

## DIABETE INSIPIDO NELL'ADULTO: DIAGNOSI E GESTIONE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

In una recente revisione della letteratura, il gruppo irlandese di Chris Thompson ha riassunto i principali punti sulla diagnosi e la gestione del diabete insipido (DI) nell'adulto (1).

### CLASSIFICAZIONE

Il DI si caratterizza per l'escrezione di abbondanti quantità di urine ipotoniche. La **diagnosi differenziale** deve considerare tre diverse condizioni:

1. diabete insipido centrale (CDI, *central diabetes insipidus*), in cui un danno ipotalamico o dell'ipofisi posteriore determina ridotta secrezione di vasopressina (AVP);
2. diabete insipido nefrogenico (NDI, *nephrogenic diabetes insipidus*), 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.

### EZIOLOGIA

La revisione si concentra essenzialmente sul CDI, con particolare enfasi sulle forme acquisite, in cui la grande maggioranza dei casi dipende dagli esiti della neurochirurgia ipofisaria. Nella casistica riportata dagli autori, circa il 30% dei casi (40/137) è rappresentato dal **craniofaringioma**, comprendendo sia le forme diagnosticate prima dell'asportazione chirurgica sia le forme post-operatorie. Una percentuale analoga è costituita dagli **adenomi ipofisari** clinicamente non-funzionanti **sottoposti ad ablazione chirurgica**, mentre è eccezionalmente raro che un adenoma ipofisario di prima diagnosi si presenti con CDI.

Un capitolo a sé stante è riservato al **CDI adipico**, che costituisce un sottogruppo molto raro (gli autori ne riportano complessivamente 10 casi), in cui il *deficit* di AVP si associa alla perdita della sensazione della sete. Può essere causato da danno degli osmocettori ipotalamici, conseguente al trattamento chirurgico di tumori ipotalamici (solitamente craniofaringiomi, più raramente altri istotipi) o aneurismi dell'arteria comunicante anteriore, dalla quale si dipartono piccoli rami perforanti che irrorano i nuclei ipotalamici contenenti gli osmocettori. Nel CDI adipico è alquanto elevato il rischio di disidratazione ipernatremica e la gestione clinica di questa rara condizione morbosa è spesso difficile. Inoltre, la diagnosi può essere ritardata, poiché il paziente non presenta né polidipsia né poliuria.

### DIAGNOSI

Nell'inquadrare il paziente con poliuria è certamente utile l'**anamnesi**: epoca di comparsa della sintomatologia, familiarità, presenza/assenza di poliuria durante la notte, malattie psichiche, farmaci in grado d'indurre NDI.

Per quanto riguarda gli **esami di laboratorio**:

- l'esame completo delle urine e la glicemia permettono di escludere il diabete mellito, causa frequente di poliuria;
- l'osmolalità urinaria > 750 mOsm/kg esclude il DI;
- la sodiemia ai limiti inferiori di norma è di frequente riscontro nella PP, mentre la sodiemia è solitamente normale o ai limiti superiori di norma nel DI.

In generale, comunque, esistono ampie aree di sovrapposizione nei dati di laboratorio (osmolarità urinaria, sodiemia) nelle tre diverse condizioni morbose (CDI, NDI, PP). Pertanto, occorre avvalersi di test diagnostici di secondo livello (indiretti e/o diretti) per cercare di giungere alla diagnosi corretta.



**Marco Faustini-Fustini** ([marco.faustini@isnb.it](mailto:marco.faustini@isnb.it))

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB), Centro di Chirurgia dei Tumori Ipofisari e di Chirurgia Endoscopica della Base Cranica, Ospedale Bellaria, Bologna

### Test indiretti

Il classico test indiretto è il **test della sete**, che comporta l'astensione dal bere per 8 ore consecutive. La misurazione del peso corporeo prima di iniziare il test e ogni 2 ore consente di valutare la necessità d'interrompere il test se si registra una riduzione di peso > 5%. Nel soggetto normale l'osmolalità urinaria deve superare 750 mOsm/kg, mentre nel DI rimane < 300 mOsm/kg. Allo scadere delle 8 ore, si somministra desmopressina (im o sc) per distinguere il CDI (in cui l'osmolalità urinaria aumenta sino a superare 750 mOsm/kg) dal NDI (in cui l'osmolalità urinaria rimane < 300mOsm/kg). Il paziente con PP presenta una risposta intermedia: l'osmolalità urinaria supera 300 mOsm/kg ma rimane < 750 mOsm/kg durante il test e non supera il *cut-off* di 750 mOsm/kg dopo la somministrazione di desmopressina.

In realtà, la distinzione netta tra le tre condizioni morbose sulla base del classico test della sete si presta a numerose **critiche**. Innanzitutto, la validazione del test è stata ottenuta su un totale di soli 36 casi (2) e, secondo uno studio abbastanza recente, la diagnosi di PP sulla scorta del test si è rivelata corretta solamente nel 41% dei casi (3). In effetti, pazienti con PP insorta da molto tempo non riescono a concentrare adeguatamente le urine dopo stimolo con desmopressina, poiché la prolungata soppressione della secrezione di AVP dovuta all'eccessivo introito cronico di acqua comporta una scarsa presenza di acquaporina-2 preformata e una ridotta stimolazione dei recettori V2. In pazienti con CDI parziale (in cui è presente una certa capacità di secernere AVP) lo stimolo sulla desmopressina indotto dalla disidratazione può portare a una parziale concentrazione delle urine, probabilmente per *up-regulation* dei recettori V2.

### Test diretti

Nel tentativo di migliorare l'attendibilità del test della sete, è stato utilizzato il dosaggio RIA di **AVP**, disponibile dal 1973. Tuttavia, i limiti metodologici del dosaggio in sé e le procedure pre-analitiche lo hanno reso assai poco utile nella pratica clinica.

Recentemente, è stato proposto come surrogato di AVP il dosaggio con metodo *sandwich* in immunoluminescenza della **copeptina** (il frammento C-terminale della pre-pro-vasopressina, il precursore di AVP), secreta in quantità equi-molare con AVP. In uno studio prospettico condotto su 55 pazienti, il dosaggio basale della copeptina si è dimostrato in grado di diagnosticare NDI (in cui le concentrazioni di AVP sono elevate) con sensibilità e specificità elevatissime, utilizzando il *cut-off* di 21.4 pmol/L (4). Per converso, livelli plasmatici basali di copeptina < 2.6 pmol/L identificano il CDI completo (4). Qualora le concentrazioni basali di copeptina siano comprese tra 2.6 e 21.4 pmol/L, per distinguere il CDI dalla PP occorre ripetere il dosaggio dopo adeguato stimolo osmotico, ottenuto con **soluzione salina ipertonica** ev: il *cut-off* di 4.9 pmol/L in questo preciso contesto avrebbe una sensibilità del 93% e una specificità del 100% (4,5). L'accuratezza diagnostica non migliorerebbe con l'aggiunta del test della sete (5).

### Terapia

Nel CDI il cardine della terapia rimane la **desmopressina**: la dose da utilizzare per via orale è 100-400 µg, per via sublinguale è 60-300 µg, per via sc (in reparti di terapia intensiva o in particolari contesti clinici) è 1-4 µg. La via di somministrazione nasale è stata pressoché abbandonata.

Nelle **forme acute post-operatorie** di CDI occorre prestare molta attenzione a evitare il rischio di iponatremia – indicativa di disidratazione intra-cellulare - nelle rare forme adipsiche e nei pazienti che non hanno libero accesso all'acqua. Inoltre, nelle forme post-chirurgiche può talora evidenziarsi una risposta trifasica, in cui una fase iniziale di DI è seguita, a distanza di circa una settimana dall'approccio chirurgico, da una transitoria condizione d'inappropriata anti-diuresi con iponatremia, per poi ritornare a una condizione di DI permanente.

Nelle **forme croniche** di CDI sembra reale il rischio d'iponatremia quale indicatore di "*overtreatment*": secondo uno studio recente (6), il 42% dei pazienti affetti da CDI e trattati a lungo con desmopressina ha sviluppato episodi d'iponatremia, nella maggior parte dei casi di lieve entità (131-134 mmol/L). Inoltre, dallo stesso studio emerge che il rischio d'iponatremia è tanto maggiore quanto più grave è la forma di DI.

### Bibliografia

1. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol* [2019, 90: 23-30](#).
2. Miller M, Dalakos T, Moses AM, et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* [1970, 73: 721-9](#).
3. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome – revisiting the direct and indirect water deprivation test. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 1506-15](#).
4. Timper K, Fenske W, Kuhn F, 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: 2268-74](#).
5. Fenske W, Refratt J, Chifu I, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med* [2018, 379: 428-39](#).
6. Behan LA, Sherlock M, Moyles P, et al. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study. *Eur J Endocrinol* [2015, 172: 243-50](#).