehta S., et al. Diabetes insipidus: a challenging diagnosis with new drug therapies // ISRN Nephrol., 2013 Mar, 24, ID 797620.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч

Введение

Несахарный диабет (НД) — редкое заболевание, впервые описанное в XVIII веке [1]. Он может быть вызван недостаточной секрецией гипофизом аргинина вазопрессина (АВП) (синоним — антидиуретический гормон) (центральный НД) или нечувствительностью почечных канальцев к действию АВП (нефрогенный НД). Это приводит к полиурии, полидипсии, гипостенурии с последующей дегидратацией и развитием гипонатриемии [2].

Этиология

Примерно 50 % случаев центрального НД являются идиопатическими [3]. Развитию заболевания обычно предшествует 2–3-недельный период неадекватного антидиуреза. При идиопатическом НД следует тщательно исключить опухолевые поражения головного мозга, чаще всего метастазы рака легкого, молочной железы и кровеносной системы [5, 6]. Другая частая причина этого заболевания — травмы головы [7, 8]. Описано несколько ауто-сомно рецессивных и X-сцепленных мутаций, приводящих к развитию СД. Гестационный НД обычно проходит самостоятельно в течение нескольких недель после родов и вызван относительным дефицитом АВП в плазме [9]. Другие, более редкие причины НД включают в себя системные инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз), нейрогенную анорексию, вирусные менингиты, токсоплазмоз, системную красную волчанку, синдром Вегенера и сосудистые аномалии (табл. 1).

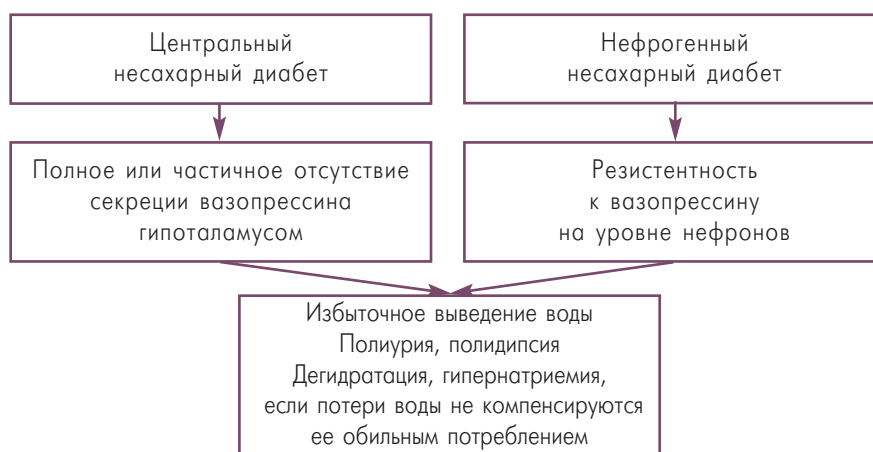


Рисунок. Последствия развития несахарного диабета

Большинство случаев врожденного нефрогенного НД имеют X-сцепленное наследование [10]. К нарушению концентрационной способности почек также приводит гиперкальциемия или выраженная гипокалиемия, ряд заболеваний почек и прием некоторых лекарственных средств (в частности, лития) (табл. 2).

Эпидемиология

Нормальная физиология вазопрессина

Аргинин вазопрессин — антидиуретический гормон — секретируется в гипоталамусе и затем транспортируется в задний отдел гипофиза (нейрогипофиз) [11]. Секреция этого гормона усиливается при рвоте, острой гипогликемии, дефиците глюкокортикоидов, курении, но самым мощным стимулом является даже незначительное (не более 1 %) повышение осмоляльности плазмы [12, 13].

Антидиуретическое действие вазопрессина обусловлено реабсорбцией воды в собирательных

канальцах и толстом колоне восходящей петли Генле, что приводит к увеличению объема плазмы и снижению ее осмоляльности [14, 15]. АВП также вызывает сокращение гладких мышц сосудов [13] и стимулирует высвобождение фактора Виллебранда [16].

Рецепторы вазопрессина

Существует несколько типов рецепторов к вазопрессину. Рецепторы 1 типа (V1) расположены в эндотелиальных клетках и отвечают за прессорный эффект путем активации Ca⁺⁺ каналов, а рецепторы 2 типа (V2) отвечают за реабсорбцию воды посредством активации циклического аденозина монофосфата (цАМФ) в почках и открытия аквапориновых каналов [17, 18].

Патофизиология

Вне зависимости от причины развития НД его последствия одинаковы, и все они приводят к потере воды, обезвоживанию организма и развитию гипернатриемии (рисунок).

Центральный несахарный диабет

При центральном НД вазопрессин секретируется либо в недостаточном количестве, либо в форме с недостаточной функциональной активностью. Он может быть наследственным, врожденным и приобретенным. Наследственные формы включают в себя аутосомно-доминантное заболевание с мутацией гена AVP-нейрофизина II [19]. Мутации гена WFS 1, ответственные за развитие синдрома Вольфрама, могут тоже вызывать НД [20]. Дефицит вазопрессина может развиваться во время беременности за счет усиления его распада N-терминальной аминоксипептидазой плаценты [21].

Нефрогенный несахарный диабет

Нефрогенный НД обусловлен дефектами вазопрессиновых рецепторов V2R и водно-белковых каналов аквапорина-2 [22, 23]. Они могут быть следствием приема лития [24], электролитных нарушений (гипокалиемии или гиперкальциемии) [25, 26] или хронической двусторонней обструкции мочеточников [27].

Клинические проявления

Заболевание может развиваться в любом возрасте. Мужчины и женщины болеют примерно с одинаковой частотой [28]. Основными симптомами являются полиурия и жажда. Объем потребляемой жидкости может варьировать от 2 до 20 литров в сутки [29]. В более легких случаях отмечается постоянный энурез. Если у пациентов нет свободного доступа к питьевой воде, например у новорожденных или пожилых людей, может развиваться обезвоживание и гипернатриемия [30]. Тяжелое обезвоживание приводит к нарушениям сознания, гиперрефлексии и судорогам, спаданию стенок вен твердой мозговой оболочки и синусов с риском внутричерепных кровоизлияний. Гестационный НД может провоцировать развитие маловодия, преэклампсии и нарушениям функции печени [31].

Диагностика несахарного диабета

Полиурия у взрослых определяется по объему выделяемой мочи, превышающей 3 литра в сутки. Поли-

урия может быть вызвана другими причинами, например первичной полидипсией, осмотическим диурезом, гипертрофией предстательной железы. Ранняя диагностика НД и исключение других форм полидипсии крайне важны, потому что это позволяет предотвратить тяжелые электролитные нарушения и нежелательные последствия. Лабораторная диагностика должна включать в себя определение гликемии, осмоляльности плазмы, уровни бикарбонатов и электролитов, общий анализ мочи и определение ее осмоляльности. Высокий уровень сахара в крови и повышенная осмолярная экскреция (определяется как суточный объем мочи, помноженный на осмоляльность мочи; в норме менее 1000 мОсм/сут) свидетельствует об осмотическом диурезе вследствие гипергликемии.

Если скорость осмолярной экскреции ниже 1000 мОсм/сут, следует рассматривать два состояния: первичную полидипсию (в этом случае также снижено содержание натрия в крови до < 140 мэкв/л) и собственно несахарный диабет (при нем натрий сыворотки выше 140 мэкв/л, а осмоляльность мочи — менее 100 мОсм/кг). Тест с депривацией воды (проба с сухоядением) позволяет дифференцировать разные типы полиурии. При нормальном физиологическом ответе на ограничение жидкости усиливается секреция антидиуретического гормона, повышается осмоляльность плазмы и мочи [32–34].

Проба проводится следующим образом. Пациент перестает пить. Через 2–3 часа от начала пробы каждый час поводят сбор порций мочи для измерения ее объема и осмоляльности, параллельно каждые 2 часа определяют уровень натрия и осмоляльность плазмы. Тест проводится до достижения одной из следующих конечных точек:

1) повышение осмоляльности мочи выше 600 мОсмоль/кг; это соответствует нормальному физиологическому ответу и интактной секреции антидиуретического гормона. Осмоляльность мочи остается стабильной в двух последующих пробах, а осмоляльность плазмы нарастает. Концентрация натрия в плазме также

Таблица 1. Причины развития центрального несахарного диабета

Хирургические вмешательства:	
трансфронтальные/трансфеноидальные	
Травмы головы	
Опухоли	первичные краниофарингеома опухоли гипоталамуса (глиома) аденомы гипофиза дисгерминома менингиома гематологические: лимфома, лейкозы метастатические опухоли молочной железы, легких
Инфекции	туберкулезный менингит вирусный менингит абсцесс головного мозга токсоплазмоз
Гранулемы	саркоидоз гистиоцитоз
Воспалительные заболевания	системная красная волчанка склеродермия болезнь Вегенера
Сосудистые аневризмы	
Гипоксическая энцефалопатия	
Синдром Шиена	
Химические интоксикации	змеиный яд тетродотоксин
Генетические факторы	

Таблица 2. Причины нефрогенного несахарного диабета

Лекарственные препараты	литий офлоксацин демеклоциклин амфотерицин В аминогликозиды цисплатин цидофовир фоскарнет ифосфамид диданозин
Обструктивные	
Сосудистые	серповидно-клеточная аномалия эритроцитоз острый тубулярный некроз
Метаболические	тяжелая гиперкальциемия тяжелая гипокалиемия
Инфильтративные заболевания	амилоидоз синдром Шегрена
Гранулемы	саркома саркоидоз
Генетические факторы	

увеличивается до уровня свыше 145 мэкв/л, или осмоляльность плазмы достигает 295–300 мОсмоль/кг. После повышения осмоляльности плазмы и уровня натрия вводится десмопрессин (4 мкг подкожно или внутривенно или 10 мкг интраназально). После его введения продолжают измерение объема и осмоляльности мочи, а также осмоляльности плазмы. Различные варианты реакции на введение десмопрессина позволяют диф-

Таблица 3. Варианты реакции на введение десмопрессина для определения типа полиурии

	Проба с депривацией воды Осмоляльность мочи	Тест с десмопрессином Осмоляльность мочи	Тест с десмопрессином Осмоляльность плазмы	Тест с десмопрессином Объем мочи
Первичная полидипсия	↑↑	Нет ответа	Нет ответа	Нет ответа
Центральный несахарный диабет	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓
Частичный центральный несахарный диабет	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓
Нефрогенный несахарный диабет	↑↑	↔	↔	↔

ференцировать разные типы полиурии [32, 35–37] (см. табл. 3);
2) при классическом варианте центрального НД на фоне пробы с депривацией воды осмоляльность мочи увеличивается и обычно превышает 300 мОсмоль/кг. Введение десмопрессина еще больше увеличивает осмоляльность мочи, более чем на 100 % при полном варианте НД и на 15–50 % при частичном НД.

При нефрогенном НД депривация воды увеличивает осмоляльность мочи незначительно, до уровня < 300 мОсмоль/кг. Десмопрессин также не оказывает существенного влияния на этот параметр. При первичной полидипсии проба с сухоядением приводит к повышению осмоляльности мочи, но введение десмопрессина не дает дальнейших изменений, поскольку эндогенная секреция АВП остается интактной.

Дифференциальный диагноз

Несахарный диабет следует дифференцировать с другими формами полиурии (см. рамку).

Причины полиурии (i) психогенная полидипсия (ii) сахарный диабет (iii) синдром Кушинга (iv) препараты: кортикостероиды, лития, демеклоциклин, литий, фосарнет, метициллин (v) гиперкальциемия (vi) гипокалиемия (vii) ночная полиурия при болезни Паркинсона

Лечение

Легкие формы НД могут не требовать специального лечения и быть компенсированы достаточным употреблением воды и устранением провоцирующих факторов (например, снижением дозы глюкокортикоидов).

Центральный НД

Десмопрессин (1-деамино-8-аргинин вазопрессин) — препарат выбора для длительной терапии НД [38]. Представляет собой системный, длительно действующий аналог вазопрессина с минимальной пресорной активностью, но примерно в два раза большей антидиуретической активностью, чем у эндогенного аргинина вазопрессина. Десмопрессин может также применяться при гестационном и послеродовом НД, поскольку в отличие от эндогенного вазопрессина от устойчив к деградации в организме.

Препарат сначала назначается вечером для устранения никтурии, затем добавляется дневной прием. Десмопрессин вводится интраназально, парентерально или внутрь. Для пациентов с синуситом предпочтителен пероральный прием. Недавно выпущена форма для рассасывания под языком, которая обладает лучшей биодоступностью и может применяться у детей. Начальная доза десмопрессина обычно составляет 0,05 мг два раза в сутки, и при необходимости она может быть увеличена до 0,4 мг каждые 8 часов. Раствор для дозированного интраназального применения (100 мкг/мл) может быть начат в дозе 0,05–0,1 мл каждые 12–24 часов. Дальнейшая доза уста-

навливается индивидуально в зависимости от степени полиурии, в основном ориентируясь на устранение никтурии. Побочными эффектами десмопрессина являются водная интоксикация, гипонатриемия, депрессия с риском суицида, возбуждение и эритромегалия.

Карбамазепин. Этот противосудорожный препарат повышает чувствительность почек к действию АДГ [39].

Хлорпропамид. Обычно применяется при легком течении центрального НД. Он потенцирует антидиуретическое действие циркулирующего аргинина вазопрессина и примерно на 50 % уменьшает образование мочи. Однако у этого препарата много побочных эффектов, в том числе гипо/гипергликемия, гипонатриемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз и миопатия.

Инганамид. Недорогая альтернатива хлорпропамиду при легких формах центрального НД. Препарат повышает осмоляльность мочи и снижает осмоляльность сыворотки [40].

Нефрогенный НД. Неотложная терапия нефрогенного НД включает в себя восстановление адекватного уровня натрия в крови и восполнение дефицита свободной воды. По возможности необходимо устранить причинные факторы. Индуцированный литием НД можно контролировать простым увеличением объема потребляемой жидкости при условии сохранения механизма формирования жажды. При необходимости можно использовать амилорид в дозе 2,5–10 мг/дл. Амилорид препятствует поступлению лития в клетки почечных канальцев, подавляя активность эпителиальных натриевых каналов. Тиазиды вызывают гиповолемию и усиливают реабсорбцию воды в проксимальных канальцах почек, таким образом уменьшая полиурию. Нестероидные противовоспалительные средства способны нивелировать негативные эффекты простагландинов в отношении концентрационной функции почек и тоже могут применяться в лечении нефрогенного НД.

Прогноз

Центральный НД, развившийся после хирургических вмешательств на гипофизе, обычно обратим в течение нескольких дней или недель, но при выраженных структурных повреждениях гипофиза он может оказаться постоянным. Клиническое течение хронического центрального НД имеет больше социальное, чем истинно медицинское значение, внося неудобства в повседневную жизнь пациента. Существующие методы лекарственной терапии позволяют хорошо контролировать симптомы заболевания, но пациенты должны находиться под наблюдением во избежание побочных эффектов, таких как водная интоксикация или гипернатриемия.

Литература

- Lindholm J. Diabetes insipidus: historical aspects // Pituitary, 2004, vol. 7, no. 1, pp. 33–38.
- Verbalis J.G. Diabetes insipidus // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2003, vol. 4, no. 2, pp. 177–185.
- Maghnie M., Cosi G., Genovese E. et al. Central diabetes insipidus in children and young adults // The New England Journal of Medicine, 2000, vol. 343, no. 14, pp. 998–1007.
- Kristof R.A., Rother M., Neuloh G., and Klingm Euler D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study: clinical article // Journal of Neurosurgery, 2009, vol. 111, no. 3, pp. 555–562.
- Yap H.Y., Tashima C.K., Blumenschein G.R., and Eckles N. Diabetes insipidus and breast cancer // Archives of Internal Medicine, 1979, vol. 139, no. 9, pp. 1009–1011.
- Rosenzweig A.I. and Kendall J.W. Diabetes insipidus as a complication of acute leukemia // Archives of Internal Medicine, 1966, vol. 117, no. 3, pp. 397–400.
- Hadjizacharia P., Beale E.O., Inaba K., Chan L.S., and Demetriades D. Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study // Journal of the American College of Surgeons, 2008, vol. 207, no. 4, pp. 477–484.
- Boughey J.C., Yost M.J., and Bynoe R.P. Diabetes insipidus in the head-injured patient // The American Surgeon, 2004, vol. 70, no. 6, pp. 500–503.
- Durr J.A. Diabetes insipidus in pregnancy // American Journal of Kidney Diseases, 1987, vol. 9, no. 4, pp. 276–283.
- Arthus M.F., Lonergan M., Crumley M.J. et al. Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus // Journal of the American Society of Nephrology, 2000, vol. 11, no. 6, pp. 1044–1054.
- Barrett K.E. Ganong's Review of Medical Physiology, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 23rd edition, 2009.
- Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., and Reed Larsen P. Williams Textbook of Endocrinology, Saunders, 11th edition, 2008.
- Kasper D.L., Ed, Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 17th edition, 2008.
- Grantham J.J. and Burg M.B. Effect of vasopressin and cyclic AMP on permeability of isolated collecting tubules // The American Journal of Physiology, 1966, vol. 211, no. 1, pp. 255–259.
- Fejes-Toth G. and Naray-Fejes-Toth A. Isolated principal and intercalated cells: hormone responsiveness and Na⁺-K⁺-ATPase activity // American Journal of Physiology, 1989, vol. 256, no. 4, pp. F742–F750.
- Kaufmann J.E., Oksche A., Wollheim C.B., Geunther G., Rosenthal W., and Vischer U.M. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP // Journal of Clinical Investigation, 2000, vol. 106, no. 1, pp. 107–116.
- Morel A., O'Carroll A.M., Brownstein M.J., and Lolait S.J. Molecular cloning and expression of a rat V1a arginine vasopressin receptor // Nature, 1992, vol. 356, no. 6369, pp. 523–526.
- Sugimoto T., Saito M., Mochizuki S., Watanabe Y., Hashimoto S., and Kawashima H. Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V(1b) vasopressin receptor // Journal of Biological Chemistry, 1994, vol. 269, no. 43, pp. 27088–27092.
- Christensen J.H., Siggaard C., and Rittig S. Autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus // APMIS. Supplementum, 2003, vol. 111, no. 109, pp. 92–95.
- Najjar S.S., Saikaly M.G., Zaytoun G.M., and Abdelnoor A. Association of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. The Wolfram or DIDMOAD syndrome // Archives of Disease in Childhood, 1985, vol. 60, no. 9, pp. 823–828.
- Aleksandrov N., Audibert F., Bedard M.J., Mahone M., Goffinet F., and Kadoch I.J. Gestational diabetes insipidus: a review of an underdiagnosed condition // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2010, vol. 32, no. 3, pp. 225–231.
- Bichet D.G. Vasopressin receptor mutations in nephrogenic diabetes insipidus // Seminars in Nephrology, 2008, vol. 28, no. 3, pp. 245–251.
- Nedvetsky P.I., Tamma G., Beulshausen S., Valenti G., Rosenthal W., and Klusmann E. Regulation of aquaporin-2 trafficking // Handbook of Experimental Pharmacology, 2009, no. 190, pp. 133–157.
- Marples D., Christensen S., Christensen E.I., Ottosen P.D., and Nielsen S. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla // Journal of Clinical Investigation, 1995, vol. 95, no. 4, pp. 1838–1845.
- Marples D., Frokir J., Dørup J., Knepper M. A., and Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex // Journal of Clinical Investigation, 1996, vol. 97, no. 8, pp. 1960–1968.
- Sands J.M., Flores F.X., Kato A. et al. Vasopressin-elicited water and urea permeabilities are altered in IMCD in hypercalcemic rats // American Journal of Physiology, 1998, vol. 274, no. 5, pp. F978–F985.
- Li C., Wang W., Kwon T.H. et al. Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect // American Journal of Physiology, 2001, vol. 281, no. 1, pp. F163–F171.
- Moses A.M. Clinical and laboratory observations in the adult with diabetes insipidus and related syndromes // in Diabetes Insipidus in Man. Frontiers of Hormone Research, P. Czernichow and A. G. Robinson, Eds., vol. 13, p. 156, S Karger, Basel, Switzerland, 1985.
- Robertson G.L. Diagnosis of diabetes insipidus // in Diabetes Insipidus in Man. Frontiers of Hormone Research, P. Czernichow and A. G. Robinson, Eds., vol. 13, p. 176, S Karger, Basel, Switzerland, 1985.
- Baylis P.H. Diabetes insipidus // Medicine, 1997, vol. 25, pp. 9–11.
- Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus in pregnancy: etiology, evaluation, and management // Endocrine Practice, 2009, vol. 15, no. 4, pp. 377–382.
- Rose B.D. and Post T.W. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 5th edition, 2001.
- Miller M., Dalakos T., Moses A.M., Fellerman H., and Streeten D.H. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion // Annals of Internal Medicine, 1970, vol. 73, no. 5, pp. 721–729.
- Zerbe R.L. and Robertson G.L. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria // The New England Journal of Medicine, 1981, vol. 305, no. 26, pp. 1539–1546.
- Robertson G.L. Diseases of the posterior pituitary // in Endocrinology and Metabolism, D. Felig, J. D. Baxter, A. E. Broadus, and L. A. Frohman, Eds., pp. 251–277, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 1981.
- Miller M., Dalakos T., Moses A.M., Fellerman H., and Streeten D.H. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion // Annals of Internal Medicine, 1970, vol. 73, no. 5, pp. 721–729.
- Zerbe R.L. and Robertson G.L. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria // The New England Journal of Medicine, 1981, vol. 305, no. 26, pp. 1539–1546.
- Lam K.S.L., Wat M.S., Choi K.L., Ip T.P., Pang R.W.C., and Kumana C.R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus // British Journal of Clinical Pharmacology, 1996, vol. 42, no. 3, pp. 379–385.
- Lane R.M. SSRIs and hyponatremia // The British Journal of Clinical Practice, 1997, vol. 51, no. 3, pp. 144–146.
- Cook J.D., Caplan Y.H., LoDico C.P., and Bush D.M. The characterization of human urine for specimen validity determination in workplace drug testing: a review // Journal of Analytical Toxicology, 2000, vol. 24, no. 7, pp. 579–588.