

Несахарный диабет



Зав.кафедрой эндокринологии,
Профессор, д.м.н., Валеева Ф.В.

- **Несахарный диабет** – это нарушение водно-солевого баланса, возникающее при сниженной секреции антидиуретического гормона (центральный несахарный диабет) либо при невосприимчивости ткани почек к воздействию АДГ (нефрогенный несахарный диабет)



Вазопрессин

- Вазопрессин, или антидиуретический гормон, является самым важным регулятором водно-электролитного обмена в организме человека, его функция заключается в поддержании осмотического гомеостаза и объема циркулирующей жидкости.
- Вазопрессин синтезируется в телах нейронов, образующих супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса, он связывается с белком- носителем нейрофизинном. Комплекс вазопрессин–нейрофизин в виде гранул транспортируется к терминальным расширениям аксонов нейрогипофиза и срединного возвышения, где и накапливается. Для манифестации центрального НД необходимо снижение секреторной способности нейрогипофиза на 85%.
- У человека поддержание нормального водного баланса достигается взаимосвязью трех составляющих: вазопрессина, чувства жажды и функции почек. Секреция вазопрессина из нейрогипофиза находится под очень жестким контролем. Небольшие изменения в концентрации электролитов крови (осмоляльности плазмы) регулируют высвобождение вазопрессина

Классификация

Центральный	нарушение синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции АВП
Почечный	Резистентность почек к действию АВП
Первичная полидипсия	Психогенная-компульсивное потребление жидкости с физиологическим подавлением секреции АВП Дипсогенная- снижение порога чувствительности осморецепторов для жажды
Гестагенный	Во время беременности; повышенное разрушение эндогенного

Классификация

<p>Функциональный</p>	<p>У детей до года; повышение активности фосфодиэстеразы 5 типа, приводящее к быстрой деактивации рецептора к АВП</p>
<p>Ятрогенный</p>	<p>Бесконтрольной прием диуретиков, рекомендации врачей пить больше жидкости, прием препаратов, нарушающих действие АВП (демеклоциклин, препараты лития и др.)</p>

Глобурия

Анализ мочи (глюкоза, удельный вес)
Кальций, глюкоза и электролиты плазмы
Исследование функции почек

Гипокалиемиа
Гиперкальциемиа
Гипергликемиа

Гипернатриемиа

Приобретенный нефрогенный НД или осмотический диурез

Нет

Да

ОЦК

ОП

Нормоволемия

Гиповолемия

Гиперволемия

Низкая

Нормальная

Непочечные потери жидкости

Перегрузка натрием или гиперальдостеронизм

Вероятен дисогенный НД

Возможен НД

Проба с лишением жидкости
ОМ/ОП после лишения жидкости

ОМ/ОП

<1,0

>1,0

Нормальная реакция почек

<1,0

>1,0

Изменение ОМ после введения АДГ

Изменение ОМ после введения АДГ

<9%

>9%

9-50%

<9%

>50%

Норма или дисогенный НД

Вероятен частичный нефрогенный НД

Вероятен нефрогенный НД

Нефрогенный НД

Концентрация АДГ в плазме

Тяжелый центральный НД

Низкая

Высокая

Частичный центральный НД

Нефрогенный НД

Эпидемиология

- **Центральный НД**

- Частота 1:25 000, распространенность в различных популяциях варьирует от 0,004% до 0,01% (0,5-0,7 % всех эндокринопатий)
- Пик заболеваемости: 20-30 лет
- Одинаково встречается как у мужчин так и у женщин

- **Почечный НД**

- Частота 4:1000000, приобретенный (литий) в 40% случаев, врожденный 1-2% случаев
- Пик заболеваемости: в раннем детском возрасте
- Чаще встречается у детей, чем у взрослых (в 90% случаев возникает у мужчин)

Этиология

Центральный НД

- Первичный
 - наследственный
 - нарушение развития мозга
 - идиопатический
- Вторичный
 - травматический
 - опухолевый
 - воспалительный
 - сосудистый

Нефрогенный НД

- Приобретенный: лекарственные препараты (литий), метаболический (гиперкальциемия, почечная недостаточность другого генеза, постобструктивная уропатия).
- Врожденный: X-сцепленный рецессивный (тип 1 - мутация гена рецептора вазопрессина), аутосомно-рецессивный (тип 2 - мутация гена аквапорина-2)

Классификация НД по тяжести течения:

- 1. легкая форма – выделение мочи до 6-8 л/сут без лечения;
- 2. средняя – выделение мочи до 8-14 л/сут без лечения;
- 3. тяжелая – выделение мочи более 14 л/сут без лечения.

Классификация НД по степени компенсации:

- 1. компенсация – при лечении жажда и полиурия не беспокоят;
- 2. субкомпенсация – при лечении бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня;
- 3. декомпенсация - жажда и полиурия сохраняются

Клиническая симптоматика

- жажда (полидипсия; количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 л);
- обильное, учащенное мочеиспускание (поли-урия), ночное мочеиспускание (никтурия);
- общая дегидратация (сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения; при неадекватности восполнения потерь жидкости наступает резко выраженная дегидратация, проявляющаяся общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, сгущением крови, коллаптоидными состояниями или психомоторными возбуждениями);
- желудочно-кишечные проявления (постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта, запорам).
- общая слабость, быстрая утомляемость, нарушение сна

Диагностика

Диагностические мероприятия до плановой госпитализации:

- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (калий, натрий, кальций общий, кальций ионизированный, глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин, осмоляльность крови);
- оценка диуреза (>40 мл/кг/сут, >2 л/м²/сут, осмоляльность мочи, относительная плотность).

Основные диагностические мероприятия:

- Проба с сухоедением (дегидратационный тест);
- Тест с десмопрессином;
- МРТ гипоталамо-гипофизарной зоны

Дополнительные диагностические мероприятия:

- УЗИ почек;
- Динамические тесты состояния функции почек

- По данным общего анализа мочи – она обесцвечена, не содержит никаких патологических элементов, с низкой относительной плотностью (1,000-1,005).
- Для определения концентрационной способности почек проводится проба по Зимницкому. В случае, если в какой-либо порции удельный вес мочи выше 1,010, то диагноз НД может быть исключен, однако следует помнить, что присутствие в моче сахара и белка повышает удельный вес мочи.
- Гиперосмоляльность плазмы – более 300 мосмоль/кг. В норме осмоляльность плазмы составляет 280-290 мосмоль/кг.
- Гипоосмоляльность мочи (менее 300 мосмоль/кг).
- Гипернатриемия (более 155 мэкв/л).
- При центральной форме НД отмечается снижение уровня вазопрессина в сыворотке крови, а при нефрогенной форме – в норме или несколько повышен.

Дегидратационный тест (проба с сухоедением). Протокол дегидратационного теста по G.I. Robertson (2001).

- Фаза дегидратации:
- - взять кровь на осмоляльность и натрий
- - собрать мочу для определения объема и осмоляльности
- - измерить вес пациента
- - контроль АД и пульса
- В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния пациента через 1 или 2 часа повторять пункты 1-4.
- Пациенту не разрешается пить, желательно также ограничение пищи, по крайней мере, в течение первых 8 часов проведения пробы; При кормлении пища не должна содержать много воды и легкоусвояемые углеводы; предпочтительны вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса, рыбы.
- Проба прекращается при:
- - потере более 5% массы тела
- - невыносимой жажде
- - объективно тяжелом состоянии пациента
- - повышение натрия и осмоляльности крови выше границ нормы

Тест с десмопрессинном

- Тест проводится сразу после окончания дегидратационного теста, когда достигнут максимум возможности секреции/действия эндогенного вазопрессина. Пациенту дается 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания или 10 мкг интраназально в виде спрея. Осмоляльность мочи измеряется до приема десмопрессина и через 2 и 4 часа после. В ходе теста пациенту разрешается пить, но не более 1,5 кратного объема мочи выделенной, на дегидратационном тесте.
- Интерпретация результатов теста с десмопрессинном: В норме или при первичной полидипсии происходит концентрирование мочи выше 600-700 мосмоль/кг, осмоляльность крови и натрий остаются в пределах нормальных значений, самочувствие существенно не меняется. Десмопрессин практически не увеличивает осмоляльность мочи, так как уже достигнут максимальный уровень ее концентрации.

Тест с десмопрессинном

- При центральном НД осмоляльность мочи в ходе дегидратации не превышает осмоляльность крови и остается на уровне менее 300 мосмоль/кг, осмоляльность крови и натрий повышаются, отмечаются выраженная жажда, сухость слизистых, повышение или понижение АД, тахикардия. При введении десмопрессина осмоляльность мочи повышается более чем на 50%. При нефрогенном НД осмоляльность крови и натрий повышаются, осмоляльность мочи менее 300 мосмоль/кг как и при центральном НД, но после использования десмопрессина осмоляльность мочи практически не повышается (прирост до 50%).

Осмоляльность мочи (мосмоль/кг)

ДИАГНОЗ

Дегидратационный тест	Тест с десмопрессином	
>750	>750	Норма или ПП
<300	>750	Центральный НД
<300	<300	Нефрогенный НД
300-750	<750	Частичный центральный НД, частичный нефрогенный НД, ПП

Визуализирующие методы

- Центральный НД считается маркером патологии гипоталамо-гипофизарной области. МРТ головного мозга является методом выбора при диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной области. При центральном НД этот метод обладает рядом преимуществ по сравнению с КТ и другими методами визуализации.
- МРТ головного мозга назначается для выявления причин центрального НД (опухоли, инфильтративные заболевания, гранулематозные заболевания гипоталамуса и гипофиза и т.д. При нефрогенном несахарном диабете: динамические тесты состояния функции почек и УЗИ почек. При отсутствии патологических изменений по данным МРТ рекомендуется проведение этого исследования в динамике, так как нередки случаи, когда центральный НД появляется за несколько лет до обнаружения опухоли

Лечение

Немедикаментозное лечение:

- При центральном НД с нормальной функцией центра жажды – свободный питьевой режим, диета обычная.
- При наличии нарушений функции центра жажды: – фиксированный прием жидкости.
- При нефрогенном НД – ограничение соли, употребление продуктов, богатых калием.

Медикаментозное лечение:

Десмопрессин - Синтетический аналог вазопрессина

Торговые названия: десмопрессин, адиуретин, минирин, натива, вазомирин, пресайнекс, эмосинт.

Хирургическое лечение:

при новообразованиях гипоталамо-гипофизарной области.

- Минирин, таблетки по 100, 200 мкг
- Минирин, лиофилизат пероральный 60, 120, 240 мкг
- Пресайнекс, спрей для назального применения дозированный 10мкг/доза
- Триампур-комполитум, таблетки по 25/12,5 мг
- Индометацин – таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 25 мг

- Наиболее предпочтительным препаратом остается десмопрессин. Большинству пациентов целесообразно назначать десмопрессин в таблетках (по 0,1 и 0,2 мг), хотя многих пациентов продолжают успешно лечить с помощью интраназального спрея десмопрессина. Ввиду индивидуальных фармакокинетических особенностей крайне важно определять продолжительность действия разовой дозы препарата индивидуально у каждого пациента.
- Терапия десмопрессином в форме таблеток назначается в начальной дозе 0,1 мг 2-3 раза в сутки внутрь за 30-40 мин до еды или через 2 часа после еды. Средние дозы препарата варьируют от 0,1 мг до 1,6 мг в сутки. Одновременный прием пищи может снижать степень всасывания из ЖКТ на 40%. При интраназальном применении начальная доза составляет 10 мкг. При вдыхании спрей распределяется по передней поверхности слизистой носовой полости, что обеспечивает более длительную концентрацию препарата в крови. Потребность в препарате варьирует от 10 до 40 мкг в сутки.

- Основная цель лечения десмопрессинном – подбор минимально эффективной дозы препарата для купирования жажды и полиурии. Не следует рассматривать в качестве цели терапии обязательное повышение относительной плотности мочи, особенно в каждой из проб анализа мочи по Зимницкому, поскольку не у всех пациентов с центральным НД на фоне клинической компенсации заболевания при этих анализах достигаются нормальные показатели концентрированной функции почек (физиологическая вариабельность концентрации мочи в течение дня, сопутствующая патология почек и др.)

Несахарный диабет с неадекватной жаждой

- При изменении функционального состояния центра жажды в сторону снижения порога чувствительности, гипердипсии, пациенты предрасположены к развитию такого осложнения терапии десмопрессином как водная интоксикация, являющаяся потенциально жизнеугрожающим состоянием. Таким пациентам периодически рекомендуется пропускать приемы препарата для выделения задержанного избытка жидкости или фиксированный прием жидкости.
- Состояние адипсии при центральном НД может проявляться чередованием эпизодов гипо- и гипернатриемии. Ведение таких пациентов осуществляется при фиксированном ежедневном объеме потребления жидкости или с рекомендациями приема жидкости по объему выделенной мочи + 200-300 мл жидкости дополнительно. Пациентам с нарушением ощущения жажды требуется особый динамический контроль состояния с ежемесячным, а в некоторых случаях и чаще, определением осмоляльности и натрия крови

Центральный НД после хирургических вмешательств на гипоталамусе или гипофизе и после травмы головы

- Заболевание в 75% случаев имеет транзиторное, а в 3-5% - трехфазное течение (I фаза(5-7 дней) – центральный НД, II фаза (7-10 дней)-синдром неадекватной секреции вазопрессиина, III фаза – постоянный центральный НД). Десмопрессиин назначается при наличии симптомов несахарного диабета (полидипсии, полиурии, гипернатриемии, гиперосмоляльности крови) в дозе 0,05-0,1 мг 2-3 раза в сутки. Каждые 1-3 дня оценивается необходимость приема препарата: пропускается очередная доза, контролируется возобновление симптомов несахарного диабета

Нефрогенный НД.

- Для уменьшения симптоматической полиурии назначаются тиазидные диуретики и диета с низким содержанием натрия. Антидиуретический эффект в данном случае обусловлен сокращением объема внеклеточной жидкости, снижением скорости клубочковой фильтрации, усилением реабсорбции воды и натрия из первичной мочи в проксимальных канальцах нефронов и уменьшением количества жидкости, поступающей в собирательные трубочки. Однако исследования демонстрируют, что тиазидные диуретики могут увеличивать количество молекул аквапорина-2 на мембранах эпителиальных клеток канальцев нефронов независимо от вазопрессина. На фоне приема тиазидных диуретиков желательно возмещать потери калия путем увеличения его потребления или назначения калийсберегающих диуретиков

Клинический случай

- 8.05.15 Пациент X, 30 лет, поступил в э/о РКБ 2 с жалобами на:
 - выраженную сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание (выпивает 18-20 литров. выделяет около 18 литров в сутки)
 - повышение АД до 140/100 мм.рт.ст при комфортном 120/80 мм.рт.ст, сопровождающееся головной болью

Анамнез заболевания

- Впервые жалобы на сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание появились в 1996 году (в возрасте 5 лет). Пациент выпивал 7-8 литров воды, выделял 7 литров. Был госпитализирован в ДРКБ.

Были проведены пробы:

1. Проба с сухоедением: за 3 часа потеря в весе - 350 гр. Удельный вес мочи 1001
2. Проба с адиуретином: Выпито 6700 мл, выделено 6200, удельный вес мочи 1001
3. Моча по Зимницкому: Удельный вес 1001. Суточный диурез – 5440 (дневной 1920, ночной 3520)

По результатам проб и лабораторно-инструментальных исследований выставлен диагноз: Нефрогенный несахарный диабет.

Назначено: гипотиазид 2 мг/кг, индаметацин 2 мг/кг, на которой объем выпитой и выделенной жидкости снизился (3400, 2900 мл)

Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования в РКБ 2

Моча по Зимницкому:

Удельный вес менее 1000. Суточный диурез 15450, дневной диурез 9450, ночной 6000

Проба с сухоедением:

Проба остановлена через 4 часа по причине невыносимой жажды. Потеря массы тела на 4 кг. Уровень Калия, Натрия, Осмолярности мочи в пределах нормальных значений.

Проба с десмопрессинном:

Осмолярность мочи до пробы: 0067 мосм/кг H₂O. Через 2 часа после пробы 0068 мосм/кг H₂O, через 4 часа 0056 мосм/кг H₂O

Заключительный диагноз:

Несахарный диабет смешанного генеза

Прогноз

- Несахарный диабет, развивающийся в послеоперационный период или при беременности, чаще носит транзиторный (преходящий) характер, идиопатический – напротив, стойкий. При соответствующем лечении опасности для жизни нет, хотя выздоровление фиксируется редко.
- Выздоровление пациентов наблюдается в случаях успешного удаления опухолей, специфического лечения несахарного диабета туберкулезного, малярийного, сифилитического генеза.
- При правильном назначении заместительной гормонотерапии нередко сохраняется трудоспособность.
- Наименее благоприятно течение нефрогенной формы несахарного диабета у детей.

Спасибо за внимание!

