

Léčba diabetes insipidus u dospělých

prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

IV. interní hematologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Diabetes insipidus může být způsoben chyběním antidiuretického hormonu (centrální diabetes insipidus) nebo neschopností ledvin reagovat na tento hormon (nefrogenní diabetes insipidus). V diagnostice polyurie je důležité vyloučit osmotickou polyurii a onemocnění ledvin. K odlišení diabetes insipidus od primární polydipsie slouží test s odebráním tekutin.

Základem léčby centrálního diabetes insipidus je desmopresin. Dnes je k dispozici jen sublinguální forma, kdy se vstřebává méně než 1 % látky. U většiny nemocných je dostatečné kompenzace dosaženo při podávání desmopresinu dvakrát denně v dávce 120 µg, někdy je však potřebná dávka až dvojnásobná.

Pokud dojde při terapii k hyponatremii, snižujeme dávku desmopresinu, jeho úplné vysazení je nebezpečné, protože natremie se upravuje příliš rychle a hrozí vznik myelinolýzy. Dalším úskalím terapie jsou nemocní se současnou ztrátou pocitu žízně.

U nefrogenního diabetu insipidu je možno snížit diurézu asi na polovinu omezením příjmu soli, podáváním thiazidových diuretik a nesteroidních antirevmatik. Jsou-li příčinou mutace ve V2 receptorech, lze některé ovlivnit nepeptidovými agonisty.

Klíčová slova: diabetes insipidus, diagnóza, léčba, polyurie.

Treatment of diabetes insipidus in adults

The cause of diabetes insipidus is either impaired vasopressin secretion (central diabetes insipidus) or lack of its function (nephrogenic diabetes insipidus). In patients with polyuria it is crucial to rule-out osmotic diuresis and kidney disease. The dehydration test is necessary for differential diagnosis between diabetes insipidus and primary polydipsia.

Desmopressin has been the drug of choice for central diabetes insipidus for many years. Only sublingual form is available today, when less than 1 % of administered dose is absorbed. Sufficient compensation is usually achieved by the dose of 120 µg twice a day, sometimes higher and/or more frequent doses are needed.

Should hyponatraemia appear during treatment the desmopressin dose is decreased; complete withdrawal is dangerous as natraemia rises too quickly and the patient is in danger of pontine myelinolysis. Patients with impaired thirst sensation represent the major problem. In nephrogenic diabetes insipidus the diuresis can be decreased by salt restriction with thiazide diuretics and nonsteroid anti-inflammatory drugs. Some specific types of nephrogenic diabetes insipidus caused by V2 receptor mutations respond to treatment with soluble non-peptide agonists.

Key words: diabetes insipidus, diagnosis, treatment/management, polyuria.

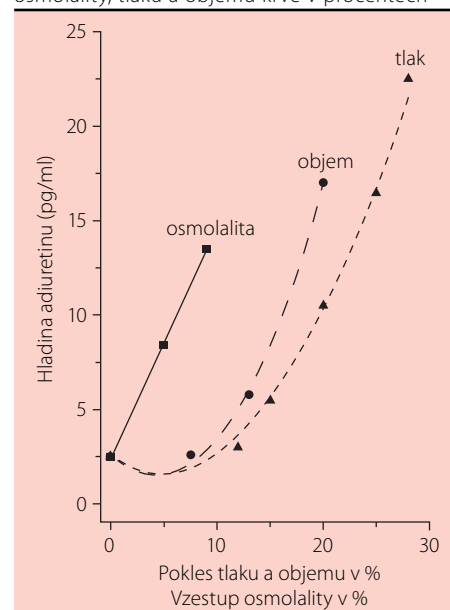
Jako diabetes se označuje stav, kdy nemocný vylučuje velké množství moči. Insipidus znamená bez chuti a tím se odlišuje od diabetu mellitu, tedy latinsky – sladký jako med. Moč je hypotonická, zředěná a bez chuti. Choroba je způsobena neschopností koncentrovat moč buď v důsledku chybění sekrece antidiuretického hormonu (centrální, hypotalamický či neurogenní diabetes insipidus), nebo jeho neúčinnosti v ledvinách (nefrogenní diabetes insipidus).

Antidiuretický hormon (adiuretin, vazopresin) je peptid o devíti aminokyselinách, který se vytváří ve specializovaných jádrech hypotalamu – supraoptickém a paraventriculárním. Adiuretin vzniká jako další peptidové hormony z většího prehormonu. Molekula prehormonu je v sekrečních granulích štěpena na aktivní hormon a neurofyzin I. Tato sekreční granula přitom putují z příslušných jader nervovým vláknem do neurohypofýzy, kde jsou vyplaveny do krve. Při stimulaci se jednak vyplavuje hormon ze sekrečních granulí do oběhu, zároveň se ale také urychluje transport těchto granulí a syntéza prehormonu.

Sekrece antidiuretického hormonu (ADH) je regulována osmolalitou séra, objemem intravaskulární tekutiny a krevním tlakem. Tyto systémy jsou oddělené do té míry, že historicky se mělo za to, že jde o dva zvláštní hormony, a proto má adiuretin dva názvy, kromě antidiuretického hormonu také vazopresin. Osmoreceptory jsou lokalizovány v přední části hypotalamu v cirkumventrikulárních orgánech, především organum vasculosum laminae terminalis. Baroreceptory potom v karotickém sinu a oblouku aorty (vysokotlaké) a v síních a plicních žilách (nízkotlaké, detekující objem krve). Jak je znázorněno na obrázku 1, za fyziologických okolností reguluje sekreci především osmolalita séra. Již malá změna osmolality vyvolá významné ovlivnění sekrece adiuretinu, a tak osmolality séra. Tím je spolu s mechanismem žízně zajištěna konstantní osmolalita extracelulární tekutiny v úzkém rozmezí. Naopak změna objemu intravaskulární tekutiny musí být výrazná, aby dokázala stimulovat sekreci ADH. Uplatňuje se tak hlavně za patologických situ-

ací (srdeční selhání, cirhóza a zejména při terapii diuretiky), kdy přispívá k sekreci adiuretinu a ke vniku hyponatremie.

Graf 1. Závislost hladiny adiuretinu na změně osmolality, tlaku a objemu krve v procentech



Účinek antidiuretického hormonu je zprostředkován specifickými receptory. Receptor V1a působí cévní vazokonstrikci a některé další účinky, receptor V1b (nazývaný také V3) se nachází v buňkách adenohypofýzy, kde stimuluje produkci ACTH (1). V2 receptor je přítomný ve sběracích kanálcích ledvin a jeho stimulace vede k tomu, že se stávají propustnými pro vodu a tím dochází ke koncentraci moči. Dnes je dobře znám mechanismus tohoto působení, kdy dochází po aktivaci receptoru k přechodu akvaporinů 2 do membrány hlavních buněk a formování vodních kanálů. Akvaporiny 3 a 4 jsou konstantně přítomny v bazolaterální membráně těchto buněk (2).

Změny v těhotenství

V graviditě fyziologicky stoupá objem extracelulární tekutiny o 5–7 litrů a zároveň klesá osmolalita plazmy. To je způsobeno vazodilatací a změnou nastavení osmostatu na nižší hodnotu. Tyto změny jsou zprostředkovány peptidovým hormonem relaxinem produkovaným ve žlutém tělísku a placentě. Placenta dále secernuje enzym oxytocinázu, která štěpí nejen oxytocin, ale také adiuretin. U zdravé ženy dokáže neurohypofýza dostatečně zvýšit produkci adiuretinu a kompenzovat tak nadměrné odbourávání. Pokud je však přítomna mírná porucha sekrece nebo funkce adiuretinu, dojde k demaskování diabetes insipidus (3, 4).

Změny ve stáří

Stáří lidé mají normální schopnost secernovat adiuretin, ale jeho účinnost v ledvinách je snížena. Dále mají menší pocit žízně. Schopnost ledvin maximálně koncentrovat moč, ale na druhé straně i schopnost vyloučit vodní nálož je omezená. Celková tělesná voda je snížena až na polovinu. To spolu s nižší glomerulární filtrací, interkurentními chorobami a množstvím podávaných léků predisponuje ke vzniku poruch vodního a minerálního hospodářství (5).

Příčiny diabetes insipidus

Diabetes insipidus může být způsoben nedostatečnou sekrecí adiuretinu (centrální diabetes insipidus), nebo jeho neúčinností na úrovni ledvin (nefrogenní diabetes insipidus). Oba stavy mohou být jak získané, tak vrozené. Kromě toho stejný klinický obraz polyurie a polydipsie vzniká tam, kde primární poruchou je nadměrný příjem tekutiny – primární polydipsie.

Tabulka 1. Centrální diabetes insipidus – etiologie

Příčina	Mladiství (%)	Dospělí (%)
Primární nádor mozku	22	30
■ před operací		13
■ po operaci		17
Idiopatický	58	25
Granulomatózní choroby	12	0
Metastatický nádor	0	8
Trauma	2	17
Postinfekční	6	0

Vrozený hypotalamický diabetes insipidus

Je způsoben mutací v genu pro pro hormon adiuretinu. Tato mutace vede k abnormální struktuře neurofyzinu, který se stává toxickým pro neurony jader a postupně vede k jejich odumření. Diabetes insipidus tak není přítomen od narození, ale vyvíjí se postupně během dětství, objevuje se mezi 1. a 6. rokem věku. Diabetes insipidus je také součástí Wolframova syndromu spolu s cukrovkou, atrofií optiku a hluchotou.

Získaný hypotalamický diabetes insipidus

Je mnohem častější. Možné příčiny jsou shrnuty v tabulce 1.

U dospělých je nejčastější příčinou nádor postihující hypotalamus – kraniofaryngeom, u mladších také germinom, dále meningiom, gliom nebo astrocytom. Adenomy hypofýzy se projevují diabetem insipidem vzácně, pokud se šíří supraselárně. Další možnou příčinou jsou nádory metastatické. Maligní tumory metastazují do neurohypofýzy častěji než do předního laloku hypofýzy a nejsou vzácné u generalizace ovískového karcinomu plic nebo karcinomu prsu. Poruchou sekrece adiuretinu se mohou projevit také hematologické malignity – lymfomy i leukemie. Primární nádory hypofyzární oblasti rostou obvykle pomalu, takže rychlé zvětšování ložiska nutí myslet na metastázu.

Granulomatózní choroby jako histiocytóza X, sarkoidóza nebo Wegenerova granulomatóza jsou u dospělých vzácné, obvykle spojené s postižením jinde v těle a diagnóza je jasná.

Diabetes insipidus není vzácný po úrazu mozku (nebo po operaci v oblasti sedla). Závažný diabetes insipidus se rozvíjí asi u 3 % nemocných po tupém poranění hlavy, ale lehčí formy nedostatečné sekrece adiuretinu lze diagnostikovat u 21–26 % případů (6). Posttraumatický diabetes insipidus může mít třífázový průběh. Nejprve dojde do 24 hodin od úrazu nebo od operace k rozvoji polyurie z nedostatku adiuretinu.

Během 5–7 dnů se však rozvíjí naopak nepřiměřená sekrece adiuretinu s retencí vody a diluční hyponatremií. Je to vysvětlováno vyplavením adiuretinu ze sekrečních granulí poškozených buněk. Za další týden může vzniknout permanentní nebo přechodný diabetes insipidus. U nemocných v bezvědomí po úrazu hlavy vede polyurie k významné dehydrataci a naopak hyponatremie zhoršuje průběh edémem mozku. Diabetes insipidus se může vyvinout i po klinicky nezávažném poranění hlavy. Konečně u řady nemocných příčinou vzniku insuficience sekrece adiuretinu neodhalíme a etiologie zůstane neznámá – idiopatický diabetes insipidus. Ukázalo se, že v některých „idiopatických“ případech je příčina autoimunitní (7).

Nefrogenní diabetes insipidus

Vrozený diabetes insipidus je způsobený v 90 % případů mutací V2 receptoru pro adiuretin. Dnes je známo více než 200 různých mutací. Gen pro receptor je lokalizován na chromozomu X, a tak jsou postiženi muži. U zbývajících 10 % je dědičnost autozomálně recesivní s postižením obou pohlaví a příčinou je mutace genu pro akvaporin 2. Na rozdíl od vrozeného hypotalamického insipidu vzniká polyurie a hypertonická dehydratace ihned po porodu.

Získaný nefrogenní diabetes insipidus je důsledkem neschopnosti ledvin koncentrovat moč. Příčinou může být organické onemocnění ledvin (polycystóza, intersticiální nefritida, obstrukční uropatie, pokročilá renální insuficience), minerálové poruchy (hypokalemie a hyperkalcemie), vliv léků (lithium, kolchicin, gentamycin, amfotericin B), hematologické onemocnění (myelom, srpkovitá anémie) nebo proteinová malnutrice. Na tyto příčiny je nutno vždy pomýšlet při jakémkoliv polyurii (8).

Klinické příznaky

Hypotalamický diabetes insipidus se obvykle vyvíjí rychle. Nemocný začne mít velkou žízeň, která jej nutí vypít 5–20 litrů tekutin, a polyurii.

Pokud je zachován pocit žízně a je umožněn dostatečný přístup k tekutině, nevzniká hypernatremie ani dehydratace. Hladina sodíku a osmolalita séra se pohybují na horní hranici normy. Jakmile není možný dostatečný přísun tekutiny (například při poruše vědomí), rychle se rozvíjí hypertoničná dehydratace. Anamnesticky pátráme po možných vyvolávajících momentech – zejména úrazy hlavy, užívané léky.

Při vyšetření je nutno nejprve objektivizovat polyurii. Sběr velkého množství moči není pro pacienta praktický, lepší je mnohdy zapisovat čas a objem každé porce. Horní hranice normálního objemu moči za 24 hodin bývá udávána u dospělých jako 40 ml/kg hmotnosti. V praxi bývá nutné vyšetření při opakovaných objemech vyšších než asi 4 litry za den. Je-li skutečně přítomna polyurie, je na prvním místě nutno vyloučit osmotickou polyurii, zejména dekompenzovaný diabetes mellitus. K tomu slouží vyšetření specifické hmotnosti a osmolality moči. Osmolalita vyšší než 300 mosmol/kg (specifická hmotnost nad 1 015 g/l) vylučuje diabetes insipidus. Potom vyšetření moči na přítomnost glukózy, glykemie a hladiny močovin a kreatininu v séru vede ke správné diagnóze. Diuréza větší než 10 litrů za den může však být prakticky jen u diabetu insipidu a primární polydipsie.

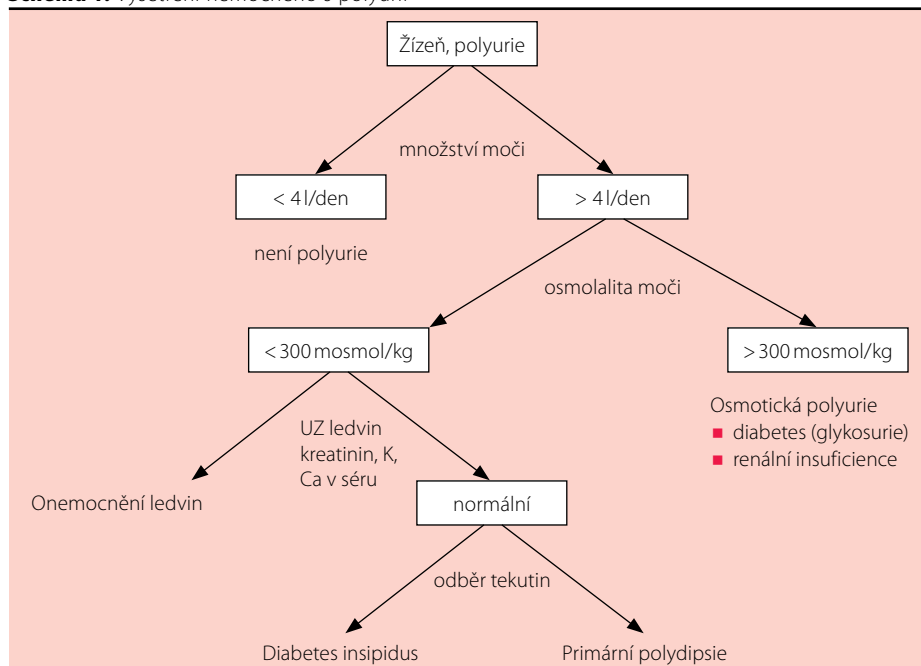
V dalším kroku je vyloučení organického onemocnění ledvin – moč a sediment, hladina močovin a kreatininu v séru, ultrazvuk ledvin. Vyšetřujeme také kalcemii a kalemii k vyloučení iontových příčin nefrogenního diabetu.

Jsou-li tato vyšetření negativní a osmolalita moči nízká, jde o diabetes insipidus, nebo o primární polydipsii, kdy nemocný pije primárně velké množství tekutiny, a tak fyziologicky blokuje produkci adiuretinu. Tyto dva stavy nelze odlišit jinak než reakcí osmolality moči na zvýšení osmolality v séru po odebrání tekutin. To prakticky nelze provádět ambulantně a je nutná krátkodobá hospitalizace. Někdy však k vyloučení diabetes insipidus stačí požádat pacienta, aby přišel k vyšetření ráno a nic nepil od předchozího večera. Pokud je osmolalita moči dostatečná a natremie normální, lze insipidus vyloučit. Naopak natremie nad 145 mmol/l a osmolalita moči pod 200 mosmol/kg jej potvrzuje.

Při testu s odebráním tekutin nemocný nic nepije a měříme osmolalitu a objem každé porce moči. Žíznit má vydržet tak dlouho, dokud nenastane jedna z těchto skutečností:

- osmolalita séra nad 300 mosmol/kg nebo natremie nad 145 mmol/l
- pokles hmotnosti o více než 3 %

Schéma 1. Vyšetření nemocného s polyurií



- osmolalita moči následných vzorků moči nestoupá o více než 10 % (a osmolalita séra stoupá, pokud klesne, nemocný se tajně napil)

Potom je podán desmopresin (v současnosti je dostupný jen v sublinguálních tabletkách jako Minirin Melt) a vyšetříme osmolalitu dalších dvou porcí moči.

Doba potřebná k dosažení výše uvedeného hyperosmolality séra je krátká u kompletního insipidu (4 hodiny), a naopak může být dlouhá u nemocných s psychogenní polydipsií (18 hodin). Pro centrální diabetes insipidus je diagnostický vzestup močové osmolality po podání exogenního adiuretinu o více než 9 %, u kompletní insuficience je nad 50 %. Absolutní hodnota maximální močové osmolality není rozhodující (bývá relativně nízká, okolo 600–800 mosmol/kg u jakékoliv děletrvající polyurie včetně psychogenní polydipsie).

Při průkazu hypotalamického diabetes insipidus je indikováno vyšetření magnetickou rezonancí. Neurohypofýza se normálně zobrazuje jako hyperintenzita („světlá skvrna“) v T1 vážených obrazech díky obsahu sekrečních granulí. Přítomnost světlé skvrny činí diagnózu kompletního hypotalamického diabetes insipidus nepravděpodobnou. Chybět může ale i u nefrogenního insipidu (sekreční granula jsou vyčerpána při chronické stimulaci) nebo ve stáří. Magnetická rezonance také odhalí možnou příčinu – nádor, granulomatózní proces. Vždy také pátráme po možných dalších hormonálních poruchách funkce hypofýzy.

Kongenitální nefrogenní diabetes insipidus trvá od narození, matka má vždy poruchu koncentrační schopnosti a bývá pozitivní rodinná anamnéza postižení mužských příbuzných. Lze jej doložit stanovením hladiny ADH v séru.

Léčba

Lékem volby u hypotalamického insipidu je desmopresin, peptidový analog vyvinutý českým chemikem ing. Zaoralem (9). Tento peptid má mnohem delší poločas a prakticky žádný účinek presorický (na V1 receptory). Lze jej podávat parenterálně, pro chronické užívání se tradičně dával intranazálně. Délka antiuretického účinku desmopresinu se zvyšuje s podanou dávkou, při intravenózně podané dávce 0,5 µg je maximální a trvá asi 12 hodin (10). Při intranazálním podání bylo tohoto efektu dosaženo podáním dávky 5–10 µg. Pokud je lék podán perorálně, je nutno podat dávku dvacetkrát vyšší (11). Tablety ani nosní sprej nejsou již dostupné a dnes léčíme sublinguálními tabletami – Minirin Melt. Dávka potřebná pro dosažení maximálního účinku se pohybuje okolo 120 µg. Vstřebávání i účinnost adiuretinu jsou však individuální. Citlivější jsou starší ženy (12). V praxi se podává Minirin nejčastěji dvakrát denně 60–120 µg. Vzácně stačí jedna dávka na noc, jiní nemocní musejí užívat lék ve třech dávkách. Pokud je zachován pocit žízně, nehrozí dehydratace a hypernatremie. Nemocní jsou spíše ohroženi převodněním a diluční hyponatremií. Neměli by pít bez pocitu žízně (například jít na pivo). Někdy se doporučuje jednou za týden dávku vynechat a nechat vyšší diurézu do pocitu žízně. Pokud zjistíme výraznější hyponatremii,

snížíme dávku Minirinu, ale nevysazujeme lék zcela. Rychlý vzestup osmolality séra při velké vodní diuréze by totiž mohl způsobit neurologické komplikace – pontinní myelinolýzu.

Adipsický diabetes insipidus

Velký problém nastává při léčení nemocných, kteří mají nejen poruchu sekrece adiuretinu, ale také porušené centrum žízně. To se nachází v předním hypotalamu, příčinou jsou většinou nádory této oblasti (kraniofaryngiomy, germinomy), operace aneuryzmatu přední komunikující arterie, granulomatózní choroba nebo úraz mozku (13). Tito nemocní mají opakovaně epizody těžké hypernatremie, která se rozvíjí bez klinických příznaků až do vzniku křečí nebo poruchy vědomí z hypertonické encefalopatie. U třetiny jsou přítomny další hypotalamické příznaky, zejména obezita. V léčbě zdůrazňujeme pravidelný a kontrolovaný příjem tekutin, používá se fixní dávka desmopressinu s denní kontrolou hmotnosti pacienta a častými kontrolami natremie.

Léčba nefrogenního diabetu insipidu

Pokud je příčinou lék, je nutné jeho vysazení; korigujeme eventuální minerálovou poruchu. U vrozeného nefrogenního insipidu je základem léčby dostatečný přísun tekutin. Diurézu snižujeme thiazidovými diuretiky za podmínky současného

omezení příjmu soli. Mechanismem účinku je vytvoření deficitu nátría a snížení objemu extracelulární tekutiny (se snížením glomerulární filtrace a zvýšením reabsorpce sodíku a vody v proximálním tubulu). S výhodou se podávají i současně diuretika šetřící draslík. Množství moči také snižují nesteroidní antiflogistika. Je-li příčinou nefrogenního diabetu insipidu mutace receptoru V2, pak u některých typů mutací (missense mutace, třída II) jsou retinovány mutované receptory v endoplazmatickém retikulu bez ztráty jejich funkce. V těchto případech se prokázala účinnost nepeptidových agonistů, které jsou schopny proniknout do buňky (14).

Literatura

1. Antoni FA, Holmes MC, Makara GB, et al. Evidence that the effects of arginine-8-vasopressin (AVP) on pituitary corticotropin (ACTH) release are mediated by a novel type of receptor. *Peptides* 1984; 5: 519–522.
2. Schrier RW. Aquaporin-related disorders of water homeostasis. *Drug News Perspect* 2007; 20: 447–453.
3. Aleksandrov N, Audibert F, Bedard MJ, et al. Gestational diabetes insipidus: a review of an underdiagnosed condition. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 225–231.
4. Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus in pregnancy: etiology, evaluation, and management. *Endocr Pract* 2009; 15: 377–382.
5. Sands JM. Urine concentrating and diluting ability during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 1352–1357.
6. Čáp J. Hormonální poruchy po úrazu mozku. *Vnitřní lékařství* 2006; 52: 941–946.
7. De Bellis A, Sinisi AA, Pane E, et al. Involvement of Hypothalamus Autoimmunity in Patients with Autoimmune Hypopituitarism: Role of Antibodies to Hypothalamic Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3684–3690.

8. Makaryus AN, McFarlane SI. Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 65–71.

9. Vavra I, Machova A, Holecek V, et al. Effect of a synthetic analogue of vasopressin in animals and in patients with diabetes insipidus. *Lancet* 1968; 1: 948–952.

10. Juul KV, Bichet DG, Norgaard JP. Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine* 2011; 40: 67–74.

11. Lam KS, Wat MS, Choi KL, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 379–385.

12. Juul KV, Klein BM, Sandstrom R, et al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F1116–F1122.

13. Mavrikis AN, Tritos NA. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 851–859.

14. Los EL, Deen PM, Robben JH. Potential of nonpeptide (ant) agonists to rescue vasopressin V2 receptor mutants for the treatment of X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Neuroendocrinol* 2010; 22: 393–399.

Článek přijat redakcí: 3. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 4. 1. 2013

prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

IV. interní hematologická klinika

LF UK a FN v Hradci Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

capj@lfhk.cuni.cz
