



CELAL BAYAR
ÜNİVERSİTESİ

Nefrojenik Diyabetes İnsipidus

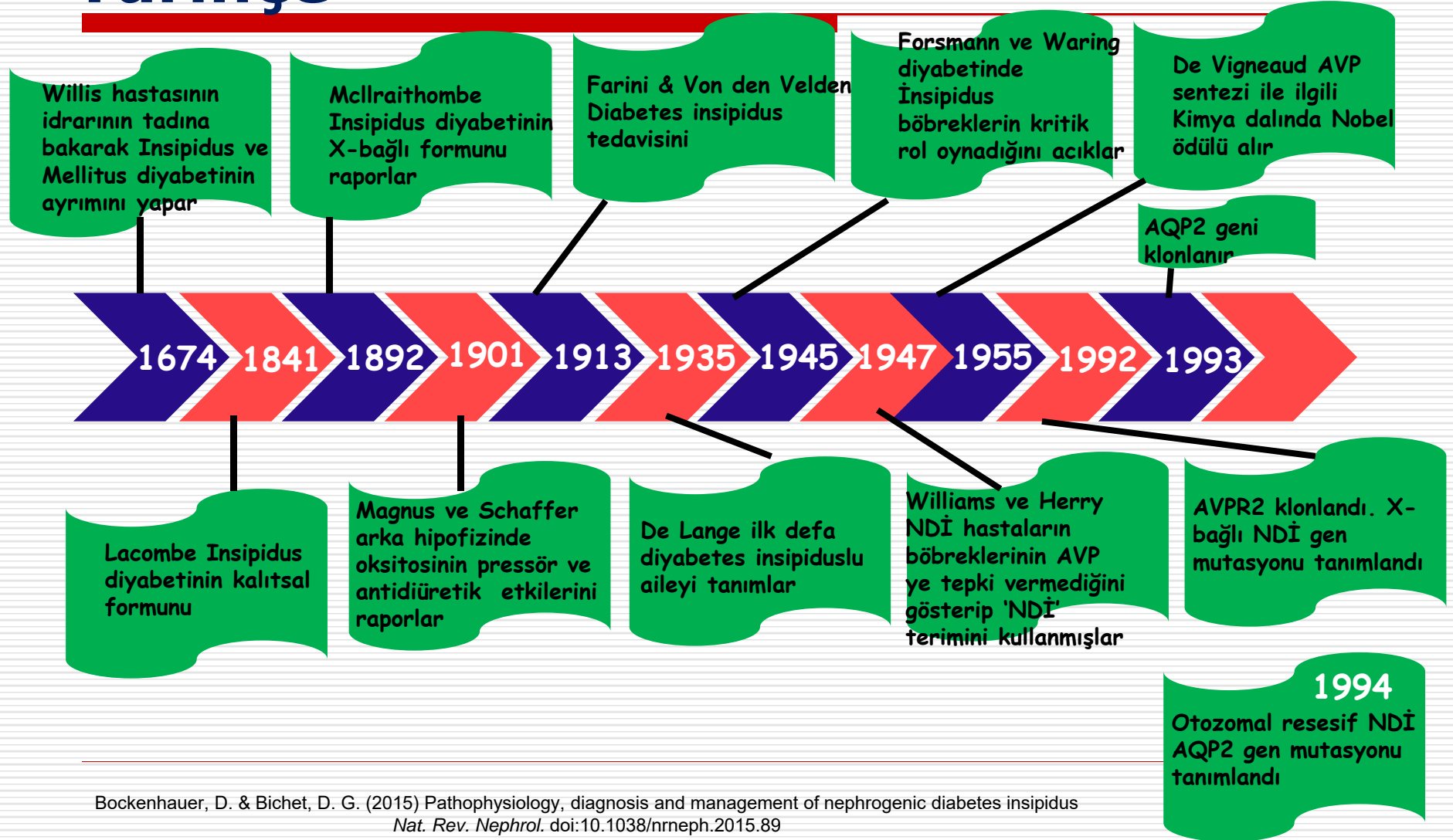
Dr. Pelin ERTAN

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

4-5 Haziran 2016 ANKARA

Tarihçe



Su Dengesi

Susama merkezi

ADH=AVP

Böbrek

Ozmoresseptörler

Baroresseptörler



İdrarın Konsantrasyon Kapasitesi

- ADH (AVP) varlığı**
 - Hiperozmolar medullar intertisyum varlığı**
-

Poliüri

- **Su diürezi (idrar ozmolalitesi
<250mOsm/kg)**
 - **Solüt diürezi (idrar ozmolalitesi
>250 mOsm/kg)**
 - **(Poliüride birden fazla anormallik olabilir)**
-

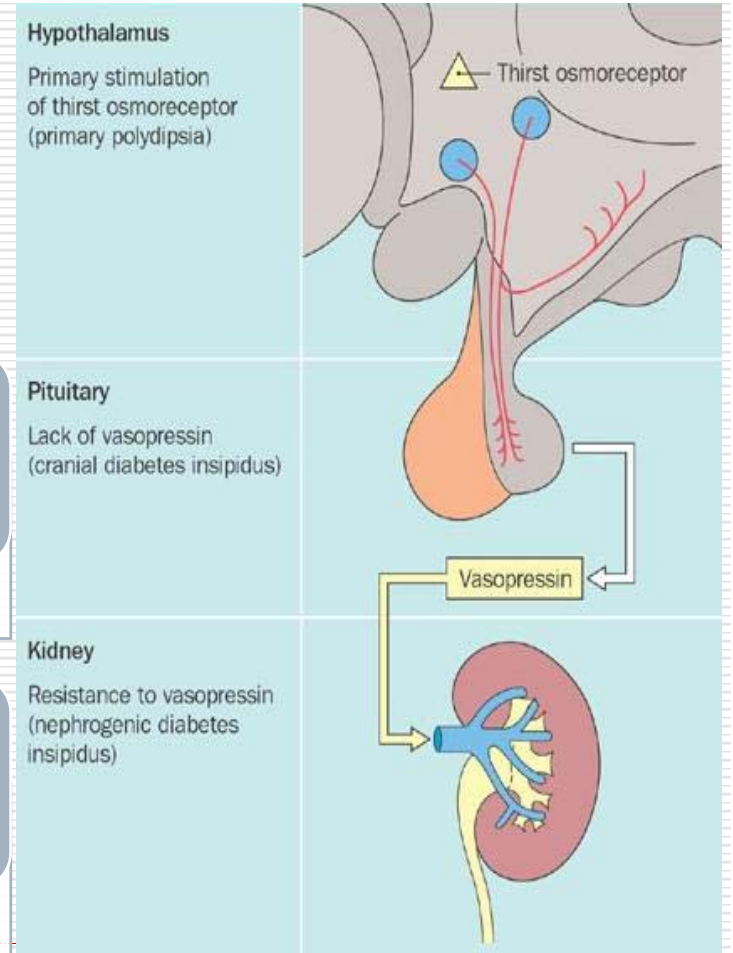
Su Diürezisi

❑ Primer Polidipsi

❑ Diyabetes İnsipidus

Santral: Primer, Sekonder

Nefrojenik: Konjenital, Akkiz



Solüt diüzezi

Organik

- ❑ Glukoz (diabetes mellitus, renal glukozüri)
- ❑ Üre (yüksek proteinli diyet)
- ❑ Mannitol

İnorganik

- ❑ Sodyum klorür (diüretik, mineralokortikoid eksikliği, tuz kaybettirici nefropati)
-

Diyabetes İnsipidus

Tanım:

□ Diyabetes insipidus (DI) heterojen klinik

□ ADH eksikliği (santral)

□ ADH direnci (nefrojenik)

Poliüri, polidipsi ve yoğunluğu azalmış

(osmolalitesi ve dansitesi düşük) idrar yapma

Fizyopatoloji

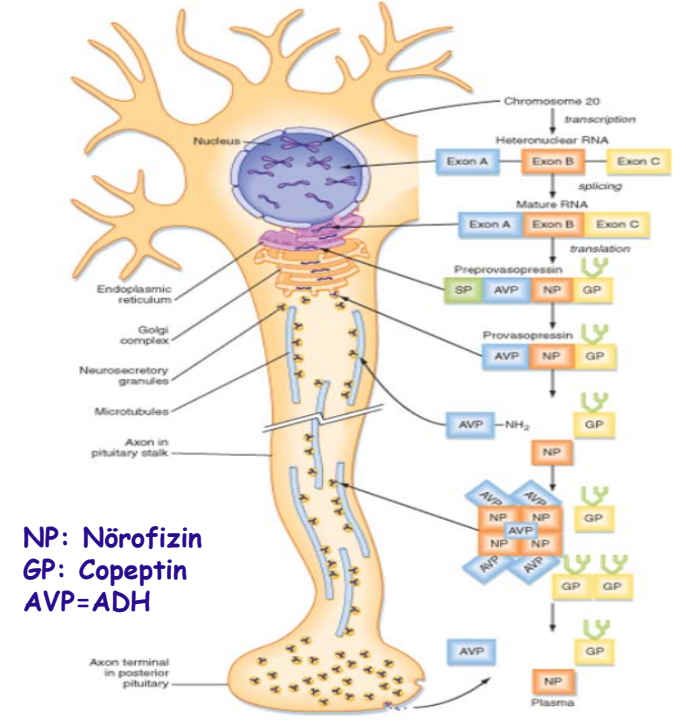
Santral sinir sistemi içindeki osmosensörleri iki efektör yolu etkiler

Susama

Arka hipofizer ADH salınımı

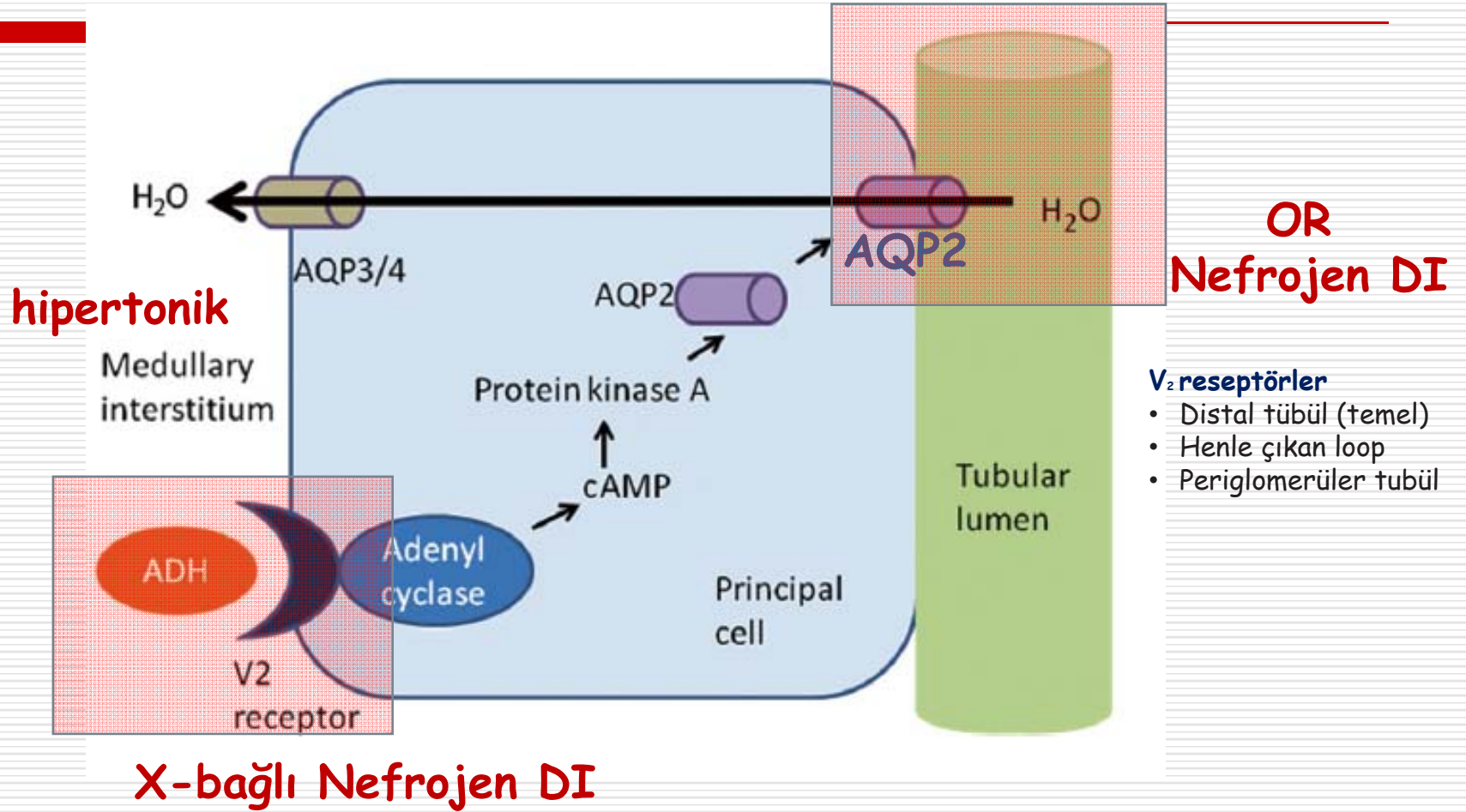
ADH=AVP

- Baro-osmoreseptörlerin uyarılması sonucu ADH, NP-II ile birlikte arka hipofizden dolaşıma salınır
- Copeptin fonksiyonu tam bilinmiyor. ADH'nin dolaşıma salınıncaya kadar yapısının korunmasında rolü?
- NP-II, ADH'nin dolaşımda taşınması sırasında proteolizise karşı korur
- ADH'nin çok az bir kısmı dolaşımda serbest formdadır
 - PI ozmolalitesindeki artış
 - Ekstrasellüler sıvı hacmi
 - Ağrı, stres, ilaç



arka hipofizde vazopressin depoları boşalır

ADH-Kollektör Tubül



AQP2-12q13
V2-Xq28

AQP1-AQP3/4 vazopressinden bağımsız

AVP Reseptörleri ve Fonksiyonları

❑ V1(V1a)

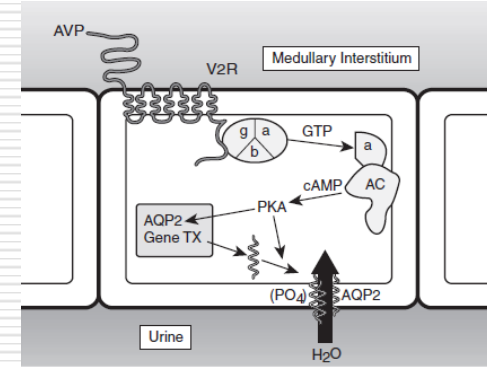
- ❑ Vasküler düz kasta kontraksiyon
- ❑ Trombosit agregasyonu
- ❑ Glikojenolizis (Glukogon salınımını ↑)

❑ V2 reseptörü (Xq28)

- ❑ Böbrekte kollektör tübüllerde bulunur (AVPV2)
- ❑ Temel görevi-Antidiüretik
- ❑ Karaciğer VWF-FVIII ve doku plasminojen aktivatör salınımı ↑
- ❑ Düz kasta vazodilatasyon

❑ V3 (V1b)

- ❑ Hipofizde kortikotropik hücrelerde +
- ❑ AVP ile aktive olması ACTH salınımını artırır (akut ve kronik stress)
- ❑ Kortizol eksikliğinde AVP salınımı artar



Epidemiyoloji ve Etyoloji

Prevalansı 1/25.000 olarak rapor edilmektedir

Santral DI

- ❑ Kazanılmış (%90)-Travma, Tümör, Enfeksiyon
- ❑ Genetik (%10) –AVP geninde mutasyon
- ❑ Otozomal dominant
- ❑ Otozomal resesif (nadir)

Nefrojen DI

(4-8/1.000.000) AVP reseptöründe (pre-, post-) mutasyon

- ❑ Genetik (%90)
 - ❑ X-bağlı dominant (%90)
 - ❑ Otozomal dominant
 - ❑ Otozomal resesif (nadir)
 - ❑ Kazanılmış (%10)-İlaçlar, böbrek hastalıkları
-

Santral

Nefrojenik

Primer Polidipsi

Psikojenik , Dipsojenik

Ailesel

- ✓ Otozomal dominant
- ✓ Otozomal resesif (nadir)
- ✓ DIDMOAD (WFS1 geni, 4p16)
- ✓ X-bağlı resesif (V2 reseptör geni, Xq28)
- ✓ Otozomal resesif (AQP2 geni, 12q13)
- ✓ Otozomal dominant (AQP2 geni, 12q13)
- ✓ Böbrek anomalileri (polikistik böbrek, konjenital hidronefroz)

Kazanılmış

İdiyopatik (%52)

- ✓ Travma (kafa travması, cerrahi)
- ✓ Tümörler
- ✓ Hipoksik iskemik ensefalopati
- ✓ İnfiltrasyonlar
- ✓ Enfeksiyonlar
- ✓ İlaçlar
- ✓ Ozmotik diürez (diyabetes mellitus)
- ✓ Metabolik (hiperglisemi, hiperkalsemi, hipokalemi)
- ✓ Böbrek hastalıkları (Kronik böbrek hastalığı, obstruktif üropati, hidronefroz, polikistik böbrek, Fanconi send)
- ✓ Sistemik hastalıklar (orak hücreli anemi, multiple myeloma, sarkoidoz)
- ✓ İlaçlar (lityum, demeklosiklin, foscarnet, rifampin, metisilin, gentamisin, amfoterisin B, siklofosamid, vinblastin, sisplatin, kolşisin, fenitoin, tolazamid, gliburid)

Serabral

- ✓ Orta hat defektleri
- ✓ Septo-optik displazi
- ✓ Holoprozensefali
- ✓ Korpus kallozum agenezisi
- ✓ Çoklu ön hipofiz hormon eksikliği

Nefrojenik Diyabetes İnsipidus

- ❑ **Yüksek hormon düzeyine karşın hormonun biyolojik aktivitesinin görülmemesi**
 - ❑ **Membran reseptör direnci**
 - ❑ **Nükleer reseptör direnci**
 - ❑ **Postreseptör direnç**
 - ❑ **Biyoinaktif hormon**
-

Nefrojenik Diyabetes İnsipidus

Genetik (%90)

- Klinik daha ağır
- Sıklıkla çocukluk döneminde tanı alır
- Polihidroamniyoz
- X-bağılı dominant (%90) (AVPR2)
- Otozomal dominant (AQP2)
- Otozomal resesif (nadir) (AQP2)

Kazanılmış (%10)

- Klinik daha hafif
- Daha çok erişkin dönemde tanı alır

ADH düzeyi normal veya yüksek

X'e bağlı NDİ AVPR2 mutasyonu (Xq28, X-bağlı)

- **NDİ en sık nedenidir (%90)**
- **Prevalansı 8/1.000.000**
- **Klinik bulgular yaşamın ilk birkaç haftasında başlar. Anne sütünün kesilmesinden sonra daha da belirginleşir**
- **Polihidroamniyoz ve prematür doğum olası**
- **Susama santral DI'ye göre daha belirgindir**
- **Açıklanamayan ateş yükseklikleri, kusma ve dehidratasyon atakları (Sepsis?)**
- **Mental gerilik (tekrarlayan dehidratasyon atakları, intrakraniyel kalsifikasyon)**
- **Yetersiz kalori alımı sonucu büyüme geriliği**
- **Hidroüreter ve hidronefroz (fazla sıvı tüketimi)**
- **Klinik olarak ağır, orta ve hafif formları mevcuttur**
- **Tedaviye yanıtlar değişkendir**

Otozomal NDİ AQP2 mutasyonu (OR-OD)

- **Nefrojenik DI'nin <%10'dan**
- **AQP2 geninde (12q13)
mutasyonlar temel neden
(OR > OD)**

Kazanılmış NDİ

Bulgular daha hafiftir

□ İlaçlar

- AVP'nin uyardığı CAMP sentezini ve etkisini bozmaktadırlar**
- AQP2 su kanallarının toplayıcı tubüllerin apikal membranında ekspresyonunu engellemektedirler**
- Transepitelyal su transportunu inhibe etmektedir**

Lityum alan hastaların %50'sinde idrarı konsantre etme yeteneği bozulmakta, %10-20'sinde klinik bulguların eşlik ettiği NDİ gelişmektedir

□ Böbrek Hastalıkları

- Solüt diürezisi, tübüler hasar sonucu medüller hipertonsite kaybı**
-

Klinik Bulgular

Temel klinik bulgular

A.Poliüri ($>2L/m^2/24h$ veya $>4mL/kg/saat$)

Yaş gruplarına göre;

Yenidoğan $>150 ml/kg/24h$, ($>6mL/kg/h$)

1 ay-2 yaş $>100-110 ml/kg/24h$,

2-10 yaş $>50-60 ml/kg/24 h$

10 yaş üstü $>40-50 ml/kg/24 h$

Polidipsi ($>2 L/m^2/gün$)

Noktüri

Enürezis

***Sıklıkla NDI**

Eşlik eden diğer klinik bulgular

Kilo kaybı

Boy kısalığı*

Kusma

Kabızlık

Dehidratasyon

Açıklanamayan ateş yüksekliği*

Halsizlik, uyku hali

Mental gerilik*

Kafa içi basınç artışına özgün bulgular (kusma, baş ağrısı, görme bozukluğu)

Diyabet, optik atrofi, işitme azlığı (DIDMOAD sendromu)

Ön hipofiz hormon eksiklikleri (hipotiroidi, adrenal yetersizlik v.s)

Orta hat anomalileri (yarık damak, septo-optik displazi v.s)

Laboratuvar

- Hipernatremi**
 - Hiperkloremi**
 - Prerenal Azotemi**
 - Hiperürisemi**
 - Asidoz**
 - İdrar Na ve Cl düzeyi hipernatremiye rağmen normal**
-

Poliüri, Polidipsi'li hastaya yaklaşım

- İdrar miktarı $<1 \text{ L/m}^2/\text{gün}$ (1.4 ml/kg/saat): D.I olasılığı yoktur

Bu sınırın üstündeyseniz;

- Serum Na, K
 - Glukoz
 - Ca
 - Üre
 - Ozmolalite
 - İdrar tetkiki (ozmolalite, dansite, glukoz)
 - Renal USG
-

Laboratuvar

- 24 saatlik idrar**
 - Serum glukoz, üre ve kreatinin**
 - K, Ca, Na, bikarbonat**
 - Sabah ilk idrarda ozmolalite, idrar bakısı, dansite, glukoz**
 - Serum ozmolalite**
 - Su kısıtlama testi**
 - dDAVP testi**
 - Plazma ADH ölçümü**
 - Genetik testler**
-

Ayırıcı Tanı

Klinik:

	Santral Dİ	NDİ	Psikojenik polidipsi
Poliürinin başlangıcı	Ani	Değişken	Değişken
İdrar hacmi	Fazla	Fazla	Değişken
Noktüri	Sık	Sık	Orta
Buzlu su tercihi	Fazla	Değişken	Değişken

Ozmolalite:

Serum ozmolalitesi	İdrar ozmolalitesi	D.I olasılığı
< 270	> 600	yok
> 300	< 300	var*, **
270-300	poliüri, polidipsi (+)	var*
* su kısıtlama testi yapılmalıdır		
** doğrudan DDAVP yanıtına bakılabilir		

Su Kısıtlama Testi

□ Hazırlık

- Hasta İlaç kullanıyorsa, testten 48-72 saat önce kesilmelidir
- Damar yolu açılarak heparinize edilmiş venöz kateter konur

□ Uygulama

- İlk plazma ve idrar örneği alındıktan sonra hastaya sıvı-katı yiyecek Φ
- Test süresi; tanı için yeterli bilgiye ulaşılması, hastada dehidratasyon +

□ İzlem

- Akış şeması hazırlanır
- Ağırlık ve vital bulgular ölçülür
- Test süresince çıkardığı idrar miktarı ve yoğunluğu kaydedilir

□ Teste son verme kriterleri

- Tanı için yeterli bilgiye ulaşılması
- Hastanın ağırlık kaybının %5 e ulaşması
- Hipotansiyon ya da taşikardi gelişmesi

Ölçüm ve Medikasyon

- ❑ Testin başında ve 2-3 saatte bir idrar ve plazma ozmolalitesi
- ❑ Plazma sodyum
- ❑ Testin sonunda plazma ve idrar ozmolaliteleri ile plazma ADH



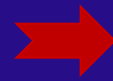
- ❑ Son örnekler alındıktan sonra hastaya 5-10 µg intranazal DDAVP verilir
 - ❑ 30 dk sonra idrar ve plazma ozmolalitesi ile idrar yoğunluğu ve plazma sodyum düzeyine bakılır
-

Su Testinin Yorumlanması

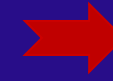
- Test esnasında idrar osmolalitesi 1000 mOsm/kg üzerinde veya bir saatten uzun süre 600 mOsm/kg üzerinde seyretmiş ise **Dİ** ekarte edilir=**NORMAL**
- Testin herhangi bir zamanında serum osmolalitesi <300 mOsm/kg (serum Na<145 mEq/L) ve idrar osmolalitesi <600 mOsm/kg ise hasta testi tolere edebildiği (vital bulgular hipovolemiye işaret edinceye kadar) sürece teste devam edilir

- Testin herhangi bir zamanında
 - Serum osmolalitesi > 300 mOsm/kg H₂O
 - İdrar osmolalitesi < 300 mOsm/kg H₂O

DIYABETES INSIPIDUS



dDAVP
5-10 µg/ intranazal
1 µg/ cilt altı



İdrar
Osmolalitesinde
%50 den az yanıt

NDİ

Adı Soyadı:					Yaşı: /yıl (Doğum Tarihi:.....)					Cinsiyeti:				
Sağlık Durumu: İyi <input type="checkbox"/>					Orta <input type="checkbox"/>					Kötü <input type="checkbox"/>				
2 günlük diyet listesi (sigara, alkol kullanmayacak):										Kullandığı ilaçlar:				
Tükettiği günlük sıvı miktarı (en az 2 günlük liste): /L										Kan Ozmolaritesi: 2x(Na) +BUN(mg/dl)/2.8 + Glukoz (mg/dl)/18				
Çıkardığı idrar miktarı (en az 2 günlük liste): /L										İdrar Ozmolaritesi: 2 x [Na + K] + BUN				
Poliüri <input type="checkbox"/> Polidipsi <input type="checkbox"/> Enürezis <input type="checkbox"/> Noktüri <input type="checkbox"/> Dehidratasyon <input type="checkbox"/>										Kilo kaybı <input type="checkbox"/>				
Susuzluk testinin başlama saati:					Testin başlangıcındaki ağırlığı: / kg									
Susuzluk hissi: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>					Testin başlangıcındaki boyu: /cm									
					Testin başlangıcındaki m ² : /m ²									
Saat (h)	Süre (saat)	Ağırlık (kg)	Nabız	Tansiyon (mm/Hg)	Serum					İdrar				
					Na /K (mEq/L)	Glukoz (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Osm. (mOsm/L)	AVP (pg/mL)	Copeptin (pmol/L)	Na / K (mEq/L)	BUN	Osm.	Dansite
	-1/2				Damar yolu açılmalı					her yaptığı idrar				
	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	1/2	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
	1	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
	2	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
	3	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
	4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	5	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
	6	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
	8	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pitressin veya Desmopressin uygulandıktan sonra														
	0		x	x							x	x	x	x
	30		x	x							x	x	x	x
	60		x	x							x	x	x	x

Plazma ADH düzeyi

- ❑ RIA veya ELISA
- ❑ 200-500µL plazma örneği
- ❑ EDTA'lı tüpe alınmalı, santrifüj edilip hemen soğuk tüpte çalışılmalı veya dondurulmalı
- ❑ Normal bazal düzeyi 2pg/ml
- ❑ Düşük ADH santral Dİ, yüksek ADH NDİ

Plazma Copeptin düzeyi

- ❑ AVP'den daha stabildir
- ❑ Bazal ve uyarılmış copeptin düzeyinin primer polidipsi, nefrojenik ve santral Dİ ayırt eder
- ❑ Nefrojenik Dİ tanısında, bazal copeptin düzeyi için eşik değer $\geq 21,4$ mmol/L alındığında özgünlük ve duyarlık %100

Tedavi

Amaç

- **Altta yatan nedenin düzeltilmesi**
- **Ağır dehidratasyon ataklarının önlenmesi**
- **Büyümenin korunması için yeterli kalori alınması**
- **Tedaviye erken başlanması durumunda zeka ve büyüme geriliği nadirdir**

Tedavi

- **Serbest suya erişimin sürdürülmesi**
 - **Solüt yükü düşük**
 - **Düşük Na yükü 0.7-1 mEq/kg sodyum**
 - **Kalorisi yüksek**
 - **Büyümeyi destekleyecek**
 - **İdrar çıkışını azaltacak besinler**
 - **Ağır formlarda gastrik tüple besleme**

 - **Tiyazid diüretikler (2-4 mg/kg/gün, 1-2 dozda),**
 - **Amilorid (0,3 mg/kg/gün, 1-2 dozda)**
 - **NSAİ (İndometazin) 0,25-3 mg/kg/gün, 2-4 dozda**
 - **NSAİ (aspirin) 10-30 mg/kg/gün 2 dozda**
 - **Yüksek doz dDAVP**
-

Tedavide yenilikler

Statinler

- V2 reseptöründen bağımsız AQP2 ekspresyonunu arttırmakta
- X-bağılı NDİolgularda fayda sağlayabilir

J. Cell. Mol. Med. Vol XX, No X, 2014 pp. 1-18

A novel therapeutic effect of statins on nephrogenic diabetes insipidus

Leonilde Bonfrate ^{a, #}, Giuseppe Procino ^{b, #}, David Q.-H. Wang ^c,
Maria Svelto ^b, Piero Portincasa ^{a, *}

- Calcitonin (cAMP-AQP2 ↑)

Journal List > J Am Soc Nephrol > v.22(1); 2011 Jan > PMC3014035

JASN

J Am Soc Nephrol. 2011 Jan; 22(1): 59–72.
doi: [10.1681/ASN.2009121267](https://doi.org/10.1681/ASN.2009121267)

PMCID: PMC3014035

Calcitonin Has a Vasopressin-like Effect on Aquaporin-2 Trafficking and Urinary Concentration

Richard Bouley, [✉] Hua A.J. Lu, Paula Nunes, Nicolas Da Silva, Margaret McLaughlin, Ying Chen, and Dennis Brown

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶

Tedavide yenilikler

NDİ-Fosfodiesteraz inhibitörleri

- Sildenafil (cGMP-AQP2 ↑)-2 mg/kg/gün 2 doz
- Rolipram (cAMP-AQP2 ↑)

Am J Nephrol. 2015;42(1):65-9.

Sildenafil for the Treatment of Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus.

Assadi F, Sharbat FG.

AVP Reseptör Antagonistleri

- AVR reseptör antagonisti (SR121463A ve B)

Mutant reseptörleri stabilize ederek olgunlaşmalarını ve hücre yüzeyinde ekspresyonlarını sağlar

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 287, NO. 3, pp. 2099–2106, January 18, 2012
© 2012 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. Published in the U.S.A.

V2 Vasopressin Receptor (V2R) Mutations in Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus Highlight Protean Agonism of V2R Antagonists*

Received for publication, June 6, 2011, and in revised form, November 1, 2011. Published, JBC Papers in Press, December 5, 2011, DOI 10.1074/jbc.M111.268797

Kazuhiro Takahashi^{1†}, Noriko Makita^{5†,2}, Katsunori Manaka^{5†}, Masataka Hisano⁴, Yuko Akioka¹, Kenichiro Miura¹, Noriyuki Takubo^{2*}, Atsuko Iida^{1†}, Norishi Ueda^{3†}, Makiko Hashimoto², Toshiro Fujita⁵, Takashi Igarashi¹, Takashi Sekine^{4*}, and Taroh Iiri^{1†}