

Mashhad University of
Medical Sciences

Navid No

کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهشی و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی مشهدJournal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>*Review Article*

Gestational diabetes insipidus and vasopressin as enzyme role; review article

Mohammad Amin Momeni-Moghaddam¹ , Shakiba Abdi² , Reza Mohebbati^{*3}

1. Assistant Professor, Department of Nutrition, Clinical Biochemistry and Food Sciences, Faculty Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran,

2. M.Sc, Biochemistry department, Mashhad University of Payam Noor, Mashhad, Iran,

3. Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran,

Corresponding author: Mohebbatir@gmail.com

Received: 23 September 2023; Revised: 24 January 2024; Accepted: 30 June 2024

Abstract

Background and Aims: Vasopressin is one of the hormones produced in the hypothalamus, secreted from the posterior pituitary following the reduction of body water and the increase of plasma osmolality which affects the blood vessels and kidneys. Diabetes insipidus is a rare complication and various factors play a role in this disorder. This study aimed to review the pathophysiological mechanisms for developing gestational diabetes insipidus, diagnosis, and treatment based on vasopressinase enzyme.

Materials and Methods: In this review article, articles using the keywords "diabetes insipidus, pregnancy, vasopressin, vasopressinase, ADH, AVP and gestation" in Web of Science, Scopus, Google Scholar, PubMed, and Magiran databases. It was collected and reviewed until 2022.

Results: Diabetes insipidus can include hormone secretion disorder (neurogenic diabetes insipidus), hormone receptor disorder (nephrogenic diabetes insipidus), excessive fluid intake (primary polydipsia), and increased hormone catabolism (gestational diabetes insipidus). The most common cause of gestational diabetes insipidus is the excessive activity of the vasopressinase enzyme, which leads to the destruction of the vasopressin hormone. Diagnosing diabetes insipidus in pregnancy can be challenging because it usually presents with symptoms of polydipsia and polyuria, which are often attributed to a normal pregnancy.

Conclusion: Gestational diabetes insipidus has various causes, the most common of which is excessive vasopressin activity. Placental trophoblasts produce vasopressin and its level increases during pregnancy. Because desmopressin is N-terminally deaminated, it is resistant to vasopressinase and is, therefore, the treatment of choice for gestational diabetes insipidus.

Keywords Vasopressin, Diabetes insipidus, pregnancy, vasopressinase

Cite this article as: Momeni-Moghaddam M, Abdi S, Mohebbati R, Gestational diabetes insipidus and vasopressinase enzyme role; review article. Navid No, 2024; 27(90): 51-59.

<https://doi.org/10.22038/nnj.2024.75101.1418>

E-ISSN: 2645-5927 / P-ISSN: 2645-5919

Copyright: © 2024 by the author.

Open Access: This is an open access article under the CC BY license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Publisher's Note: Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Mashhad University of
Medical Sciences

نوید نو

Navid No

Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>



کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهش و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقاله مروری

دیابت بی مزه بارداری و نقش آنزیم وازوپرسیناز: مقاله مروری

محمد امین مومنی مقدم^۱، شکیبا عبدی^۲، رضا محبتی^{۳*}

۱. استادیار، گروه تغذیه، بیوشیمی بالینی و علوم غذایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران
۲. کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی، دانشگاه پیام نور مشهد، مشهد، ایران
۳. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

پست الکترونیک نویسنده مسئول: Mohebbatir@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۰۱، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۱۱/۰۴، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۰

چکیده

مقدمه و هدف: وازوپرسین یکی از هورمون های تولیدی در هیپوتالاموس می باشد که به دنبال کاهش آب بدن و افزایش اسمولالیته پلاسما از هیپوفیز خلفی ترشح شده و بر عروق و کلیه اثر می گذارد. دیابت بی مزه یک عارضه نادر است و عوامل مختلفی در این اختلال نقش دارند. هدف از این بررسی، مکانیسم های پاتوفیزیولوژیکی برای ایجاد دیابت بی مزه بارداری، تشخیص و درمان بر مبنای آنزیم وازوپرسیناز است.

مواد و روش ها: در این مقاله مروری، مقالات با استفاده از کلمات کلیدی "دیابت بی مزه، بارداری، وازوپرسین، وازوپرسیناز، gestation, diabetes insipidus, AVP, ADH" در پایگاه های اطلاعاتی [Google](http://www.google.com), [Scopus](http://www.scopus.com), [web of science](http://www.webofscience.com), [PubMed](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), [Scholar](http://scholar.google.com/) و [Magiran](http://magiran.com/) تا سال ۲۰۲۲ جمع آوری و بررسی گردید.

یافته ها: دیابت بی مزه میتواند شامل اختلال در ترشح هورمون (دیابت بی مزه نوروژنیک)، اختلال در گیرنده هورمون (دیابت بی مزه نفروژنیک)، مصرف بیش از حد مایعات (پلی دیپسی اولیه) و افزایش کاتابولیسم هورمون (دیابت بی مزه بارداری) باشد. شایع ترین علت برای دیابت بی مزه بارداری، فعالیت بیش از حد آنزیم وازوپرسیناز است که منجر به تخریب هورمون وازوپرسین می شود. تشخیص دیابت بی مزه در بارداری می تواند چالش برانگیز باشد زیرا معمولاً با علائم پلی دیپسی و پلی اوری ظاهر می شود که اغلب به بارداری طبیعی نسبت داده می شود.

نتیجه گیری: دیابت بی مزه بارداری علل مختلفی دارد که شایع ترین آن فعالیت بیش از حد وازوپرسیناز است. تروفوبلاست جفتی، وازوپرسیناز تولید می کند و سطح آن در دوران بارداری افزایش می یابد. از آنجایی که دسموپرسین در انتهای N دامینه شده است، به اثر وازوپرسیناز مقاوم است و بنابراین درمان انتخابی برای دیابت بی مزه بارداری است.

کلمات کلیدی

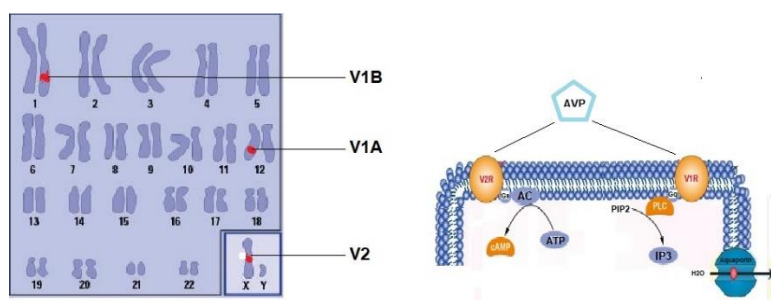
واژوپرسین، دیابت بی مزه، بارداری، وازوپرسیناز

مقدمه

دیابت بی مزه (Diabetes Insipidus) یک عارضه نادر است که در ۲ تا ۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ بارداری رخ می دهد (۱). درمان دیابت بی مزه نیز مانند سایر بیماری ها و اختلالات جسمی حائز اهمیت است و بیمار باید در سریع ترین زمان ممکن تحت درمان قرار گیرد. این بیماری با اینکه دیابت نام دارد اما چندان با دیابت شیرین مرتبط نیست. در واقع تنها شباهت این دو بیماری فقط تکرر ادرار است و مهمترین نشانه دیابت بی مزه احساس تشنگی و تکرر ادرار است. پژوهشگران علت این نوع دیابت را اختلال در میزان وازوپرسین (AVP) که هورمون آنتی دیورتیک (Anti-diuretic hormone) (ADH) نیز گفته می شود) دانسته اند (۲)، در حالیکه در دیابت شیرین علت اصلی تکرر ادرار، هیپرفیلتراسیون است (۳).

واژوپرسین یک نوناپپتید است که در هیپوتالاموس سنتز می شود (۴). از آنجا که هورمون انسانی حاوی آرژنین است، به طور خاص به آن آرژنین وازوپرسین (Arginine vasopressin) (AVP) می گویند، تا آن را از آنالوگ ها سنتزی متمایز کند. وازوپرسین در هیپوتالاموس در نورو ن های مگنوسلولار و پاروسلولار سنتز می شود. نورو ن های مگنوسلولار عمدتاً در هسته سوپراپتیک و پارا بطنی قرار دارند (۵). آکسون آنها AVP را به گردش خون سیستمیک در غده هیپوفیز خلفی آزاد می کند. آکسون های نورو ن های پاروسلولار در هسته پارا بطنی AVP را به گردش خون پورتال هیپوفیز آزاد می کنند. AVP همچنین به صورت سوماتودندریتیک در هسته های منشاء خود آزاد می شود (۶). محرک اصلی برای آزادسازی وازوپرسین، کم آبی بدن است که منجر به افزایش اسمولالیته پلاسما می شود (۷). در این تغییر اسمولالیته، سدیم نسبت به اوره یا گلوکز تأثیر بیشتری بر ترشح وازوپرسین دارد. محرک های دیگر برای ترشح وازوپرسین کاهش حجم خون و استرس می باشد (۱۰-۸). پپتید ناتریورتیک دهلیزی (Atrial natriuretic peptide) (ANP)، الکل و برخی از دارو نیز سبب مهار ترشح وازوپرسین میشوند.

واژوپرسین روی سه زیرگروه گیرنده عمل می کند: V1A، V1B (یا V3)، و V2. گرچه همه این گیرنده ها به خانواده بزرگ گیرنده های غشایی مرتبط با پروتئین G تعلق دارند، اما هر کدام خواص دارویی متفاوتی دارند (۱۱). بنابراین، وازوپرسین می تواند اثرات متنوع خود را در بافت های مختلف به دلیل توزیع گیرنده ها و آبشارهای پیام رسان ثانویه آنها اعمال کند. در ژنوم انسان، گیرنده وازوپرسین V1A در کروموزوم ۱۲ (2q14)، گیرنده وازوپرسین V1B در کروموزوم ۱ (1q32)، و گیرنده وازوپرسین V2 در کروموزوم -X (Xq28)، یافت می شود. در حالی که توالی های کد کننده هر دو گیرنده وازوپرسین V1A و V1B توسط یک اینترون از هم جدا می شوند، توالی گیرنده وازوپرسین V2 شامل دو اینترون است. هنگامی که وازوپرسین با گیرنده های V1A و V1B تعامل می کند، و با فعال کردن فسفولیپاز C و تبدیل فسفاتیدیل اینوزیتول به دی آسیل گلیسرول و اینوزیتول تری فسفات در نهایت سطح کلسیم داخل سلولی را افزایش می دهد. گیرنده های V2 با آدنیلیل سیکلازها جفت می شوند که تولید cAMP را به عنوان پیام رسان دوم در سلول ها القا می کنند. گیرنده های V1A در انواع بافت های بدن یافت می شوند که از آن جمله می توان به ماهیچه های صاف عروق، کبد، کلیه، پلاکت ها و طحال اشاره کرد که واسطه اثرات بیولوژیکی متنوع مانند انقباض عروق ناشی از کاهش فشار خون، گلوکونئوژنز و تجمع پلاکتی می شود. در مغز، گیرنده V1A فراوان است. گیرنده های V1B در آدنوهیپوفیز قرار دارند و به طور هم افزایی ترشح ACTH ناشی از CRH را در گردش خون افزایش می دهند. در حالی که برای مدتی تصور می شد گیرنده های V1A گیرنده وازوپرسین انحصاری در مغز هستند، اخیراً نشان داده شده است که گیرنده های V1B نیز در تعداد زیادی از مناطق مغز بیان می شوند. گیرنده V2 عمدتاً در سلول های مجرای جمع آوری کلیه بیان می شود و تنظیم احتباس آب و سدیم ناشی در کلیه را به عهده دارد (۸). شکل 1 مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی مرتبط با این گیرنده ها را نشان میدهد.



شکل ۱: مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی مرتبط با گیرنده های وازوپرسین (طراحی توسط نویسنده)

هورمون مصنوعی دسموپرسین (Desmopressin) شباهت زیادی به هورمون وازوپرسین دارد. این هورمون به شکل اسپری بینی، داروی خوراکی یا تزریقی برای درمان این عارضه استفاده می‌شود. لازم به ذکر است که مصرف کنترل نشده دسموپرسین می‌تواند با احتباس آب و کاهش یون سدیم در خون سلامت جسمی بیمار را به خطر اندازد؛ همچنین برای درمان دیابت بی‌مزه مرکزی می‌توان از داروی ایندومتاسین یا کلرپروپامید نیز استفاده کرد (۱۴).

دیابت بی‌مزه نفروژنیک (کلیوی)

ایجاد اختلال در توبول‌های کلیه یا داروهای لیتیوم و ضد ویروس مانند فوسکارنت (Foscarnet) از جمله علت این بیماری هستند. معمولاً برای درمان دیابت بی‌مزه نفروژنیک، هورمون دسموپرسین، رژیم غذایی کم نمک و نوشیدن آب کافی توصیه می‌شود. تجویز داروی هیدروکلروتیازید طبق دستور پزشک نیز به پیشرفت روند درمان کمک خواهد کرد (۱۵).

دیابت بی‌مزه دیپسوژنیک

این بیماری ممکن است با نوشیدن بیش از حد آب ایجاد شود. حتی گاهی بیماری‌های اعصاب و روان مانند اسکیزوفرنی، بیماری‌های خود ایمنی و آسیب دیدن سلول‌های سازنده هورمون ADH نیز از علل این عارضه هستند. روش مشخصی برای درمان دیابت بی‌مزه دیپسوژنیک یافت نشده ولی کاهش مصرف مایعات و درمان بیماری‌های زمینه‌ای به بهبود آن کمک خواهد کرد (۱۶).

دیابت بی‌مزه بارداری

چندین عامل مسبب ایجاد دیابت بی‌مزه هستند که بر همین اساس دیابت بی‌مزه با نام‌های مختلفی شامل اختلال در ترشح (دیابت بی‌مزه نفروژنیک)، اختلال در گیرنده هورمون ADH (دیابت بی‌مزه نفروژنیک)، مصرف بیش از حد مایعات (پلی دیپسی اولیه) و افزایش کاتابولیسم هورمون ADH (دیابت بی‌مزه بارداری) شناخته می‌شود (۱۲). با توجه به اهمیت نقش وازوپرسیناز در دیابت بارداری در این مقاله به مرور انواع دیابت بی‌مزه و نقش این آنزیم در آنها پرداخته خواهد شد.

روش کار

در این مقاله مروری، تعداد ۸۲۹ مقاله با استفاده از کلمات کلیدی “دیابت بی‌مزه، بارداری، وازوپرسین، وازوپرسیناز، ADH، AVP، diabetes insipidus، gestation” در پایگاه‌های اطلاعاتی [web of science](#)، [PubMed](#)، [Google Scholar](#)، [Scopus](#) و [Magiran](#) تا سال ۲۰۲۲ جمع‌آوری و بررسی گردید.

یافته‌ها

دیابت بی‌مزه نفروژنیک

آسیب‌هایی که در اثر جراحی، تومور یا آسیب دیدگی مغزی به هیپوفیز یا هیپوتالاموس وارد می‌شود، باعث بروز این بیماری خواهد شد. در برخی موارد نیز بیماری‌های ژنتیکی و ارثی باعث بروز دیابت بی‌مزه می‌شود. افزایش مصرف آب می‌تواند به درمان دیابت بی‌مزه مرکزی از نوع خفیف کمک کند. البته اگر علت بروز بیماری، آسیب دیدگی هیپوفیز یا هیپوتالاموس باشد باید نسبت به حل این مشکلات نیز اقدام کرد (۱۳).

منجر به عوارضی در بارداری مانند افزایش خطر پره اکلامپسی شود (۱۹، ۲۰).

پیدایش و گسترش DI حاملگی را می توان در چهار گروه طبقه بندی کرد: از یک دیابت بیمزه تحت بالینی از قبل موجود که در بارداری افزایش یافته تا یک حالت انتقالی که به طور خود به خود در حالت پس از زایمان پسرقت می کند، طبقه بندی می شود.

۱- DI از قبل موجود که حاملگی تشدید کننده علائم آن است.

در موارد نادر، یک بیمار ممکن است یک DI نهفته تشخیص داده نشده داشته باشد که در آن نقص در توانایی ترشح ADH وجود دارد. قبل از بارداری، ممکن است بیمار بدون علامت بماند، اما زمانی که بیمار باردار شد، فعالیت وازوپرسیناز بیشتر از سطوح ADH در گردش خون می شود. علائم نزدیک به سه ماهه سوم که در آن افزایش تولید وازوپرسیناز توسط ترئوفوبلاست های جفتی و کاهش قابل توجه ذخایر ADH وجود دارد آشکارتر می شود و سبب می شود هموستاز در بدن حفظ نشود. اگر بیمار در بارداری بعدی دچار عود DI حاملگی بدون اختلال در عملکرد کبد شود، باید به DI قبلی مشکوک شد (۱).

۲- DI گذرا در حاملگی

DI در دوران بارداری عمدتاً به فعالیت بیش از حد وازوپرسیناز مربوط می شود که تخریب و کلیرانس ADH را افزایش می دهد. این آنزیم از هفته هفتم بارداری توسط ترئوفوبلاست های جفتی بیان می شود و بین هفته های هفتم و چهارم ۱۰۰۰ برابر می شود. مقدار وازوپرسیناز به طور مستقیم با اندازه جفت متناسب است. بنابراین، افزایش کلیرانس ADH و DI می تواند با حاملگی های متعدد مرتبط باشد. همچنین مواردی از DI گذرا در حاملگی در نتیجه افزایش تولید پروستاگلاندین های کلیوی، به ویژه PGE2 گزارش شده است که حساسیت کلیه به ADH را کاهش می دهد. به طور معمول، کبد برای متابولیسم

گاهی اوقات در طول بارداری آنزیم های تولید شده توسط جفت باعث تخریب ADH مادر می شوند و مادر به این بیماری مبتلا می شود. در سال ۱۹۴۲، Blotner and Kunkel برخی از اولین موارد DI در دوران بارداری را توصیف کردند. این علائم شامل پلی اوری و پلی دیپسی شدید با برون ده ادرار ۱۰ تا ۱۲ لیتر و به ندرت حتی تا ۳۰ لیتر در دوران بارداری بودند. این افزایش به علت تغییرات در سطوح و عملکرد وازوپرسیناز نسبت داده شد (۲).

DI بارداری به دلیل افزایش وازوپرسیناز جفتی در دوران بارداری رخ می دهد (۱۷). وازوپرسیناز آنزیمی است که ADH را تجزیه می کند و در نتیجه پلی اوری رقیق ایجاد می کند. ترئوفوبلاست های جفتی وازوپرسیناز تولید می کنند (۱۸) و مقدار تولید شده متناسب با اندازه جفت است و حاملگی های دوقلوئی و چندقلوئی بالاترین سطح را دارند. وازوپرسیناز را می توان در هفته ۱۰ تشخیص داد و تقریباً ۳۰۰ برابر در طول بارداری افزایش می یابد. سطح وازوپرسیناز در پایان سه ماهه دوم با آغاز سه ماهه سوم به بالاترین حد خود می رسد، یعنی زمانی که DI بارداری معمولاً رخ می دهد. زنان مبتلا به DI بدون علامت قبل از بارداری ممکن است پس از بارداری علامت دار شوند زیرا بدن آنها نمی تواند ADH را به میزانی تولید کند که جایگزین ADH در حال تخریب شود. این بیماران زودتر و با هر بار بارداری علائم را تجربه می کنند. در دوران بارداری، هیپوفیز قدامی بزرگ می شود، که هیپوفیز خلفی را فشرده می کند و در نتیجه ترشح ADH مشابه دیابت بیمزه نوروژنیک کاهش می یابد. همانطور که در دیابت بیمزه نوروژنیک مشاهده می شود، توبول کلیه نیز در برابر ADH مقاوم می شود. سطح پروژسترون و کورتیکواستروئید در زنان باردار افزایش می یابد و باعث کاهش سطح ADH می شود. علاوه بر این، زنان باردار ممکن است سندرم کبد چرب حاد و HELLP^۱ (همولیز، افزایش آنزیم های کبدی و تعداد پلاکت های پایین) را تجربه کنند که عملکرد کبد را مختل می کند و اجازه می دهد فعالیت وازوپرسیناز افزایش یابد زیرا به درستی تجزیه نمی شود. DI بارداری می تواند

۴- DI پس از زایمان

DI می تواند پس از زایمان از طریق مکانیسم های مختلف رخ دهد. این موارد نادر هستند و گاهی اوقات می توانند منجر به DI دائمی شوند. در مورد جداسازی جفت، ممکن است ترشح ناگهانی وازوپرسیناز در جریان خون مادر ایجاد شود که باعث DI گذرا می شود. شوک هموراژیک حین زایمان یا خونریزی قابل توجه می تواند باعث سندرم شیهان شود. این سندرم با نارسایی غده هیپوفیز قدامی مشخص می شود، اما گسترش نکروز به لوب خلفی غیر معمول نیست. همچنین افزایش فعالیت استروژن در دوران بارداری می تواند باعث رشد تومورهای هیپوفیز شود. این تومور در معرض خطر خونریزی پس از زایمان است که باعث آپوپلکسی هیپوفیز می شود (۱).

تشخیص

DI بارداری به طور کلاسیک با پلی دیپسی و پلی اوری رقیق ارائه می شود، و هنگامی که مصرف آب بیش از ۳ لیتر در روز و خروجی ادرار بیش از ۳ لیتر در روز باشد احتمالاً فرد مبتلا شده است. داده های آزمایشگاهی به احتمال زیاد کاهش قابل توجه اسمولالیتیه ادرار همراه با افزایش اسمولالیتیه سرمی و غلظت سدیم را نشان خواهند داد. در طول بارداری طبیعی اسمولالیتیه پلاسما به حدود 270 mosmol/kg و کاهش سطح سدیم پلاسما ۴ تا ۵ meq/L به دلیل رقت مربوط به بارداری کاهش می یابد. همچنین اسمولالیتیه ادرار زیر 300 mosmol/kg است. اندازه گیری نسبت اسمولالیتیه ادرار به پلاسما کمتر از ۲ مشخصه DI حاملگی قابل توجه است. سطح گلوکز خون معمولاً در GDI طبیعی است. گلوکز سرم، سدیم، غلظت ADH، ترانس آمینازهای کبدی، کراتینین و اسید اوریک، همه باید اندازه گیری شوند. سطوح پلاسمایی ADH باید در حضور یک مهارکننده وازوپرسیناز اندازه گیری شود، زیرا یک زنان باردار دارای غلظت بالایی از سیستمین آمینوپتیداز هستند که وازوپرسین را در شرایط آزمایشگاهی تجزیه می کند. حجم ادرار، الکترولیت های ادرار از جمله سدیم و گلوکز و اسمولالیتیه باید اندازه گیری شود. برای تعیین اینکه ADH به دلیل کمبود تولید در

واژوپرسیناز و غیرفعال کردن آن عمل می کند، که سطح ADH در گردش را در دوران بارداری حفظ می کند. بنابراین، ارتباط قوی بین اختلال عملکرد کبد و ایجاد DI بارداری وجود دارد. پیشنهاد می شود که بین DI بارداری و مسمومیت پره اکلامپسی (Pre-eclampsia) (PET) و HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) ارتباط وجود داشته باشد. نویسندگان دو مکانیسم بالقوه را پیشنهاد می کنند که با هم برای کاهش سطح گردش خون ADH در یک زن باردار عمل می کنند. مکانیسم اول پیشنهاد می کند که یک اختلال عملکرد کبدی ثانویه به توسعه سندرم PET/HELLP وجود دارد که متابولیسم وازوپرسیناز را مختل می کند. افزایش فعالیت وازوپرسیناز در گردش خون باعث افزایش کلیرانس ADH می شود. مکانیسم دوم بیان می کند که ایجاد هیپوپرفیوژن برگشت پذیر هیپوفیز ثانویه به انقباض عروق دیده شده در سندرم PET/HELLP وجود دارد. این منجر به کاهش ترشح ADH از هیپوفیز خلفی و ایجاد DI بارداری می شود (۱، ۲۱).

۳- هیپوفیزیت خود ایمنی

هیپوفیزیت خودایمنی (AH)، که اغلب به عنوان هیپوفیزیت لنفوسیتی شناخته می شود، شایع ترین التهاب مزمن است که عمدتاً غده هیپوفیز را تحت تأثیر قرار می دهد (۲۲). این بیماری با تخریب و نفوذ لنفوسیتی غده هیپوفیز، احتمالاً توسط یک فرآیند خودایمنی، مشخص می شود که منجر به ضایعه در هیپوفیز و/یا درجات مختلف کم کاری هیپوفیز می شود (۲۳). اتوانتی ژن اصلی برای دیابت بیمزه خودایمنی اکنون به عنوان rabphilin-3A شناخته شده است، پروتئینی از وزیکول های ترشحی سیستم عصبی هیپوفیز می باشد (۲۴). گزارش های نادری از ابتلای زنان باردار به DI بارداری به عنوان ثانویه به ایجاد آنتی بادی های ضد Rabphilin 3A در طول سه ماهه سوم وجود دارد. در این موارد بالینی، عملکرد کبد حفظ می شود. حالت خودایمنی پس از زایمان خودبه خود بهبود می یابد، اما معمولاً بیش از ۶ ماه طول می کشد تا حالت التهابی پسرقت کند. بنابراین درمان مداوم پزشکی مورد نیاز است (۱).

دوز DDVAP را به دلیل افزایش تحریک ترشح ADH با شیردهی کاهش داد (۱، ۲۵).

بحث

دیابت بی مزه به دلیل کمبود هورمون ضد ادرار (ADH) که وازوپرسین نیز نامیده می شود، ایجاد می شود که از کم آبی بدن یا ناتوانی کلیه در پاسخ به ADH جلوگیری می کند. ADH کلیه ها را قادر می سازد تا آب را در بدن حفظ کنند. وازوپرسیناز جفتی متابولیسم هورمون ضد ادرار را افزایش می دهد و می تواند منجر به دیابت بی مزه بارداری به خصوص در زنان مبتلا به بیماری تحت بالینی قبلی و یا متابولیسم کبدی تغییر یافته ابا کاهش تجزیه هورمون آنتی دیورتیک (ADH) شود، به عنوان مثال در پره اکلامپسی. ADH اثرات خود را بر روی لوله پیچیده دیستال و مجرای جمع آوری نفرون با تنظیم مجدد کانال های آکوپورین-۲ (AQP2) روی سطح غشای اپیکال سلولی اعمال می کند. دسموپرسین داروی انتخابی برای درمان جایگزینی دیابت بی مزه است. اثر ضد دیورتیک دسموپرسین نتیجه فعالیت آگونیستی روی گیرنده های V2 است که در لوله های کلیه قرار می گیرند. مکانیسم اثر مولکولی شامل تحریک آدنیلات سیکلاز و افزایش سنتز cAMP است.

نتیجه گیری

DI بارداری یک عارضه نادر بارداری است که معمولاً بین سه ماهه دوم تا سوم بارداری شروع می شود. علل مختلف DI وجود دارد، اما شایع ترین آن فعالیت بیش از حد وازوپرسیناز است. تروفوبلاست جفتی وازوپرسیناز تولید می کند و سطح آن در دوران بارداری افزایش می یابد. از آنجایی که دسموپرسین در انتهای N دامینه شده است، به اثر وازوپرسیناز مقاوم است و بنابراین درمان انتخابی برای دیابت بی مزه بارداری است.

تضاد منافع

بین نویسندگان این مقاله، تضاد منافع وجود ندارد.

مرکز پایین است یا به عنوان یک محصول تخریب می توان ADH را با وازوپرسیناز سنجش کرد. اندازه گیری وازوپرسیناز را می توان با کروماتوگرافی و وسترن بلات انجام داد (۱، ۲۵، ۲۶).

تشخیص و درمان DI بارداری باعث کاهش عوارض و مرگ و میر می شود. DI درمان نشده می تواند اثر نامطلوب قابل توجهی در مادر و جنین داشته باشد. کم آبی شدید و اسیدوز مادر می تواند باعث نارسایی جفت رحم و مرگ جنین شود. برخی پژوهشگران اظهار می کنند که وازوپرسیناز می تواند از جفت عبور کند و باعث پلی هیدرآمیوس و هیپرناترمی نوزاد شود (۱).

درمان

در حال حاضر درمان دارویی انتخابی برای DI از قبل موجود و DI گذرا در حاملگی، ۱-دآمینو-۸-D-آرژنین- وازوپرسین (DDAVP) (دسموپرسین، مینیرین) است. DDAVP یک فعال کننده انتخابی گیرنده های V2 در نفرون دیستال است که باعث افزایش احتباس آب با ظهور هیپوناترمی می شود. DDAVP آنالوگ وازوپرسین با انتهای N اصلاح شده و تغییر در ساختار شیمیایی آرژنین در موقعیت ۸ است و بنابراین در برابر عمل کاتابولیک وازوپرسیناز جفتی مقاوم است (۲۷، ۲۸). این دارو دارای سه شکل تزریقی، داخل بینی (اسپری یا قطره) و قرص خوراکی است که متداول ترین درمان اسپری می باشد (۲۹). هدف این درمان پزشکی اصلاح عدم تعادل اسمزی است. مانیتورینگ مداوم سدیم بسیار مهم است، زیرا برای جلوگیری از تورم ثانویه مغز و آسیب عصبی، باید اصلاح آهسته باشد. سطح سدیم باید با سرعت ۱ میلی مول در ساعت اصلاح شود و هدف دستیابی به دیورز بیش از ۲ تا ۳ لیتر در روز است. قرار گرفتن در معرض دسموپرسین در دوران بارداری احتمال ناهنجاری های جنینی را افزایش نمی دهد. استفاده از آن در تمام دوران بارداری و در دوران شیردهی بی خطر است. DDVAP به مقدار کم در شیر مادر ترشح می شود، اما به خوبی توسط دستگاه گوارش کودک جذب می شود، مشخص نیست که باعث عدم تعادل مایعات یا الکترولیت در نوزاد شود. پس از زایمان می توان

مراجع

- [1] Diaz-Perez R, Davis JE. Pathophysiological mechanisms for the development of gestational diabetes insipidus. *J Clin Invest Stud*. 2018;1(2):1-3.
- [2] Ananthakrishnan S. Gestational diabetes insipidus: diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(5):101384.
- [3] Mohebbati R. Anti-oxidant, anti-apoptotic, and protective effects of myricitrin and its solid lipid nanoparticle on streptozotocin-nicotinamide induced diabetic nephropathy in type 2 diabetic male mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2023;26(7):731.
- [4] Sparapani S, Millet-Boureima C, Oliver J, Mu K, Hadavi P, Kalostian T, et al. The biology of vasopressin. *Biomedicines*. 2021;9(1):89.
- [5] Mohebbati R, Hosseini M, Khazaei M, Rad AK, Shafei MN. Involvement of the 5-HT1A receptor of the cuneiform nucleus in the regulation of cardiovascular responses during normal and hemorrhagic conditions. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2020;23(7):858.
- [6] Treschan TA, Peters J, Warltier DC. The vasopressin system: physiology and clinical **strategies**. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2006;105(3):599-612.
- [7] Alikhani V, Mohebbati R, Hosseini M, Khajavirad A, Shafei MN. Role of the glutamatergic system of ventrolateral periaqueductal gray (vlPAG) in the cardiovascular responses in normal and hemorrhagic conditions in rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2021;24(5):586.
- [8] Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *Journal of internal medicine*. 2017;282(4):284-97.
- [9] Frank E, Landgraf R. The vasopressin system—from antidiuresis to psychopathology. *European journal of pharmacology*. 2008;583(2-3):226-42.
- [10] Mosi Alrezaee A, Valizad Hasanloee MA, Kazem Pourazar A, Aslani N. Central Diabetes Insipidus Outcome in Neurosurgical Patients Admitted to Intensive Care. *JOURNAL OF IRANIAN SOCIETY ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE*. 2019;2(4):53-61.
- [11] Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2000;11(10):406-10.
- [12] Robertson GL. Diabetes insipidus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1995;24(3):549-72.
- [13] John CA, Day MW. Central neurogenic diabetes insipidus, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and cerebral salt-wasting syndrome in traumatic brain injury. *Critical care nurse*. 2012;32(2):e1-e7.
- [14] Chanson P, Salenave S, editors. *Treatment of neurogenic diabetes insipidus* 2011: Elsevier.
- [15] Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nature Reviews Nephrology*. 2015;11(10):576-88.
- [16] Perkins RM, Yuan CM, Welch PG. Dipsogenic diabetes insipidus: report of a novel treatment strategy and literature review. *Clinical and experimental nephrology*. 2006;10:63-7.
- [17] Aleksandrov N, Audibert F, Bedard M-J, Mahone M, Goffinet F, Kadoch I-J. Gestational diabetes insipidus: a review of an underdiagnosed condition. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010;32(3):225-31.
- [18] Shah SV, Thakur V. Vasopressinase and diabetes insipidus of pregnancy. *Annals of Internal Medicine*. 1988;109(5):435-6.
- [19] Mutter CM, Smith T, Menze O, Zakharia M, Nguyen H. Diabetes insipidus: pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *Cureus*. 2021;13.(Y)
- [20] R EA, A J. Transient diabetes insipidus as a part clinical presentations of preeclampsia: a case report. *Tehran University Medical Journal*. 2011;69(4):267-70.
- [21] Keypour F, Naghi I. Diabetes Insipidus after normal vaginal delivery: a case report. *Tehran University Medical Journal*. 2014;72(4):268-72.
- [22] Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):599-614.

- [23] Cemeroglu A, Blaivas M, Muraszko K, Robertson P, Vazquez D. Lymphocytic hypophysitis presenting with diabetes insipidus in a 14-year-old girl: case report and review of the literature. *European journal of pediatrics*. 1997;156(9):684-8.
- [24] Scherbaum WA. Autoimmune diabetes insipidus. *Handbook of Clinical Neurology*. 2021;181:193-204.
- [25] Tyagaraj K, Mazur A, Miller A, Feierman D. Management of a Parturient with Preeclampsia and HELLP Syndrome Complicated by Gestational Diabetes Insipidus. *Open Journal of Anesthesiology*. 2016;6(10):175.
- [26] Kondo T, Nakamura M, Kitano S, Kawashima J, Matsumura T, Ohba T, et al. The clinical course and pathophysiological investigation of adolescent gestational diabetes insipidus: a case report. *BMC Endocrine Disorders*. 2018;18(1):1-8.
- [27] Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of endocrinopathies in pregnancy: a review of current evidence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(5):781.
- [28] Schrier RW. Systemic arterial vasodilation, vasopressin, and vasopressinase in pregnancy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(4):570-2.
- [29] Larijani B, Tabatabaei O, Soltani A, Taheri E, Pajoohi M, Bastanhagh MH, et al. Comparison of the Effect of Desmopressin(DDAVP) Tablet and Intranasal Spray on the Treatment of Central Diabetes Insipidus. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2004;11(40):289-97.