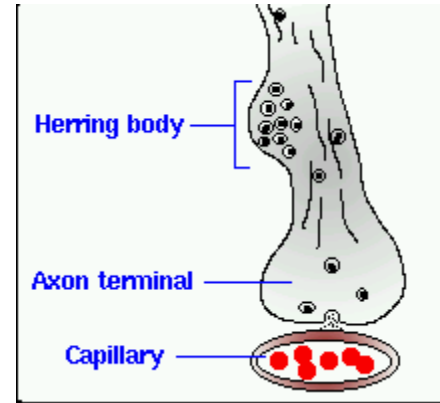
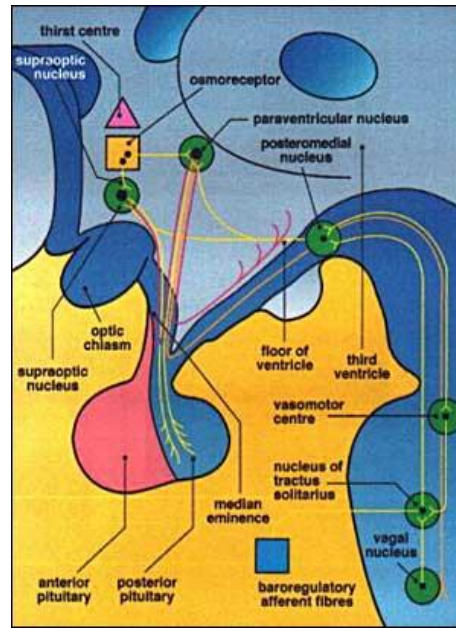


Malattie Endocrine e del Metabolismo
Lezione del 12 marzo 2020

Diabete Insipido

Prof. Maria Rosaria Ambrosio mbrmrs@unife.it



Vasopressina
Ossitocina

Ipofisi posteriore

La neuroipofisi immagazzina e libera due neuropeptidi prodotti dall'ipotalamo (neuroni magnocellulari del nucleo supraottico e paraventricolare)

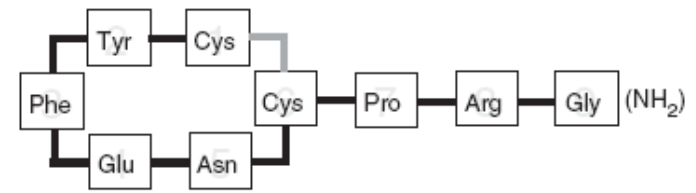
a) **Ossitocina**

coinvolta soprattutto nei meccanismi del parto e dell'eiezione del latte

b) **Arginivasopressina (AVP) o ormone antidiuretico (ADH)**

coinvolta soprattutto nel **bilancio idrico e nel controllo dell'osmolalità plasmatica**

AVP (ADH): a nine amino acid, cyclic peptide

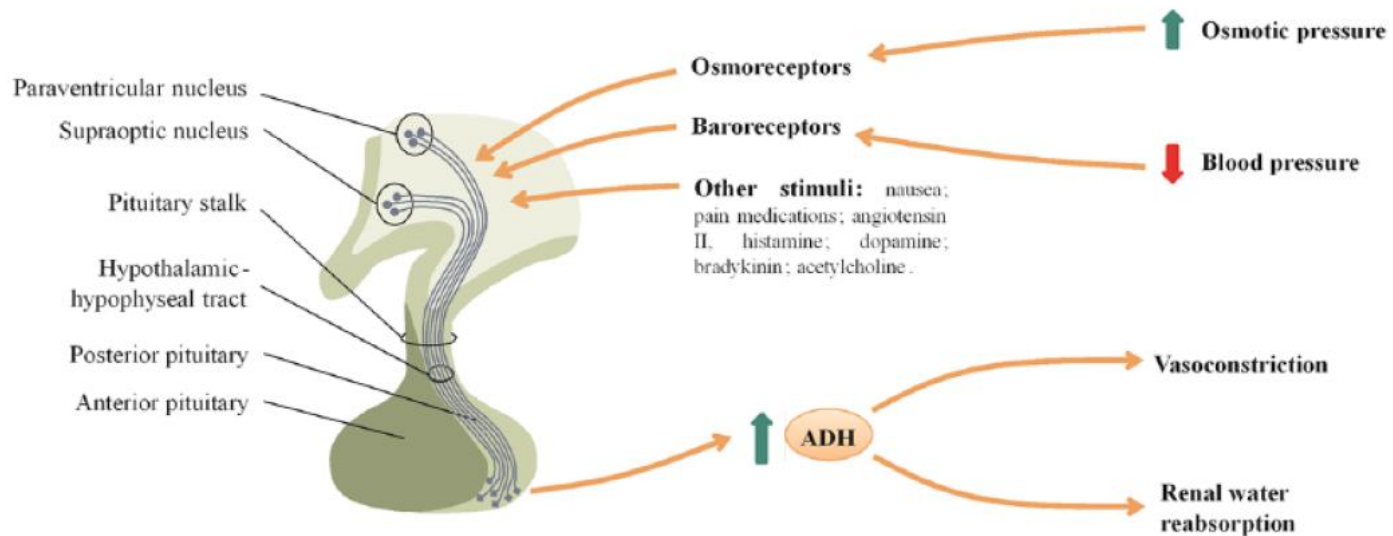


AVP agisce tramite tre tipi di recettori

I recettori V1 mediano la contrazione della muscolatura liscia vasale e sono importanti in condizioni di ipovolemia

I recettori V1b (V3) localizzati sulle cellule corticotrope mediano l'effetto ACTH secretivo dell'AVP

- I recettori V2 mediano le azioni dell'AVP a livello renale:
aumenta il riassorbimento renale dell'acqua
(aumentata produzione ed azione dell'acquaporina 2),
consentendo di limitare le perdite idriche e di mantenere costante l'osmolalità plasmatica



Physiology of ADH release and action. ADH is synthesized in the magnocellular neurons of the paraventricular and supraoptic nuclei, transported along the axons of hypothalamic neurons, and stored in the posterior pituitary. Its release has two major stimuli, a raise in plasma osmolality and a decrease in blood pressure and circulating blood volume. After ADH is secreted in the circulation, it acts both on kidneys (by promoting water reabsorption at the renal collecting duct) and on blood vessels (by stimulating vasoconstriction).

ADH, antidiuretic hormone.

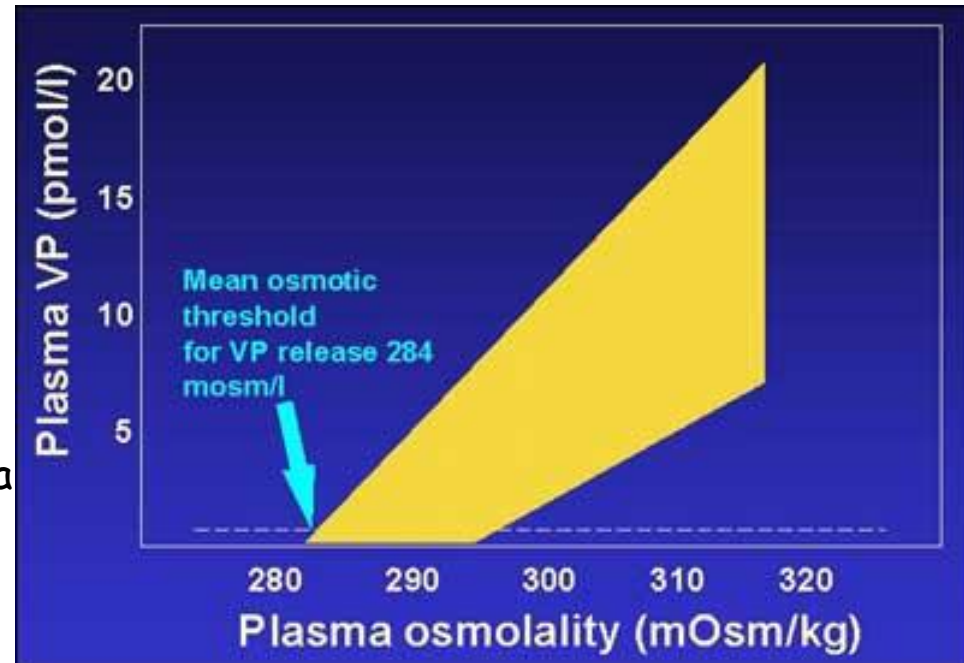
Fisiopatologia del sistema vasopressina

Regolazione della produzione di vasopressina : OSMOREGOLAZIONE

Soglia Osmotica per la secrezione di AVP → 284 mOSM/kg

Aldisopra di questa soglia

→ Progressivo e lineare aumento della vasopressina



La pendenza della linea di regressione può variare significativamente tra i singoli soggetti

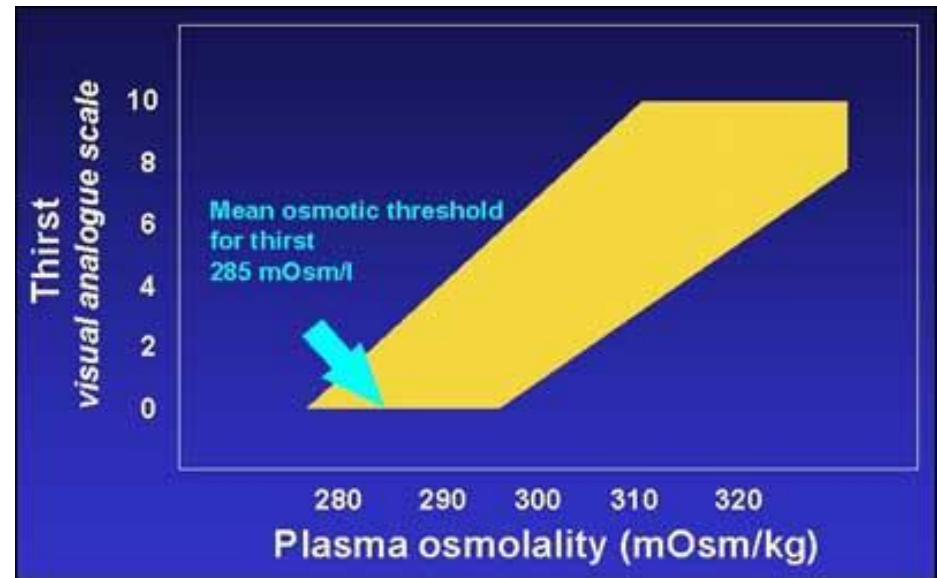
In generale

- ➡ Variazioni dell'1% o meno nell'osmolalità del plasma sono sufficienti a causare aumenti significativi dei livelli di AVP plasmatici con aumenti proporzionali della concentrazione di urina
- ➡ La massima antidiuresi è raggiunta solo dopo aumenti dell'osmolalità plasmatica 5-10 mOsm / kg H₂O (2-4%) sopra la soglia per la secrezione di AVP

Sete e Vasopressina

La soglia osmotica per la sete è simile a quella del rilascio di AVP

Gli osmorecettori coinvolti nella percezione della sete sono situati nella regione circumventricolare AV3V dell'ipotalamo, anatomicamente distinti da quelli che regolano la produzione di AVP



Relazione lineare tra sete e osmolalità del plasma nell'intervallo fisiologico

- Bere riduce la sete stimolata osmoticamente
- La deplezione del volume extracellulare stimola la sete (vie afferenti cardiaci sensibili al volume e generazione di angiotensina II circolante e intracerebrale, un dipsogeno potente)
- La gravidanza riduce la soglia osmolare per la sete
- Invecchiamento: sia l'apprezzamento della sete che l'assunzione di liquidi possono essere attenuati negli anziani

La secrezione di AVP è stimolata da un aumento dell'osmolalità (aumento dei soluti) plasmatici, sentita a livello degli **osmocettori ipotalamici**.

L'aumento della osmolalità stimola anche il meccanismo della sete

Il valore soglia per il rilascio di vasopressina è di circa 280-285 mOsm/kg (valore normale di osmolalità = 275-290 mOsm/kg)

La sete è stimolata da valori di osmolalità di circa 5-10 mOsm/kg in più rispetto al rilascio di AVP

↑ osmolalità plasmatica ⇒ ↑ AVP ⇒ ↑ riassorbimento di H₂O a livello renale ⇒ concentrazione delle urine e riduzione del flusso urinario

L'osmolalità plasmatica viene aumentata da soluti non in grado di penetrare nella cellula ⇒ richiamo di H₂O all'esterno ⇒ disidratazione cellulare

Il mantenimento di un ottimale patrimonio idrico e dell'osmolalità plasmatici sono indispensabili per la vita.

Il senso della sete e l'AVP sono anche stimolati dalla deplezione di liquidi extracellulari (es . perdita di liquidi conseguente ad emorragia), in questo caso sono stimolati i barocettori

Sindrome poliurica polidipsica

POLIURIA (> 50 ml/kg di peso corporeo nelle 24 ore)
urine ipotoniche (<300 mOsm/kg H₂O)

POLIDISPIA (> 3 L/die)

CLASSIFICAZIONE

Il Diabete Insipido si caratterizza per l'escrezione di abbondanti quantità di urine ipotoniche.

La diagnosi differenziale deve considerare tre diverse condizioni:

1. diabete insipido centrale, in cui un danno ipotalamico o dell'ipofisi posteriore determina ridotta secrezione di vasopressina (AVP)
2. diabete insipido nefrogenico , in cui il rene non è in grado di concentrare le urine per l'incapacità a rispondere al normale stimolo dell'AVP
3. polidipsia primaria (PP), in cui sia la secrezione di AVP, sia la risposta renale allo stimolo dell'AVP sono conservati, ma il soggetto avverte una sete eccessiva indipendentemente dallo stimolo osmotico

DIABETE INSIPIDO CENTRALE

Epidemiologia

26% dei pazienti operati per tumori ipotalamo- ipofisari

18% dei pazienti con trauma cranico

Colpisce

tutte le età

leggera prevalenza nel sesso maschile

DIABETE INSIPIDO NEUROGENO

Eziologia

Perché si manifesti il 75% dei neuroni AVP deve essere danneggiato

Congenito

•Ereditario:

- ✓ Autosomico, dominante (anomalia gene AVP, cromosoma 20)
- ✓ Autosomico, recessivo (gene AVP-neurofisina)
- ✓ Autosomico recessivo sindrome di Wolfram o DIDMOAD, cromosoma 4)

•Disturbi dello sviluppo: displasia setto-ottica

•Idiopatico

Acquisito

- Trauma cranico (15%) talora transitorio
- Intervento Neurochirurgico (30%) talora transitorio
- Tumori ipotalamo-ipofisari (craniofaringiomi, gliomi meningiomi, linfomi, macroadenomi ipofisari, metastasi ca bronchiali o mammella)
- Malattie granulomatose (sarcoidosi, tubercolosi, Istiocitosi X)
- Infezioni (encefaliti, meningiti)
- Danni vascolari ipossico-ischemici
- Autoimmunitario
- Idiopatico (30%)
- Gravidanza

Diabete Insipido

All'interno di un appropriato contesto clinico...

La comparsa di una sindrome poliurica-polidipsica (>3 litri/24 ore) ipotonica (<300 mmol/kg) o **diabete insipido (DI)**, può costituire l'unica espressione clinica di un ipopituitarismo ed esprime inequivocabilmente una compromissione anatomo funzionale dell'ipotalamo, del peduncolo ipofisario e dell'ipofisi posteriore.

DIABETE INSIPIDO

Poliuria Ipotonica (PI) da deficit di secrezione – primario o secondario - di AVP, o da deficit di azione renale di AVP

D.I. NEUROGENO o CENTRALE Deficit secrezione AVP da malattia primaria ipotalamo	D.I. DIPSOGENO o POLIDIPSIA PRIMARIA Deficit secrezione AVP secondario a eccesso di bevuta	D.I. NEFROGENO Deficit azione renale AVP (normalmente prodotta)
-EREDITARIO: autosomico, dominante, via paterna - istiocitosi, sarcoidosi, encefaliti, meningiti - Post-traumatico (15%) talora transitorio - Post-chirurgico (30%) - NEOPL:IPOTALAMICHE - IDIOPATICO (30%)	- istiocitosi, sarcoidosi, encefaliti, meningiti - sete - farmaci, (antidepressivi, anticolinergici) dipsogeni - <u>MALATTIE PSICHIATRICHE</u> - Neoplasie ipotalamiche	EREDITARIO: cromosoma X, recessivo, via materna. Deficit del recettore V_2 il cui legame con l'AVP è <u>inefficace</u> ad il cAMP ACQUISITO: -farmaci (litio) - mal.renali:interstiziali, ostruttive, post-OLT - disionie: ipokaliemia, ipercalcemia
-POLIURIA e POLIDIPSIA di <u>entità variabile con estensione del deficit</u> - <u>parziali</u> da 3-4 l · 10 l/die - <u>totali</u> (raro) 12 · 18 l (massimo!) -Ipostenuria = $U_{osm} < P_{osm}$ con (\uparrow) P_{osm} e P_{na} - Nicturia <u>obbligata</u> - conseguenza privazione idrica (costrizione, stati di incoscienza): perdita urinaria $H_2O \rightarrow P_{osm} \rightarrow$ shift H_2O da cellule $\rightarrow \uparrow$ osmolarità cellule e \downarrow volume \rightarrow raggrinzimento cellulare \rightarrow <u>Encefalopatia ipertonica</u> : irritabilità, sopore, coma, convulsioni, febbre, ipotensione, morte.	QUADRO CLINICO -POLIDIPSIA e POLIURIA di entità variabile ma con carattere <u>molto fluttuante</u> da un giorno all'altro e fra giorno e notte (poco di notte!) - Ipostenuria= $U_{osm} < P_{osm}$ con (\downarrow) P_{osm} e P_{na} -Nicturia <u>non</u> obbligata -conseguenza privazione idrica: non disidratazione e progress. normalizzazione diuresi	VEDI QUADRO DEL D.I. CENTRALE

Diagnosi

clinica

- ↘ ↘ poliuria-polidipsia
- ↘ ↘ disidratazione, ipotensione

biochimica

- ↘ ↘ peso specifico urinario < 1004
- ↘ ↘ osmolalità urinaria < 200 mOsm/kg
- ↘ ↘ osmolalità plasmatica > 295 mOsm/kg

dinamica:

test di

assetamento

- ↘ ↘ assente concentrazione delle urine
- ↘ ↘ riduzione del peso corporeo
- ↘ ↘ ipotensione, tachicardia
- ↘ ↘ Risposta positive alla somministrazione di ADH nella forma centrale

radiologica

- ↘ ↘ ridotto/assente iperintensità neuroipofisaria
- ↘ ↘ peduncolo ispessito (ipofisite, istiocitosi X)

Sindrome poliurica polidipsica

Diagnosi

TEST ASSETAMENTO
(fino a 16 ore)

Osm urinaria >700mOsm/L

Polidipsia primaria

Osm urinaria <300mOsm/L,
Osm plasmatica > 295mOsm/L
o sodio >145 mmol/l



Osm urinaria <700mOsm/L,
osm plasmatica > 295mOsm/L
o sodio >145 mmol/l

DI completo

DI parziale

Polidipsia primaria

TEST CON SOMMINISTRAZIONE DI DESMOPRESSINA

↑ Osm urinaria
>50%

<50%

↑ Osm urinaria
>9%

<9%

DI CENTRALE

DI NEFROGENO

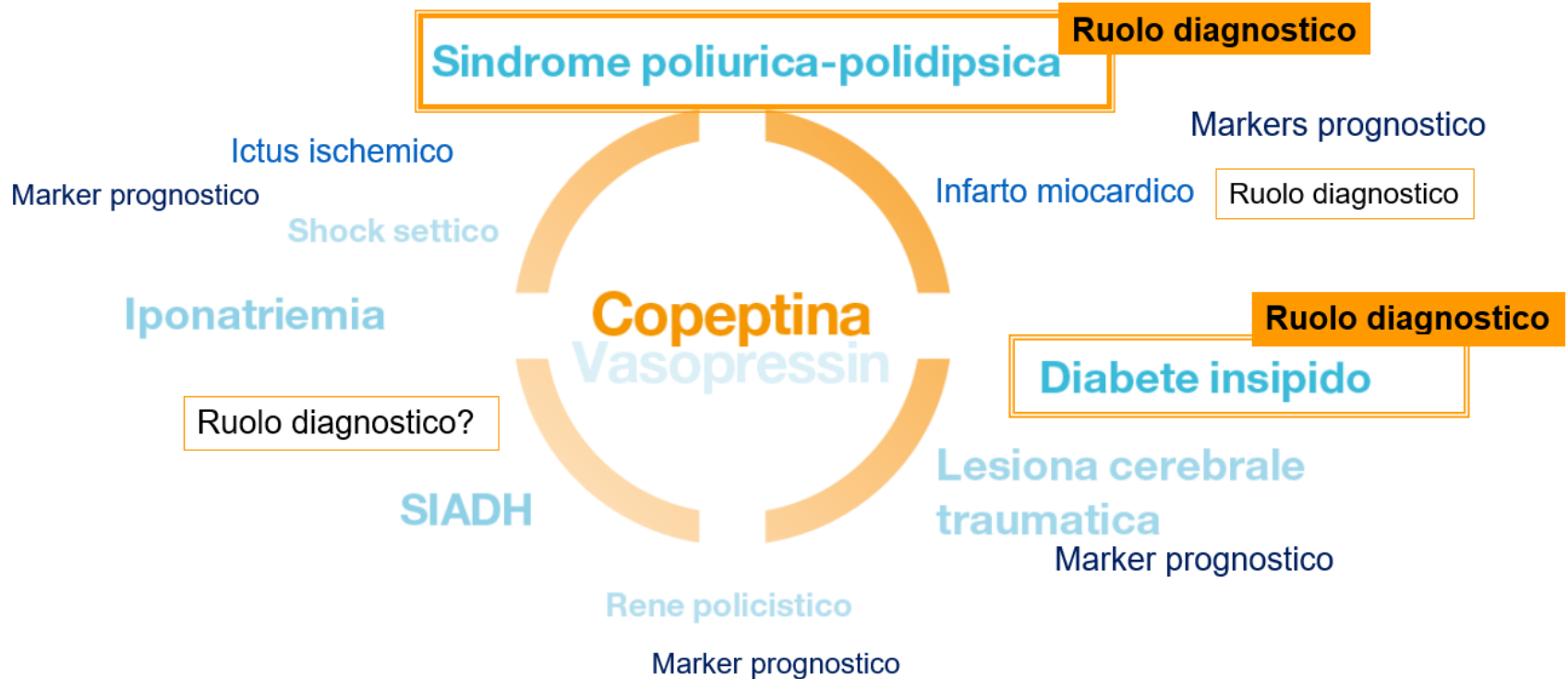
DI parziale

Polidipsia Primaria

BASSA ACCURATEZZA DIAGNOSTICA ~ 70%

NUOVO PEPTIDE con ruolo diagnostico nella Sindrome poliurica-polidipsica e nel Diabete Insipido

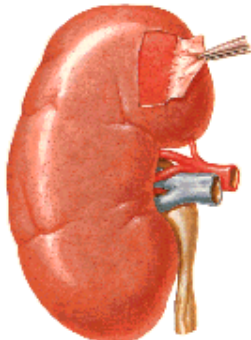
COPEPTINA



Terapia Medica Deficit di ADH



Il trattamento sostitutivo si avvale alla somministrazione dell'analogo a più lunga emivita dell'ADH



La dose sostitutiva varia da soggetto a soggetto e deve essere valutata di volta in volta in base alla risposta clinica del paziente.