

Diabetes insipidus: Diagnose og behandling

Kolbeinn Gudmundsson¹

Barneklubnikken, Rikshospitalet, 0027 Oslo

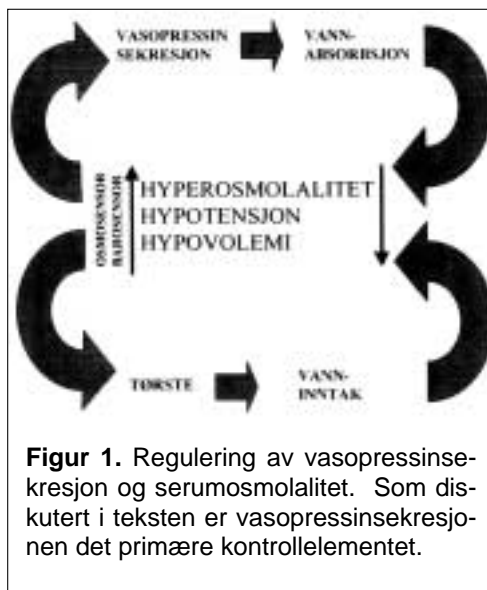
Definisjon

Diabetes Insipidus (DI) forårsakes av manglende kapasitet til urinkonsentrasjon p.g.a. manglende vasopressinproduksjon, sekresjon eller perifer effekt. En grundig gjennomgang av osmoregulering blev presentert i Pediatrisk Endokrinologi 1994 (1). Denne artikkelen tar sikte på å oppdatere diagnostikk og behandlingalternativer ved diabetes insipidus.

Fysiologi

Osmolalitet i serum kontrolleres nøye av et komplekst system som her vises i ett litt forenklet format (Figur 1). Osmolalitet holdes ganske konstant mellom 280 og 290 mosm/L. Ved osmolalitet under 280 utskilles nærmest ikke noe vasopressin, mens sekresjonen øker kraftig når osmolalitet kommer opp til 283 mosm/L. Tørste føler man ikke før en osmolalitet når omtrent 293 mosm/L. Takket være denne mekanismen slipper vi tørste for det meste og lar vasopressin gjøre jobben.

Vasopressin er ett enkelt peptid på kun 9 aminosyrer. Genet som ligger på kromosom 20 koder derimot for 162 aminosyrer, den største delen utgjøres av neurophysin som har en ukjent rolle, men som klippes bort før sekresjon av peptidet. Produksjon og lagring av vasopressin finner sted i nucleus paraventricularis og supraopticus. Disse kjerner ligger relativt langt fra hverandre, noe som gjør at neuro-



Figur 1. Regulering av vasopressinsekresjon og serumosmolalitet. Som diskutert i teksten er vasopressinsekresjonen det primære kontrollelementet.

nene som inneholder vasopressin sprer seg over ett relativt stort areal i hypothalamus. Sekresjon skjer kun i bakre hypofysen. Denne komplekse anatomien forklarer det velkjente trefase fenomenet hos neurokirurgiske pasienter. Det initiale traumaet forårsaker trolig ødem, nevronene stopper så sin vasopressin sekresjon og pasientene får klassisk DI. Etter 12-48 timer begynner skadde nevroner å degradere og "lekker ut" vasopressin helt ukontrollert. Dette leder til SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) som kan vare opp til 10 dager. Den tredje fasen av permanent DI oppstår i over 90% av pasienter dersom de fleste vasopressin nevronene er borte. Spesielt om fase to er kortvarig og mild, kan man se en partiell DI i fase tre.

Vasopressin i sirkulasjonen har en halveringstid på bare 5-10 minutter. Dette enkle peptid har en komplisert reseptor av typen 7

¹: Korrespondanse til:
Seksjonsoverlege Kolbeinn Gudmundsson
Barneklubnikken, Rikshospitalet
0027 Oslo
Tlf: 22867010
Fax: 22422822
E-post: kolbeinn.gudmundsson@labmed.uio.no

transmembran G-protein koblet reseptor. Det finnes minst tre typer reseptorer (V1,2,3), og V2 er den som har med osmoregulering å gjøre. Den høyeste konsentrasjonen av V2 reseptorer finnes i nyrenes samletubuli der aktivering med vasopressin forårsaker exocytose av aquaporiner som er proteinstrukturer i en membran som gjør den permeabel for vann. Den ellers vanntette membranen i tubuli blir altså permeabel for fritt vann som strømmer med konsentrasjonsgradienten i nyrenes medulla og resterende urin blir konsentrert (Figur 2). Hyperkalsemi, hypokalemi, litium og legemidlet demeclocyclin kan alle forårsake DI i varierende grad. Man spekulerer i at de forårsaker forstyrrelser i denne postreseptor kaskaden, men mekanismen er ennå ikke helt klar.

Klassifikasjon

Sentral eller neurogen DI

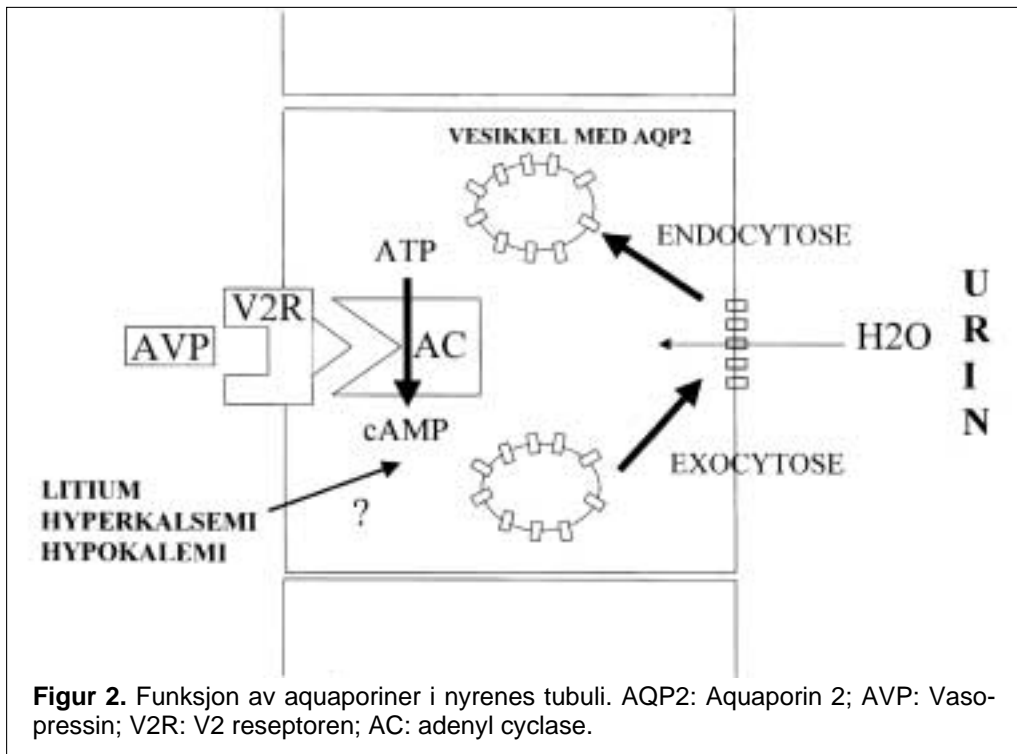
Sentral DI skyldes vasopressinmangel.

Genetisk. Familiær, autosomal dominant DI debuterer vanligvis ikke i nyfødtp perioden, men blir oftest symptomatisk før 5 års alder (2). Sykdommen har høy penetrans men varierende

alvorlighetsgrad og kan vise spontan bedring etter 30-40 års alder (3). Mange ulike enkelt nukleotid mutasjoner har blitt beskrevet (4). Alle utenom en ligger i neurophysindelen av genet, og man spekulerer i at dette abnormale produkt på en eller annen måte har en toksisk effekt på nevroner. Dette kan forklare latensperioden på opptil 5 års alder. Wolfram syndrom eller DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus Optic Atrophy and Deafness) er en annen genetisk årsak til DI og kan debutere med DI. Genet til Wolframin er nylig oppdaget (5). Det kan godt være verdt å gjøre en genetisk test hos en "idiopatisk" DI pasient ettersom man da kan slippe årlige kontroller med MR, der man søker etter små germinom.

Medfødte defekter. Midtlinjedefekter som f. eks septooptisk dysplasi, holoprosencephali, Kabuki syndrom(6) og familiær hypofysær hypoplasi (7) kan ha DI som en komponent.

Traume. Axonene fra hypothalamus konvergerer ned gjennom diafragma på sella tursica og er dermed relativt utsatt for traume. Samme mekanisme gjelder her som ved nevrokirurgisk traume slik at det kan ta tid til alle nevroner har gått gjennom retrograd degenerasjon. Hypok-



Figur 2. Funksjon av aquaporiner i nyrenes tubuli. AQP2: Aquaporin 2; AVP: Vasopressin; V2R: V2 reseptoren; AC: adenyl cyclase.

sisk hjerneskade kan også lede til DI, og dette har vært brukt som markør for hjernedød hos barn (8). Det må påpekes at en del av pasienter med DI sekundært til hypoksi overlever (9). Interessant nok ser man aldri DI sekundært til kun strålebehandling, selv om alle andre hypofysefunksjoner er affisert.

Svulster. Pga vasopresinnevronenes anatomi, ser man DI kun om en svulst involverer store deler av hypothalamus eller er strategisk plassert i infundibulum. Germinom og pinealom er de vanligste årsakene, og germinom kan være så små at de ikke syns på MR i årevis etter diagnosen av DI. Infiltrasjon av hypofysen og DI har blitt beskrevet som komplikasjon av AML (10). Langerhans histiocytose og lymfocytisk hypofysitt kan forårsake DI, og ser på MR kun ut som en fortykket stilk eller infundibulum. Den typen differensialdiagnostikk er ofte ikke lett uten en risikabel biopsi.

Infeksjoner. Meningitt forårsaket av meningokokker, listeria, toxoplasma, cryptococcus kan forårsake DI men den er ofte forbigående og trolig p.g.a. ødem uten direkte nerveskade.

Svangerskap. Placenta produserer en vasopressinase og øker dermed nedbrytingen av vasopressin fire ganger normalt. Dette kan gi symptomer på DI spesielt om pasienten har partiell DI før svangerskapet.

Endokrinopati. DI kan maskeres om det foreligger samtidig binyrebarksvikt eller hypothyreose. Dette er spesielt aktuelt hos postoperative pasienter med hjernesvulst. Både kortisol og thyroksin trenges for normal ekskresjon av fritt vann i nyrene (11,12). Mekanismen er ikke helt klar, men kan ha med normal funksjon av aquaporiner å gjøre. I praksis ser man dette som debuterende DI etter startet erstatningsbehandling med kortisol eller thyrokin.

Idiopatisk. I omtrent 10 % av tilfellene finner man ikke årsaken til sentral DI.

Nefrogen DI

Medfødt, X-bundet nefrogen DI. Denne tilstanden forårsakes av en mutasjon i genet for V2 reseptoren. Den sees naturligvis nesten bare hos gutter og debuterer tidlig, men kan være relativt symptomfattig mens barnet bare får morsmelk (13). Dette er pga at morsmelk gir et veldig lavt osmotisk stress for nyrene.

Barn presenterer ofte med dårlig vektoppgang, oppkast, dehydrering og feber. Barnet har en enorm tørste og foretrekker ofte vann fremfor melk eller annen væske. De har ofte intrakranielle kalsifikasjoner av ukjent etiologi (14). Det er mulig at høye serumverdier av vasopressin stimulerer V1 og V3 reseptorer, og at dette leder til noen av de symptomer som man ser ved nefrogen men ikke ved sentral DI (15).

Medfødt, autosomal resessiv nefrogen DI. Disse har vist seg å være forårsaket av et antall mutasjoner i aquaporin-2 proteinet (16,17). Disse pasienter har derfor normal produksjon av c-AMP i urinen, men en abnormal postreseptor kaskade.

Ervervet. Disse er multiple og mye mer vanlige enn de genetiske. De er også for det meste mildere. Som tidligere nevnt kan litium, demeclocyclin, hyperkalsemi og hypokalsemi forårsake nefrogen DI. Demeclocyclin har faktisk blitt brukt som behandling av SIADH. Andre kjente årsaker er behandling med methicillin, rifampin og amfotericin. Ureteral obstusjon, polycystisk nyresykdom, medullær cystisk nyresykdom, Sjögren syndrom og sickle cell disease kan forårsake nedsatt konsentrasjonskapasitet. Ekstrem mangel på protein og natrium i dietten, samt overhydrering ved psykogen polydipsi kan fortynne konsentrasjonsgraden i nyrene og forårsake en type nefrogen DI.

Diagnose

Den primære problemstillingen er ofte ett barn med polydipsi og eller polyuri. Det kan være vanskelig å kvantitere dette, men inntak av over 2 liter/m²/dag er suspekt. Psykogen polydipsi er svært uvanlig blant barn, men psykosiale forhold bør vurderes. Har symptomer forårsaket problemer i dagliglivet, lek eller skole? Ett viktig spørsmål er om barnet drikker samtidig som det har nocturi. Har de hatt sekundær enurese? De foretrekker ofte iskaldt vann og isbiter fremfor sukkerholdige drikker.

Prøver som bør tas ved initial konsultasjon er: Blodsukker, natrium, kalium, kalsium, kreatinin, urinstoff, serum osmolalitet, urin osmolalitet og urinanalyse. Serum osmolalitet over 300 mosm/L med *samtidig* urin osmolalitet under 300 mosm/L gir diagnosen DI. Hvis serum osmolaliteten er under 270 mosm/L eller

urin osmolaliteten er over 600 mosm/L er DI usannsynlig (15). Hvis historien er suspekt og serum osmolalitet ligger mellom 270 og 300 (med urin osmolalitet under 600) er man nødt til å gjøre en tørstetest (Figur 3). Man starter tidlig om morgenen etter lengst mulig faste. Den tidsperioden baseres på sykehistorien. Om urin osmolaliteten noen gang overstiger 1000 mosm/l eller er stabil på over 600 mosm/L i over to timer, avsluttes testen som normalt. Diagnosen DI kan stilles om serum osmolalitet overstiger 300 mosm/L med en urin osmolalitet på under 600 mosm/L. Hvis serum osmolaliteten er under 300 og urin osmolaliteten under 600 fortsetter man om ikke det er instabilitet i puls eller blodtrykk, om vekten ikke har gått ned over 5% fra start eller om allmenntilstanden er dårlig. Den vanligste feilen man gjør er å avslutte testen for tidlig. Det er omdiskutert om man skal gi dDAVP (20 mg/m²) intranasalt eller en mer kortvirkende Pitressin (1 enhet/m²) subcutant etter konfirmasjon av DI, dersom dDAVP har forårsaket hyponatremi i dette sammenheng (18). Man forventer seg minsket urinvolum og i det minste en dobling i urin osmolalitet en time etter administrering av vasopressin. Om urin osmolalitet øker mindre enn dette, dreier det seg antageligvis om nefrogen DI. Måling av vasopressin er vanligvis ikke nødvendig, men hjelper ved differensiering av partiell sentral DI (lave verdier ved serum osmolalitet over

285mosm/L) og nefrogen DI (høye verdier ved samme osmolalitet). En mulig ny måte og differensiere mellom sentral og nefrogen DI er måling av aquaporiner i urin (19). Ved ubehandlet DI er det lave verdier i urin i begge typer DI, men de øker kraftigst etter administrasjon av dDAVP hos sentral DI, men ikke hos pasienter med nefrogen DI.

MR kranium er ofte en del av utredningen ved DI. Hvis et "bright spot" (som muligens representerer vasopressin i nerveterminaler) er synlig i hypofysen, gjør det diagnosen usannsynlig. Ved sentral DI er den naturligvis manglende, mens den ved nefrogen DI trolig mangler fordi sekresjonen er så stor at en opplagring av vasopressin ikke skjer i så stor grad at fenomenet kan fremstilles ved MR.

Behandling

Sentral DI

Farmakologisk behandling. Minirin® eller dDAVP (desamino-D-arginine vasopressin) har omtrent dobbel anti-diuretisk effekt av umodifisert vasopressin, mange ganger dets varighet (8-12 timer) og nærmest ingen vasopressor effekt. Dosering med 5-10 µg intranasalt eller 100-200 µg oralt 2-3 ganger daglig er vanligvis effektivt og enkelt. Den eneste risikoen er mulig hyponatremi ved overhydrering. Dette er meget uvanlig når tørsthetsfølelsen er normal, men for sikkerhets skyld anbefales det en

PASIENTINFORMASJON				Initial vekt _____ kg		Faste _____ timer		Serum				Urin			
Nutnummer	Klokkeslett	Intervall - minutter	Vekt	Puls/BT	Na	Chlorid	Kreatinin	Vasopressin (fa)	Osmolalitet	Spes. vekt	Intitane				
		-30	Vekt/en plasseres												
		0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		60	X	X	X	X	X					X	X	X	X
		120	X	X	X	X	X					X	X	X	X
		180	X	X	X	X	X					X	X	X	X
		240	X	X	X	X	X			X		X	X	X	X
		300	X	X	X	X	X					X	X	X	X
		360	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X
		420	X	X	X	X	X					X	X	X	X
		480	X	X	X	X	X					X	X	X	X
		etc	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X

Til dette pasienten har DI tas en prøve til serum vasopressin rett før Pitressin/dDAVP administrering

Til enhver tid måtte testen pågår:

Om serum osmolalitet <300 (Na<145) og urin osmolalitet >800, forbehold om ikke å bruke tegn på hypovolemisk.

Om urin osmolalitet >1000, eller >600 og stabil (>30 mosm forandring på 2 timer), stopp testen = NORMAL.

Om serum osmolalitet >300 og urin osmolalitet <800 = DIABETES INSIPIDUS. Gi Pitressin s.c. eller dDAVP i.l.

Etter Pitressin/dDAVP

		0		X								X	X	X	X
		30		X								X	X	X	X
		60		X								X	X	X	X

Figur 3. Skjema for monitorering av tørstetest med påfølgende administrering av Pitressin eller dDAVP.

periode hver dag hvor man gir kroppen en sjanse til å korrigere eventuell overhydrering med en "fri" diurese i 1 - 2 timer. Lysine vasopressin finnes også som spray og kan ha en fordel hvis man ønsker en kortere virkningstid (2-8 timer). Aqueous vasopressin (Pitressin®) kan også brukes subcutant hvis oral og intranasal administrering er kontraindisert.

Væskebehandling. Langtidsvirkende anti-diuretika kan gi problemer under anestesi, når normal tørste ikke er til stede eller når man eventuelt venter seg en fase av SIADH postoperativt. I disse situasjoner får man lett hyponatremi og store fluktuasjoner i serum osmolalitet. Spedbarn er også avhengig av flytende føde og derfor relativt store væskemengder (3000 ml/m²/dag). Antidiuretisk behandling leder derfor lett til underernæring. Med væskebehandling administrerer man 1000-3000 ml/m²/dag og den baseres på følgende fysiologiske prinsipper: Ved komplett DI er nyrenes konsentrasjonsevne omtrent 100 mosm/L. Ved maksimal antiurese er konsentrasjonen omtrent 1000 mosm/L. Kroppen trenger å kvitte seg med omtrent 500 mosm/m²/dag. Væsketap gjennom hud og lunger er omtrent 500 ml/m²/dag. Ved maksimal antiurese trenger man derfor væsketilførsel på 1000 ml/m²/dag og ved total DI opp til 5500ml/m²/dag. Det har vist seg (15) at hvis man lar en pasient med DI bli relativt dehydrert, minsker urinproduksjonen og urinkonsentrasjonen øker nok til at en ny "steady state" oppnås ved væsketilførsel på 3000 ml/m²/day. Dette leder til lett hypernatremi (150-155 meq/L) og hyperosmolalitet, men man unngår hyponatremi og osmolalitetsfluktuasjoner. I den postoperative fasen der komponenten DI/SIADH er ukjent er disse prinsipper spesielt hjelpsomme. Basalvæskebehov på 1000 ml/m²/dag gis som 5% glukose med 40 meq/L NaCl (minimal tilførsel av osmoler, men med vedlikehold av saltbalanse). Når urinproduksjon per time overskrider volumet som gis intravenøst, kompenserer man med tilførsel av 5% glukose uten elektrolytter (væsketap i DI er i form av fritt vann og kroppen mister derfor ingen elektrolytter) til man oppnår en total (basal pluss kompensasjon) av 3000 ml/m²/dag. Alternativt kan man provosere frem en iatrogen SIADH tilstand med intravenøst Pitressin® (1.5 mU/kg/time) som gir konstant total antiurese og osmolalitet

stabiliseres med basalvæske på 1000 ml/m²/dag (Glucose med elektrolytter). Full Pitressineffekt nås på et par timer og halveringstiden er såpass kort at man fort kan endre behandlingen. En viktig komplikasjon av behandling med 3000ml/m²/dag av 5% glukose er hyperglykemi, spesielt hos pasienter som også behandles med dexamethason. Pitressinbehandling er på mange måter mer praktisk i en postoperativ fase, men man må huske at ofte er pasienten overhydrert etter anestesi og må ha en periode med fri diurese for å bli kvitt ekstra volum. Behandling med 3000 ml/m²/dag er ofte den sikreste måten å behandle spedbarn eller pasienter med abnormal tørste. Ulempen er at væsketilførselen må være konstant.

Nefrogen DI

Behandling av nefrogen DI er vanskeligere selv om samme prinsipper gjelder angående ekskresjon av osmoler. Jo større osmotisk byrde fra føden, jo større blir urinvolumet og risiken for dehydrering. Det har vært observert at ulike morsmelkserstatninger og matvaretyper gir ulik grad osmotisk byrde for nyrene. Morsmelk gir det laveste osmotiske stress. Behandlingsopplegget baseres på hyppig eller kontinuerlig ernæring der man må sikre både adekvat kalori- og væsketilførsel. Som utgangspunkt kan man gi 3000 ml/m²/dag totalvæske, men med normal kost blir den osmotiske byrden ofte for stor, spesielt hos individer som bare kan produsere urin med 50-100 mosm/L. Totalvæsken må da økes.

Thiazider brukes som hjelpemiddel. De øker natrium ekskresjonen relativt til vann og minsker glomerular filtrasjon som fører til absorpsjon av natrium og vann i proksimale tubuli. Amilorid gis ofte samtidig for å unngå hypokalemi. Indomethacin og ibuprofen øker også absorpsjon i proksimale tubuli (20,21), men medfører en viss risiko for nefrotoksitet. Det er rapportert at høy dose dDAVP kombinert med indomethacin kan brukes hos en del pasienter (22). Muligens blir dette aktuelt hos de man kan påvise defekt binding til V2 reseptoren.

Pga det økte urinvolum risikerer pasienter med DI å utvikle hydronefrose og ultralydundersøkelser bør ha sin plass i kontrollrutinene.

Referanser

1. Knudtson J, Brackman D, Aarskog D. Forstyrrelser i osmoregulering. *Pediatrik Endokrinologi* 1994;8:56.
2. Pedersen EB, Lamm LU, Albertsen K, et al. Familial cranial diabetes insipidus: a report of five families: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *Q J Med* 1985;57:883.
3. Os I, Aakeson I, Enger E. Plasma vasopressin in hereditary cranial diabetes insipidus. *Acta Med Scand* 1985;217:429.
4. Miller WL. Molecular genetics of familial central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:92.
5. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet*. 1998;7:2021.
6. Tawa R, Kaino Y, Ito T, et al. A case of Kabuki make-up syndrome with central diabetes insipidus and growth hormone neurosecretory dysfunction. *Acta Paediatrica Jpn* 1994;36:412.
7. Yagi H, Nagashima K, Miyake H, et al. Familial congenital hypopituitarism with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:884.
8. Outwater KM, Rockoff MA. Diabetes insipidus accompanying brain death in children. *Neurology* 1984;34:1243.
9. Barzilay Z, Somekh E. Diabetes insipidus in severely brain damaged children. *J Med* 1988;19:47.
10. Eichhorn P, Rhyner K, Haller D, et al. Diabetes insipidus in chronic myeloid leucemia: remission of hypophyseal infiltration after busulfan treatment. *Schweiz Med Wochenschr* 1988;118:275.
11. Green HH, Harrington AR, Valtin H. On the role of antidiuretic hormone in the inhibition of acute water diuresis in adrenal insufficiency and the effects of gluco-and-mineralocorticoids in reversing the inhibition. *J Clin Invest* 1970;49:1724.
12. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, et al. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:534.
13. Knoers N, Monnens LA. Nephrogenic diabetes insipidus: clinical symptoms, pathogenesis, genetics and treatment. *Pediatric Nephrol* 1992;6:476.
14. Freycon MT, Lavocat MP, Freycon F. Familial nephrogenic diabetes insipidus with chronic hypernatremia and cerebral calcifications. *Pediatric* 1988;43:409.
15. Majzoub JA, Muglia LJ. Disorders of the posterior pituitary. I: Sperling M, red. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:195-228.
16. Sasaki S, Fushimi K, Saito H, et al. Cloning, characterization and chromosomal mapping of human aquaporin of collecting duct. *J Clin Invest* 1994;93:1250.
17. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994;264:92.
18. Koskimies O, Pylkkanen J. Water intoxication in infants caused by the urine concentration test with the vasopressin analogue (dDAVP). *Acta Paediatr Scand* 1984;73:131.
19. Kanno K, Sasaki S, Hirata Y, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1995;332:1540.
20. Jakobsson B, Berg U. Effect of hydrochlorothiazide and indomethacin treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr* 1994;83:522.
21. Monn E. Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:39.
22. Weinstock RS, Moses AM. Desmopressin and indomethacin therapy for nephrogenic diabetes insipidus in patients receiving lithium carbonate. *South Med J* 1990;83:1475.