



DIABETES INSIPIDUS: MODERN ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY

Munisa Saifitdinkhujaeva

Student

Tashkent State Dental Institute (TSDI) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent

Zafar Sanoev

Lecturer

Tashkent State Dental Institute (TSDI) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan Uzbekistan, Tashkent

ABOUT ARTICLE

Key words: diabetes insipidus, etiology of polyuria-polydepsia syndrome, desmopressin

Received: 23.12.24

Accepted: 25.12.24

Published: 27.12.24

Abstract: Diabetes insipidus currently affects 1 in 25,000 people. Diabetes insipidus, both central and nephrogenic, can be hereditary or acquired. Acquired forms of DI are much more common than hereditary forms, which account for only about 6–10% of DI cases. Primary polydipsia is most often associated with psychiatric disorders such as schizophrenia, schizoaffective or bipolar disorders, but has also been described in patients with anxiety and anorexia or other addictive disorders. In most patients with central DI, osmoregulated thirst is intact, and therefore oral fluid intake accurately compensates for urinary and insensible water losses. Therefore, even without treatment, patients are usually eunatremic. Treatment is usually initiated with desmopressin. The main complication of desmopressin therapy is hyponatremia. A retrospective review found that 27% of patients with central DI have mild hyponatremia on routine electrolyte testing, and 15% develop more severe hyponatremia with long-term follow-up.

DIABET INSIPIDUS: FARMAKOTERAPIYANING ZAMONAVIY JIHATLARI**Munisa Sayfitdinxo'jaeva**

Talaba

*O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Toshkent davlat stomatologiya instituti (TDSI),**O'zbekiston, Toshkent***Zafar Sanoev**

O'qituvchi

*O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Toshkent davlat stomatologiya instituti (TDSI).**O'zbekiston, Toshkent*

MAQOLA HAQIDA

Kalit so'zlar: diabet insipidus, poliuriya-polidepsiya sindromi etiologiyasi, desmopressin**Annotatsiya:** Hozirgi vaqtda diabet insipidus 25 000 kishidan 1 tasida uchraydi. Diabet insipidus - ham markaziy, ham nefrogen - irsiy yoki orttirilgan bo'lishi mumkin. SHning orttirilgan shakllari irsiy shakllarga qaraganda ancha keng tarqalgan bo'lib, ND holatlarining atigi 6-10% ni tashkil qiladi. Birlamchi polidipsiya ko'pincha shizofreniya, shizoaffektiv yoki bipolyar kasalliklar kabi psixiatrik kasalliklar bilan bog'liq, ammo tashvish va anoreksiya yoki boshqa giyohvandlik kasalliklari bo'lgan bemorlarda ham tasvirlangan. Markaziy DI bo'lgan bemorlarning ko'pchiligida osmoregulyatsiya qilingan tashnalik buzilmaydi va shuning uchun og'iz orqali suyuqlik iste'mol qilish siydik va sezilmaydigan suv yo'qotishlarini aniq qoplaydi. Shuning uchun, hatto davolanmasa ham, bemorlar odatda eunatremikdir. Odatda desmopressin bilan davolash boshlanadi. Desmopressin terapiyasining asosiy asoratlari hiponatremi hisoblanadi. Retrospektiv tekshiruv shuni ko'rsatdiki, markaziy DI bilan og'rigan bemorlarning 27 foizi muntazam elektrolitlar tekshiruvida engil giponatremiyaga ega va 15 foizi uzoq muddatli kuzatuv bilan yanada og'irroq hiponatremi rivojlanadi.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ**Муниса Сайфитдинхужаева**

Студентка

*Ташкентского государственного стоматологического института (ТГСИ) Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,**Узбекистан, Ташкент*

Зафар Саноев

Преподаватель

Ташкентского государственного стоматологического института (ТГСИ) Министерства
здравоохранения Республики Узбекистан
Узбекистан, Ташкент

О СТАТЬЕ

Ключевые слова: несахарный диабет, этиология синдрома полиурии-полидипсии, десмопрессин

Аннотация: Несахарный диабет на сегодняшний день встречается 1 на 25 000 человек. Несахарный диабет – как центральный, так и нефрогенный – может быть наследственным или приобретенным. Приобретенные формы НД встречаются гораздо чаще, чем наследственные формы, на которые приходится всего около 6–10% случаев НД. Первичная полидипсия чаще всего связана с психиатрическими заболеваниями, такими как шизофрения, шизоаффективные или биполярные расстройства, но также была описана у пациентов с тревогой и анорексией или другими расстройствами зависимости. У большинства пациентов с центральным НД осморегулируемая жажда не нарушена, и поэтому пероральный прием жидкости точно компенсирует мочевые и неощутимые потери воды. Поэтому даже без лечения пациенты, как правило, эунариемичны. Обычно начинают лечение десмопрессином. Основным осложнением терапии десмопрессином является гипонатриемия. Ретроспективный обзор показал, что у 27% пациентов с центральным НД наблюдается легкая гипонатриемия при рутинном тестировании электролитов, а у 15% развивается более тяжелая гипонатриемия при длительном наблюдении

Введение. Несахарный диабет (НД) — редкое заболевание с распространенностью ~ 1 на 25 000 человек. Расстройство может проявиться в любом возрасте, и распространенность одинакова среди мужчин и женщин.

Несахарный диабет является формой синдрома полиурии-полидипсии и характеризуется чрезмерной гипотонической полиурией (>50 мл/кг массы тела/24 ч) и полидипсией (>3 л/день) [1]. После исключения нарушений осмотического диуреза (таких как неконтролируемый сахарный диабет) дифференциальная диагностика НД включает различение первичных форм (центральной или почечной) и вторичных форм (в результате первичной полидипсии). Третья, редкая форма несахарного диабета, называемая

гестационным НД, может возникнуть во время беременности и далее здесь не обсуждается. Центральный несахарный диабет является результатом недостаточной секреции и обычно недостаточного синтеза аргинин-вазопрессина (АВП) в гипоталамо-нейрогипофизарной системе в ответ на осмотическую стимуляцию и может быть приобретенным или (реже) наследственным [2]. Нефрогенный несахарный диабет является результатом резистентности почек к АВП, либо из-за мутаций в гене, кодирующем рецептор аргинин-вазопрессина 2 (*AVPR2*) или аквапорин 2 (*AQP2*) [3], либо как побочный эффект лекарств или из-за электролитных нарушений. Первичная полидипсия характеризуется чрезмерным потреблением жидкости, что последовательно приводит к полиурии, несмотря на сохранную секрецию АВП и соответствующую антидиуретическую реакцию почек.

Независимо от этиологии, все формы синдрома полиурии-полидипсии приводят к водному диурезу из-за невозможности максимально концентрировать мочу.

Дифференциация этих типов важна, поскольку стратегии лечения различаются, а применение неправильного лечения может быть опасным [4]. Однако точная диагностика часто затруднена [5], особенно у пациентов с первичной полидипсией или частичными формами центрального и нефрогенного НД.

В этой статье мы опишем различные типы и этиологии несахарного диабета типичные клинические проявления, а также сосредоточимся на клинических последствиях центрального НД помимо полиурии. мы обсудим варианты лечения, особенно центрального НД.

Этиология синдрома полиурии-полидипсии

Несахарный диабет – как центральный, так и нефрогенный – может быть наследственным или приобретенным. Приобретенные формы НД встречаются гораздо чаще, чем наследственные формы, на которые приходится всего около 6–10% случаев НД [6]. Различают приобретенные и наследственные формы НД. Приобретенные формы центрального НД развиваются вторично по отношению к поражениям нейрогипофиза или гипоталамического срединного возвышения, что приводит к недостаточному синтезу или секреции АВП. Повреждение локальной компрессией может возникнуть из-за первичных опухолей мозга (например, краниофарингиомы, герминомы) или метастазов. Центральный НД из-за аденом гипофиза встречается редко, но послеоперационный НД после резекции аденом или других опухолей гипофиза является наиболее частой причиной приобретенного центрального НД и наблюдается примерно в 20% случаев хирургии гипофиза [7]. Послеоперационный НД часто носит транзиторный характер, но в зависимости от степени разрушения нейронов может развиваться постоянное заболевание.

Более редкими причинами приобретенного центрального НД являются гипопизит, инфильтративные заболевания (такие как гистиоцитоз, саркоидоз) или инфекционные заболевания (менингит, энцефалит, туберкулез). У 25–50% пациентов с центральным НД, возникшим во взрослом возрасте, изначально не удается определить основное заболевание, и эти случаи называются идиопатическим НД.

Наследственные формы следует подозревать, если НД проявляется в раннем возрасте и при наличии положительного семейного анамнеза. Фактически, преобладающий тип наследования при центральном семейном НД является аутосомно-доминантным и развивается на основе мутации в гене *ABP1* [8]. Реже центральный НД вызывается аутосомно-рецессивным заболеванием (синдромом Вольфрама) из-за мутации в гене *WFS1* [9].

При нефрогенном НД концентрирующая способность нефронов нарушается из-за почечной резистентности к АВП. Терапия литием является наиболее частой причиной приобретенного нефрогенного НД и может быть обратимой, если литий удаляется. Однако длительное лечение литием (>18 лет воздействия), вероятно, приводит к постоянному нефрогенному НД [10]. Помимо лекарств, нарушения электролитного баланса, такие как гипокалиемия или гиперкальциемия, могут способствовать (обратимому) нефрогенному НД, вероятно, посредством временного снижения экспрессии аквапорина 2 (АКП2) [11].

Большинство (>90%) случаев наследственного нефрогенного НД обусловлены мутациями потери функции, сцепленными с X-хромосомой, в гене *ABPP2*, что приводит к нарушению регуляции АВП2 [12, 13]. Было выявлено более 250 мутаций *ABPP2*, которые приводят к полному дефициту АВП у пациентов мужского пола. Гетерозиготные пациенты женского пола иногда также страдают в различной степени в случае перекошенной инактивации X-хромосомы [12]. Оставшиеся 10% наследственного нефрогенного НД объясняются мутациями потери функции в гене *AKP2* (было выявлено >60 мутаций, вызывающих заболевание), которые могут наследоваться как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу [3].

Как центральный НД, так и нефрогенный частичный НД могут быть выявлены во время беременности, когда АВП все больше разрушается плацентарным ферментом вазопрессиназой (гестационный НД) [14].

Первичная полидипсия чаще всего связана с психиатрическими заболеваниями, такими как шизофрения, шизоаффективные или биполярные расстройства [15], но также была описана у пациентов с тревогой и анорексией или другими расстройствами зависимости [16]. Интересно, что первичная полидипсия, по-видимому, все чаще встречается у людей, заботящихся о своем здоровье, которые хотят улучшить свое

благополучие за счет чрезмерного потребления воды [16, 17]. Независимо от наличия или отсутствия базовой психопатологии, первичную полидипсию можно отнести к категории психогенной или привычной полидипсии. Сходным расстройством является пивная потomanия, которая характеризуется потреблением большого количества пива, обычно сопровождающимся низким потреблением растворенных веществ, что увеличивает риск гипонатриемии и интоксикации жидкостью. Патофизиологическая основа первичной полидипсии до конца не изучена. Нейронные и функциональные изменения в центре жажды и области гиппокампа, как предполагается, способствуют изменению регуляции потребления жидкости при первичной полидипсии [18, 19]. Помимо психопатологических или привычных факторов, первичная полидипсия может быть также вызвана поражениями гипоталамуса, нарушающими регуляцию жажды [4]. Эти поражения могут быть такими же, как и те, что обнаруживаются при центральном НД;

Лечение центрального несахарного диабета

У большинства пациентов с центральным НД осморегулируемая жажда не нарушена, и поэтому пероральный прием жидкости точно компенсирует мочевые и неощутимые потери воды. Поэтому даже без лечения пациенты, как правило, эунатриемичны. Обычно начинают лечение десмопрессином. Десмопрессин дозируется эмпирически. Чтобы избежать основного неблагоприятного эффекта гипонатриемии, следует начинать с минимальной дозы десмопрессина, необходимой для контроля симптомов. Первая доза обычно дается перед сном, чтобы изначально уменьшить ноктурию. Если полиурия и полидипсия сохраняются в течение дня, добавляется дневная доза. Обычно это пожизненное лечение, поскольку у большинства пациентов НД является постоянным. Исключением является НД после нейрохирургии, где он в основном только транзиторный, возникает в течение первых послеоперационных дней и прекращается впоследствии. Таким образом, пациенты с НД после трансфеноидальной операции, не должны получать фиксированную дозу десмопрессина, вместо этого необходимо тщательно наблюдать за степенью их полиурии. Если полиурия становится менее выраженной или прекращается, десмопрессин можно постепенно снижать или отменить. Если полиурия все еще присутствует через 2 недели после операции, то вероятность НД увеличивается.

Десмопрессин можно вводить интраназально, перорально, подкожно или внутривенно. Обычно рекомендуется начинать с перо

рального или интраназального препарата. Сообщалось о несколько более низком риске гипонатриемии при лечении пероральной дозой по сравнению с интраназальной дозой. Для интраназального препарата начальная доза 10 мкг перед сном может быть титрована вверх с шагом 10 мкг. Обычная суточная поддерживающая доза составляет от

10 до 20 мкг в день. Пероральная форма имеет более низкую эффективность, чем назальная форма, поскольку только около пяти процентов всасывается из кишечника. Таблетка 0,05 мг эквивалентна примерно 10 мкг назального спрея. Поэтому для перорального препарата начальная доза обычно составляет 0,05 мг перед сном с титрованием вверх до 0,1 мг до (макс.) 0,8 мг в разделенных дозах

Поскольку пероральная доза не может быть точно предсказана на основе предыдущей назальной дозы, перевод пациентов с назальной на пероральную терапию обычно требует некоторого повторного титрования дозы. Для внутривенного введения 2 мкг десмопрессина ацетата можно вводить в течение двух минут; продолжительность действия составляет 12 часов или более. Максимальная требуемая доза десмопрессина редко превышает 0,2 мг перорально, 120 мкг сублингвально или 10 мкг (один назальный спрей) 2–3 раза в день. Эти дозы обычно обеспечивают уровни десмопрессина в плазме выше, чем те, которые требуются для максимального антидиуреза, но снижают необходимость в более частом лечении [20].

Основным осложнением терапии десмопрессином является гипонатриемия. Ретроспективный обзор показал, что у 27% пациентов с центральным НД наблюдается легкая гипонатриемия при рутинном тестировании электролитов, а у 15% развивается более тяжелая гипонатриемия при длительном наблюдении [21]. Гипонатриемия развивается, когда антидиуретические эффекты терапии десмопрессином предотвращают свободное выделение воды, даже при нормальном потреблении жидкости. Этого можно избежать, отложив введение доз десмопрессина, чтобы обеспечить регулярный акварезис, но регулярные проверки электролитов рекомендуются во время начала терапии. Ежегодная проверка электролитов рекомендуется для долгосрочного наблюдения, хотя необходим более частый мониторинг, если эпизоды гипонатриемии случаются чаще.

Пациентам с тяжелым заболеванием десмопрессин следует вводить парентерально. Внутривенный путь введения обычно предпочтительнее, поскольку он устраняет опасения по поводу абсорбции и имеет ту же общую продолжительность действия, что и другие парентеральные пути. Должно произойти быстрое снижение диуреза, а антидиуретический эффект обычно длится от 6 до 12 часов. Осмоляльность мочи и объем мочи следует контролировать, чтобы убедиться, что доза была эффективной, а плазменный натрий следует измерять с частыми интервалами, чтобы обеспечить улучшение гипернатриемии.

Пациентов с НД и тяжелым обезвоживанием следует лечить гипотоническими жидкостями, либо энтерально (используя воду или молоко), либо, при необходимости, внутривенно (используя 5% декстрозу в воде). Гипотонические жидкости следует вводить в виде внутривенной инфузии, при этом скорость должна быть скорректирована так, чтобы

превысить почасовой диурез и компенсировать рассчитанный общий дефицит воды в организме. Обычной целью является обеспечение достаточного количества воды для безопасной нормализации сывороточного натрия со скоростью $<0,5$ ммоль/л в час (<10 – 12 ммоль/л в день) [22].

Важно подчеркнуть, что, поскольку гипернатриемическая дегидратация связана с гиперкоагуляционным состоянием, риск венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии является значительным, особенно у неподвижного пациента [23]. Поэтому рекомендуется регулярно назначать профилактический подкожный низкомолекулярный гепарин во время эпизодов гипернатриемической дегидратации до тех пор, пока эунатриемия не восстановится.

Нефрогенный НД лечить сложнее, поскольку у этих пациентов наблюдается (по крайней мере частичная) резистентность к препаратам АВП. Однако у некоторых пациентов может наблюдаться ответ на лечение (максимальной дозой десмопрессина. Если возможно, следует скорректировать основное расстройство (например, гиперкальциемию). Пациентам следует рекомендовать диету с низким содержанием натрия, приводящую к умеренной гиповолемии, что снова стимулирует изотоническую проксимальную канальцевую реабсорбцию и тем самым снижает доставку растворенного вещества в дистальные отделы нефрона.

Тиазидные диуретики иногда эффективны из-за индуцированного натрийуреза, в основном в сочетании с диетой с низким содержанием натрия. Нестероидные противовоспалительные средства также могут использоваться, поскольку они блокируют синтез простагландинов, тем самым увеличивая независимую от АВП реабсорбцию воды.

Амилорид является предпочтительным препаратом для предотвращения прогрессирования или возможного улучшения течения литий-индуцированного диабета у пациентов, продолжающих прием лития.

До сих пор не существует разумных вариантов медицинской терапии для пациентов с первичной полидипсией. Эти пациенты продолжают испытывать жажду и пить даже при наличии осмоляльности плазмы, достаточно низкой для подавления секреции АВП, что может привести к серьезным осложнениям, таким как водная интоксикация и серьезные нарушения электролитного баланса.

Вывод: Изучив данные, можно сделать вывод то, что если диагностирован центральный НД, требуются визуализирующие исследования для выявления этиологии НД. У пациентов с идиопатическим центральным НД необходимо тщательное наблюдение, поскольку центральный НД может быть первым признаком основной патологии. Лечение

центрального НД включает восполнение дефицита свободной воды с помощью соответствующего потребления жидкости, восполнение дефицита гормона АДП и лечение основного заболевания с последующим регулярным мониторингом терапии.

Список использованных литератур

1. Robertson GL. Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995; **24**: 549–72.
2. Babey M, Kopp P, Robertson GL. Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; **7**: 701–14.
3. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol.* 2015; **11**: 576–88.
4. Fenske W, Allolio B. Clinical review: current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97**: 3426–37.
5. Carter AC, Robbins J. The use of hypertonic saline infusions in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1947; **7**: 753–66.
6. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, *et al.* Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med.* 2000; **343**: 998–1007.
7. Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, Arici B, Bally M, Schuetz P, *et al.* Postoperative copeptin concentration predicts diabetes insipidus after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100**: 2275–82.
8. Patti G, Scianguetta S, Roberti D, Di Mascio A, Balsamo A, Brugnara M, *et al.* Familial neurohypophyseal diabetes insipidus in 13 kindreds and 2 novel mutations in the vasopressin gene. *Eur J Endocrinol.* 2019; **181**: 233–44.
9. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, *et al.* Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; **5**: 54.
10. 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.
11. Marples D, Frøkiaer J, Dørup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest.* 1996; **97**: 1960–8.
12. Bichet DG. Genetics in endocrinology pathophysiology, diagnosis and treatment of familial nephrogenic diabetes insipidus. *Eur J Endocrinol.* 2020; **183**: R29–R40.
13. Arthus MF, Lonergan M, Crumley MJ, Naumova AK, Morin D, De Marco LA, *et al.* Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 2000; **11**: 1044–54.

14. Iwasaki Y, Oiso Y, Kondo K, Takagi S, Takatsuki K, Hasegawa H, *et al.* Aggravation of subclinical diabetes insipidus during pregnancy. *N Engl J Med.* 1991; **324**: 522–6.
15. Goldman MB. Brain circuit dysfunction in a distinct subset of chronic psychotic patients. *Schizophr Res.* 2014; **157**: 204–13.
16. 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.
17. Sailer C, Winzeler B, Christ-Crain M. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications and therapy. *Swiss Med Wkly.* 2017; **147**: w14514.
18. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: etiology, differential, and treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2007; **9**: 236–41.
19. Verghese C, De Leon J, Simpson GM. Neuroendocrine factors influencing polydipsia in psychiatric patients: an hypothesis. *Neuropsychopharmacology.* 1993; **9**: 157–66.
20. Lam KS, Wat MS, Choi KL, Ip TP, Pang RW, Kumana CR. 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**: 379–85.
21. Behan LA, Sherlock M, Moyles P, Renshaw O, Thompson CJ, Orr C, *et al.* Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study. *Eur J Endocrinol.* 2015; **172**: 243–50.
22. Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; **13**: 641–9.
23. Miljic D, Miljic P, Doknic M, Pekic S, Stojanovic M, Petakov M, *et al.* Adipsic diabetes insipidus and venous thromboembolism (VTE): recommendations for addressing its hypercoagulability. *Hormones (Athens).* 2014; **13**: 420–3.