
Jovana Babić¹, Bojan Marković¹, Sanja Klet¹, Tamara Janić¹,
Nata Joksimović¹, Mirjana Stojković^{1,2}, Biljana Nedeljković Beleslin^{1, 2},
Miloš Žarković^{1, 2}

UZROCI POLIURIJE I POLIDIPSIJE – KLINIČKI IZAZOV

Sažetak: Diferencijalna dijagnoza polidipsije i poliurije predstavlja izazov u kliničkoj praksi, jer postoji širok spektar bolesti i poremećaja koji mogu dovesti do ovog sindroma. Najčešći uzroci uključuju dijabetes melitus, poremećaje hipofize, elektrolitni disbalans, bubrežne bolesti, psihogena stanja i dejstvo lekova. Kod naše pacijentkinje je, nakon embolizacije i implantacije stenta aneurizme leve ACI, došlo do pojave poliurično-polidipsičnog sindroma. Kompjuterizovana tomografija (CT) endokranijuma nije ukazala na patološke promene. Inicijalno je posumnjano na diabetes insipidus (DI). U narednih godinu dana dnevni vođeni bilans bez promene, 4–5 L/24h. Na našoj Klinici je učinjeno endokrinološko ispitivanje, dnevni vođeni bilans pri slobodnom unosu tečnosti bio je oko 4,5 L/24h, nije registrovan elektrolitni disbalans. Na ograničenom unosu tečnosti registruje se postepeni porast osmolarnosti urina, uredna relativna gustina urina i sve vreme uredna osmolalnost seruma. Učinjen je infuzioni test, koji je pokazao održavanje elektrolita i osmolalnosti seruma urednim, uz adekvatan odgovor kopeptina u testu. MR selarne regije nije pokazao patomorfološki supstrat. Prilikom ograničenog unosa tečnosti u primarnoj polidipsiji dolazi do porasta osmolalnosti urina, što se desilo i kod naše pacijentkinje, a kod centralnog i nefrogenog DI osmolalnost urina se održava niskom. Merenje baznog kopeptina predstavlja pouzdanu metodu za dijagnostikovanje nefrogenog DI, a merenje kopeptina nakon stimulacionog testa hipertoničnom infuzijom fiziološkog rastvora pomaže u razlikovanju pacijenata sa centralnim DI od onih sa primarnom polidipsijom.

Uvod

Diferencijalna dijagnoza polidipsije i poliurije predstavlja izazov u kliničkoj praksi, jer postoji širok spektar bolesti i poremećaja koji mogu dovesti do ovog sin-

¹ Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd.

droma. Najčešći uzroci uključuju dijabetes melitus, poremećaje hipofize, elektrolitni disbalans, bubrežne bolesti, psihogena stanja i dejstvo lekova. Rezultati dijagnostičkog testiranja mogu pokazati značajno preklapanje između ovih entiteta, a pogrešan tretman potencijalno može dovesti do ozbiljnih komplikacija.

Prikaz slučaja

Anamnezno, kod pacijentkinje starosti 45 godina, nakon embolizacije i implantacije stenta aneurizme leve ACI oktobra 2023, došlo je do pojave poliurično-polidipsičnog sindroma (nikturija, svetla mokraća, unos 5,5 L/24h, diureza 4,45 L/24h; Na 138 mmol/L; Na-ureza 38 mmol/24h; K 4.1 mmol/L, K-ureza 42 mmol/24h) (Tabela 1). Na CT-u endokranijuma nije bilo patoloških promena. Inicijalno posumnjano na diabetes insipidus (DI). U ličnoj anamnezi nema podataka o psihijatrijskim, bubrežnim bolestima, niti o lekovima koji utiču na vodenoelektrolitni bilans. U narednih godinu dana dnevni vodeni bilans bez promene, 4–5 L/24h. Tokom hospitalizacije na Klinici, avgusta 2024, učinjeno endokrinološko ispitivanje. Dnevni vodeni bilans pri slobodnom unosu tečnosti bio je oko 4,5 L/24h (unos 4,5 L/24h; diureza 4,1 L/24h), nije registrovan elektrolitni disbalans (Na 135 mmol/L; Na-ureza 153 mmol/24h, K 4 mmol/L; K-ureza 42 mmol/24h). Na ograničenom unosu tečnosti (unos 2,5–3 L) registruje se postepeni porast osmolalnosti urina (Osmolalnost urina 223... 126... 488 mOsm/L), uredna relativna gustina urina (1.012... 1.012... 1.015) i sve vreme uredna osmolalnost seruma (Osmolalnost seruma 292... 285... 280 mOsm/kg) (Tabela 2). Učinjen je infuzioni test (500 mL 3% NaCl), koji je pokazao održavanje elektrolita i osmolalnosti seruma urednim, uz adekvatan odgovor kopeptina u testu (Na 141... 136... 138 mmol/L, K 4.4... 4.1... 4.6 mmol/L, Osmolalnost seruma 292... 285... 280 mOsm/kg; kopeptin bazno 4,4 pmol/L, nakon infuzionog testa 10,6 pmol/L. MR selarne regije nije pokazao patomorfološki supstrat.

Diskusija

Primarna polidipsija je poremećaj koji se karakteriše prekomernim unosom vode, što dovodi do hipotonične poliurije. U opštoj populaciji primarna polidipsija je relativno retko stanje, najčešće se javlja kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, naročito shizofrenijom, ali može biti idiopatska bez jasno identifikovanog mentalnog oboljenja. Neki od potencijalnih uzroka primarne polidipsije uključuju poremećaj centra za žeđ, kao i dejstvo određenih lekova, poput antipsihotika, antiholinergika i diuretika. Klinički, ovo stanje se može manifestovati simptomima DI i doprinosi dijagnostičkom izazovu DI. Primarna polidipsija i DI zajedno se nazivaju poliurično-polidipsični sindrom, koje karakteriše hipotonična poliurija. Dijagnostički

pristup obuhvata potvrdu hipotonične poliurije, diferencijaciju između vrsta poliurično-polidipsičnog sindroma i identifikaciju osnovnih uzroka [1, 2]. Prvo je važno da se potvrdi povećana diureza (više od 3.5 L na dan), čime isključujemo pogrešno tumačenje od nokturije ili inkontinencije. Kao drugi korak u postavljanju dijagnoze potrebno je ustanoviti da se radi o vodenoj diurezi, a ne osmotskoj diurezi koja se javlja kod hiperglikemije, upotrebe SGLT-2 inhibitora, kao i usled primene manitola u terapiji povišenog intrakranijalnog pritiska [3, 4, 5]. Povišena osmolalnost seruma je karakteristična za DI, a snižena za primarnu polidipsiju, dok snižena osmolalnost urina ukazuje na DI ili primarnu polidipsiju. Povišene koncentracije natrijuma u serumu ukazuju na DI, dok je nizak natrijum u serumu specifičan za primarnu polidipsiju, a povišene vrednosti kalijuma i kalcijuma u serumu mogu uzrokovati nefrogeni DI [6, 7, 8]. U cilju postavljanja dijagnoze i razlikovanja centralnog DI, nefrogenog DI i primarne polidipsije postoje klinička preklapanja, a više od jednog oblika može biti prisutno kod jednog pacijenta. Dijagnostički postupak uključuje razmatranje kliničke prezentacije i rezultata dijagnostičkih testova, kao i mogućnost koegzistiranja drugih stanja. Detaljan dijagnostički pristup pomaže u identifikaciji ispravnog uzroka poliurije i polidipsije, što će omogućiti adekvatno lečenje. Testiranje obuhvata ograničen unos tečnosti/test dehidracije i davanje dezmopresina, merenje baznog kopeptina i merenje kopeptina nakon infuzionog testa. Prilikom ograničenog unosa tečnosti (2,5–3 L) pacijenti sa primarnom polidipsijom koncentrišu urin, kao što je to bio slučaj i kod naše pacijentkinje, dok oni sa centralnim ili nefrogenim DI izlučuju razblaženi urin. Kao potvrdni test od značaja nam je bilo merenje baznog kopeptina i kopeptina nakon infuzionog testa. Kopeptin je prekursor hormona vazopresina (poznat i kao antidiuretski hormon – ADH). Za razliku od vazopresina, koji je nestabilan i teško se meri u krvi, kopeptin je stabilan i lako se meri, pa se koristi kao neposredni marker prisustva i nivoa vazopresina [9]. Plazmatske vrednosti kopeptina koreliraju s plazmatskim vrednostima ADH, i kod zdravih pojedinaca i kod onih sa DI ili primarnom polidipsijom. Merenje baznog kopeptina predstavlja pouzdanu metodu za dijagnostikovanje nefrogenog DI ukoliko je bazni kopeptin $>21,4$ pmol/L, sa 100% osetljivošću i specifičnošću, za razlikovanje primarne polidipsije od centralnog DI, kada su vrednosti baznog kopeptina $\geq 2,9$ pmol/L sa 82% osetljivošću i 78% specifičnošću, kao i za razlikovanje centralnog DI od primarne polidipsije, kada je bazni kopeptin $<2,6$ pmol/L sa 95% osetljivošću i 100% specifičnošću [10, 11]. Infuzioni test se može koristiti za razlikovanje primarne polidipsije od centralnog DI. Njegova važnost naročito raste u kombinaciji sa određivanjem kopeptina, koji predstavlja noviji metod izbora. Lekovi poput diuretika, SGLT-2 inhibitora, desmopresina, karbamazepina, hlórpropamida, glukokortikoida, NSAIL-a moraju se obustaviti 24 sata pre testiranja. Pre početka infuzionog testa postavljaju se dve venske linije, jedna za infuziju i druga za uzimanje bazne vrednosti kopeptina, serumskog natrijuma, glukoze i osmolalnost seruma. Zatim se započinje infuzioni test sa 500 mL 3% NaCl u skladu sa standar-

dnim protokolom. Na sredini testa uzima se natrijum, kalijum, osmolalnost seruma se meri na sredini testa, a potom na kraju ponovo natrijum, kalijum, osmolalnost seruma uz kopeptin. Prema protokolu, trajanje testa je oko tri sata ili do postizanja ciljnog natrijuma ≥ 150 mmol/L. Po završetku testa aplikuje se infuzija 5% glukoze u količini od 500 ml/sat u trajanju od jednog sata. Serumski natrijum se meri još jednom nakon završetka infuzije 5% glukoze kako bi se ispratili vrednosti natrijuma. Tokom testa se prate vitalni parametri, krvni pritisak i puls [12, 13]. Vrednosti kopeptina nakon stimulacionog testa hipertoničnom infuzijom fiziološkog rastvora $< 4,9$ pmol/L ukazuju na centralni DI, a kada su vrednosti kopeptin $\geq 4,9$ pmol/L ukazuju na primarnu polidipsiju [6, 12].

Zaključak

Prilikom ograničenog unosa tečnosti u primarnoj polidipsiji dolazi do porasta osmolalnosti urina, što se desilo i kod naše pacijentkinje. Merenjem baznog kopeptina isključili smo postojanje nefrogenog DI, a merenjem kopeptina nakon infuzionog testa isključili smo centralni DI. Na osnovu rezultata ispitivanja zaključeno je da se kod pacijentkinje radi o primarnoj polidipsiji.

Tabela 1. Vrednosti pre hospitalizacije

UNOS 5,5 L/24h
DIUREZA 4,5 L/24h
Na 138 mmol/L
Na-ureza 38 mmol/24h
K 4,1 mmol/L
K-ureza 42 mmol/24h

Tabela 2. Vrednosti tokom hospitalizacije

UNOS 4,5 L/24h
DIUREZA 4,1 L/24h
Na 135 mmol/L
Na-ureza 153 mmol/24h

K 4 mmol/L
K-ureza 42 mmol/24h
Osmolalnost seruma 292... 285... 280 mOsm/kg
Osmolalnost urina 223... 126... 488 mOsm/L
relativna gustina urina 1.012... 1.012... 1.015

Literatura

1. Robinson AG VJ. Posterior pituitary. Williams Textbook of Endocrinology, ed. 13; 2015: 300–332 2015.
2. 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(10): 3426–37.
3. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 90(1): 23–30.
4. Bichet D. Diagnosis of polyuria and diabetes insipidus. UpToDate, Waltham MA (Accessed on March 25, 2015). 2009.
5. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014; 16(12): 875–82.
6. Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, et al. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(6): 2268–74.
7. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(3): 168–76.
8. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. 2013; 126(10) Suppl 1: S1–42.
9. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem. 2006; 52(1): 112–9.
10. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome--revisiting the direct and indirect water deprivation tests. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(5): 1506–15.
11. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(3): 168–76.

12. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med*. 2018; 379(5): 428–39.
13. Fenske WK, Schnyder I, Koch G, Walti C, Pfister M, Kopp P, et al. Release and Decay Kinetics of Copeptin vs AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(2): 505–13.