



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİABETES İNSİPIDUSLU HASTALARDA GLUKOZ  
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ZÜLFÜ ÇAYAN AKTAŞ**  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DİYARBAKIR-2021**





T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

## **DİABETES İNSİPIDUSLU HASTALARDA GLUKOZ METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ZÜLFÜ ÇAYAN AKTAŞ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. ALPASLAN KEMAL TUZCU

DİYARBAKIR-2021

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum ve desteklerini asla esirgemeyen başta tez danışman hocam Prof.Dr.Alpaslan Kemal Tuzcu olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.Mehmet Emin Yılmaz, Prof.Dr.Orhan Ayyıldız, Prof.Dr.Abdurrahman Işıkdoğan, Prof.Dr.Kendal Yalçın, Prof.Dr.Muhsin Kaya, Prof.Dr.Ali Kemal Kadiroğlu, Prof.Dr.Muhammet Ali Kaplan, Prof.Dr.Mehmet Küçüköner, Prof.Dr. Zülfükar Yılmaz, Doç.Dr.Yaşar Yıldırım, Doç.Dr.Feyzullah Uçmak, Doç.Dr.Zafer Pekkolay, Dr.Öğr.Üyesi Zuhat Uraççı, Dr.Öğr.Üyesi Emre Aydın, Dr.Öğr.Üyesi Abdullah Karakuş, Dr.Öğr.Üyesi Fatma Yılmaz Aydın, Dr.Öğr.Üyesi Zeynep Oruç'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşlerime, tez hazırlık sürecinde yardımlarını esirgemeyen abim Cihan Aktaş'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla.

Dr. Zülfü Çayan AKTAŞ

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Diabetes insipidus (Dİ), anormal derecede büyük hacimlerde seyreltik idrarın atılmasıyla karakterize bir hastalıktır. Güvenli ve etkili yönetim için ayırt edilmesi gereken temelde farklı 4 kusurdan herhangi biri buna neden olabilir. Bunlar yetersiz ADH salgılanması ve üretimi nedeniyle santral Dİ, plasentadan yapılan bir enzim tarafından ADH'nin yıkılmasına bağlı gestasyonel Dİ, AVP salgısının aşırı fazla sıvı alımıyla baskılanmasına bağlı primer polidipsi ve AVP'nin antidiüretik etkisine renal duyarsızlık nedeniyle nefrojenik Dİ. Tanı koymak için, öncelikle 24 saatlik idrar miktarına bakılmalıdır. Primer polidipsi ve osmotik diürez nedenleri (hiperglisemi, hiperkalsemi, renal hastalıklar gibi) poliüriye sebep olan diğer nedenler olarak dışlanmalıdır. Tanı için standart testimiz olan 'susuzluk testi' yapılır. Santral Dİ ve gestasyonel Dİ için desmopressin etkili ve güvenli olarak kullanılabilir. Nefrojenik Dİ tedavisinde tiazid diüretikleri, düşük sodyum diyeti ve amilorid kullanımı semptom ve bulguları azaltabilir.

İnsülin direnci (İD) dolaşımda bulunan insülinin biyolojik etkilerini gösterememesi olarak tanımlanır. İnsülin direncinin temelini dokuların insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ve karacigerde glukoz yapımının artması şeklinde ortaya çıkan metabolik bozukluklar oluşturur. İnsülin direncinin birçok ölçüm yöntemi mevcuttur. İnsülin direnci ölçümü için bu çalışmamızda HOMA-IR yöntemi kullanıldı.

Bu çalışma Dİ tanılı hastaların kontrol grubuna göre glukoz metabolizmasını karşılaştırmak için yapılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Retrospektif vaka kontrol tipinde olan bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin kliniğine başvuran Dİ tanılı 33 hasta ve 33 kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun insülin direnci (HOMA-IR yöntemi ile hesaplandı), HbA1c, biyokimya paneli, hematokrit, idrar dansite değerlerine bakıldı. Başvuru anındaki antropometrik ölçümleri değerlendirildi. Başvuru anındaki bioempedans ölçümleri değerlendirildi. Verilerin analizi SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Retrospektif vaka kontrol çalışmamıza toplam 33 Dİ ve 33 kontrol grubu alındı. Dİ grubunun yaş ortalama değeri  $38.9 \pm 12.8$  iken kontrol grubunun yaş ortalama değeri  $40.9 \pm 12.6$  yıldı. Dİ tanılı hastaların 10'u (%30.3) erkek, 23 ü (%69.7) kadındı. Dİ ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Çalışmamızda hastaların 10'u (% 30,3) postoperatif gelişen santral Dİ idi. Dİ ve kontrol grubunun HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ( $p=0.011$ ). Dİ tanılı hastaların HbA1c ortalama değeri  $5.60 \pm 0.55$  iken kontrol grubu ortalama değeri  $5.24 \pm 0.41$  idi. Dİ ve kontrol grubunun insülin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ( $p=0.001$ ). Dİ tanılı hastaların insülin ortalama değeri  $12.6 \pm 6.57$  iken kontrol grubu ortalama değeri  $7.73 \pm 3.73$  idi. Dİ ve kontrol grubunun insülin direnci düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ( $p<0.001$ ). Dİ tanılı hastaların insülin direnci (HOMA-IR) ortalama değeri  $2.94 \pm 1.50$  iken kontrol grubu ortalama değeri  $1.78 \pm 0.87$  idi. Çalışmamızda Dİ grubunda HOMA-IR insülin direncine göre hastaların 13'de (% 39.3) insülin direnci varlığı tespit edildi ( $2.7$ 'nin üstü değerler insülin direnci varlığı lehine değerlendirildi).

**Sonuç:** Diabetes İnsipiduslu hastalar kontrol grubuna göre daha fazla insülin direnci göstermektedir. İnsülin direncinin varlığı hastaların ağırlığı, VKİ ve steroid kullanımından bağımsızmış gibi görünmektedir. Bu hasta grubunun Desmopressin kullanımı insülin direncini tetikleyen bir etmen olabilir. Bu hasta grubunda insülin direnci varlığını farklı yönlerden inceleyen prospektif çalışmalar ile ortaya konulması konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Diabetes İnsipidus, insülin direnci, ADH, Vazopressin, Vazopressin reseptörleri.

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Diabetes insipidus (DI) is a disease characterized by the excretion of abnormally large volumes of dilute urine. It can be caused by any of 4 fundamentally different defects that must be distinguished for safe and effective management. These are central DI due to insufficient secretion and production of ADH, gestational DI due to degradation of ADH by an enzyme made from the placenta, primary polydipsia due to suppression of AVP secretion by excessive fluid intake, and nephrogenic DI due to renal insensitivity to the antidiuretic effect of AVP. To make a diagnosis, first of all, 24-hour urine volume should be checked. Primary causes of polydipsia and osmotic diuresis (such as hyperglycemia, hypercalcemia, renal diseases) should be excluded as other causes of polyuria. The 'thirst test', which is our standard test for diagnosis, is performed. Desmopressin can be used effectively and safely for central DI and gestational DI. In the treatment of nephrogenic DI, the use of thiazide diuretics, a low sodium diet, and amiloride may reduce symptoms and signs.

Insulin resistance (IR) is defined as the inability of circulating insulin to exert its biological effects. The basis of insulin resistance is metabolic disorders that occur in the form of decreased insulin-mediated glucose use by tissues and increased glucose production in the liver. There are many measurement methods of insulin resistance. The HOMA-IR method was used in this study to measure insulin resistance.

This study was conducted to compare the glucose metabolism of patients with DI and control group.

**Material and Methods:** This retrospective case-control study included 33 patients with DI who applied to the Endocrine Clinic of the Dicle University Medical Faculty Hospital and 33 control groups. Insulin resistance (calculated by HOMA-IR method), HbA1c, biochemistry panel, hematocrit, and urine density values of the patient and control group were evaluated. Anthropometric measurements at the time of admission were evaluated. Bioimpedance measurements at the time of application

were evaluated. Data analysis was performed using the SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences) package program.

**Results:** A total of 33 DI and 33 control groups were included in our retrospective case-control study. The mean age of the DI group was  $38.9 \pm 12.8$  years, while the mean age of the control group was  $40.9 \pm 12.6$  years. Ten (30.3%) patients with DI were male and 23 (69.7%) were female. No significant difference was observed between the anthropometric measurements of the DI and control groups.

In our study, 10 (30.3%) of the patients had central DI that developed postoperatively. A statistically significant difference was observed between the HbA1c values of the DI and control groups ( $p=0.011$ ). The mean HbA1c value of the patients with DI was  $5.60 \pm 0.55$ , while the mean value of the control group was  $5.24 \pm 0.41$ . A statistically significant difference was observed between the insulin levels of the DI and control groups ( $p=0.001$ ). The mean insulin value of the patients with DI was  $12.6 \pm 6.57$ , while the mean value of the control group was  $7.73 \pm 3.73$ . There was a statistically significant difference between the insulin resistance levels of the DI and control groups ( $p<0.001$ ). The mean value of insulin resistance (HOMA-IR) in DI patients was  $2.94 \pm 1.50$ , while the mean value in the control group was  $1.78 \pm 0.87$ . In our study, insulin resistance was found in 13 (39.3%) of the patients in the DI group according to HOMA-IR insulin resistance (values above 2.7 were evaluated in favor of insulin resistance).

**Conclusion:** Patients with Diabetes Insipidus show more insulin resistance than the control group. Presence of insulin resistance seems to be independent of patients' weight, BMI and steroid use. Desmopressin use in this patient group may be a factor that triggers insulin resistance. Prospective studies examining the presence of insulin resistance in this patient group from different aspects may provide a better understanding of the subject.

**KEYWORDS:** Diabetes Insipidus, Insulin resistance, ADH, Vasopressin, Vasopressin receptors

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTIMA DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLO DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Diabetes İnsipidus .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Etyoloji.....	2
2.1.3. Santral Diabetes İnsipidus.....	3
2.1.3.1. Tanım .....	3
2.1.3.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3.3. Hipofiz Bezi Anatomisi.....	4
2.1.3.4. Vazopressin'in Normal Fizyolojisi .....	5
2.1.3.5. Klinik .....	7
2.1.3.6. Etyoloji.....	7
2.1.3.7. Tanı .....	10
2.1.4. Nefrojenik Diabetes İnsipidus.....	14
2.1.4.1. Etyoloji.....	15
2.1.4.2. Tedavi.....	16
2.1.5. Primer Polidipsi.....	17
2.1.5.1. Psikojenik Polidipsi.....	17
2.1.5.2. Dipsojenik Polidipsi .....	18
2.1.6. Gebelikle Beraber Diabetes İnsipidus .....	18
2.1.6.1. Etyoloji.....	19
2.1.6.2. Klinik .....	19
2.1.6.3. Tedavi.....	20
2.2. İnsülin Direnci.....	21
2.2.1. Etyoloji .....	21
2.2.1.1. Preresseptör Düzeyde İnsülin Direnci .....	21
2.2.1.2. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci .....	21
2.2.1.3. Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci.....	21

2.2.2. Ölçüm Yöntemleri.....	22
2.2.2.1. Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği.....	22
2.2.2.2. Açlık insülin düzeyi ile insülin direnci tahmini .....	22
2.2.2.3. Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'de 1. saat insülin düzeyi ile insülin direnci tahmini.....	23
2.2.2.4. HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) metodu.....	23
2.2.2.5. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA) .....	23
2.2.2.6. Minimal Model İle Frequently Sampled İntravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT).....	23
2.2.3. Tedavi.....	24
<b>3. MATERYAL METOD .....</b>	<b>25</b>
3.1. İstatiksel Analiz.....	25
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>39</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>41</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>42</b>

## KISALTMA DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
AFP	: Alfa-fetoprotein
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AQP2	: Aquaporin II
AVP	: Arjinin-Vazopressin
DDAVP	: Desmopressin
DM	: Diabetes Mellitus
FAT( %)	: Vücut yağ oranı
FAT(kg)	: Vücut yağ ağırlığı
GHT	: Germ Hücreli Tümör
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Kolesterol
HOMA-IR:	: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
İD	: İnsülin Direnci
İM	: İntramusküler
İosm	: İdrar osmolalitesi
İV	: İntravenöz
LDL-K	: Düşük Dansiteli Kolesterol
LHH	: Langerhans Hücreli Histiositoz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
NDİ	: Nefrojenik Diabetes İnsipidus
NGGHT	: Non Germinomatoz Germ Hücreli Tümör
Non HDL	: Yüksek Dansiteli Kolesterol olmayan
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
PNET	: Primitif Nöroektodermal Tümör
SD (SS)	: Standart Deviasyon (standart sapma)
SDİ	: Santral Diabetes İnsipidus
SK	: Subkutan
Sosm	: Serum osmolalitesi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TBW	: Total vücut suyu
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid Stimule edici Hormon
V2R	: Vazopressin-2 Reseptör
VA	: Vücut Ağırlığı
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
VLDL-K	: Çok Düşük Dansiteli Kolesterol

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes İnsipidusun etyolojik nedenleri .....	3
Tablo 2. Su kısıtlaması ve takiben uygulanan Desmopressin'e cevabın idrar osmolalitesi ( mOsm/kg ) ile değerlendirilmesi .....	12
Tablo 3. Poliürük sendromlarda labaratuvar sonuçları .....	12
Tablo 4. Poliüri Polidipsi Sendromunun Copeptin Bazlı Tanısı.....	13
Tablo 5. Nefrojenik Dİ'nin Etyolojisi .....	15
Tablo 6. Diabetes insipidus ve kontrol grubunun temel klinik ve biyokimyasal özellikleri.....	27
Tablo 7. Diabetes insipidus grubunun cinsiyete göre temel klinik ve biyokimyasal özellikleri.....	30
Tablo 8. HbA1c ile ilişkili faktörlerin tespiti için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçları .....	31
Tablo 9. İnsülin direnci ile ilişkili faktörlerin tespiti için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçları.....	31
Tablo 10. Steroid kullanan hasta grubu ile kullanmayan hasta grubun karşılaştırılması .....	33
Tablo 11. Steroid kullanmayan hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması ..	35
Tablo 12. Steroid kullanan hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması .....	37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hipofiz Bezi ve Hipotalamus Anatomisi .....	6
Şekil 2. Dİ ve kontrol grupları arasında insülin düzeyleri .....	28
Şekil 3. Dİ ve kontrol grupları arasında insülin direnci düzeyleri .....	28
Şekil 4. Dİ ve kontrol grupları arasında HbA1c düzeyleri.....	29
Şekil 5. Diabetes İnsipidus tanılı hastalarda etyoloji değerlendirilmesi .....	38
Şekil 6. Diabetes İnsipidus tanılı hastalarda insülin direnci varlığı .....	38

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes insipidus (Dİ), anormal derecede büyük hacimlerde seyreltik idrarın atılmasıyla karakterize bir hastalıktır. Güvenli ve etkili yönetim için ayırt edilmesi gereken temelde farklı 4 kusurdan herhangi biri buna neden olabilir. Bunlar yetersiz arginin-vazopressin (AVP) salgılanması ve üretimi sebebiyle santral Dİ, plasentada yapılan bir enzim tarafından AVP'nin yıkılmasına bağlı gestasyonel Dİ, AVP salgısının aşırı sıvı alımıyla baskılanmasına bağlı primer polidipsi ve AVP'nin antidiüretik etkisine renal duyarsızlık nedeniyle nefrojenik Dİ (1). Dİ 25.000 kişide 1 oranında görülebilen bir hastalıktır. Prevelansı erkekler ile kadınlar arasında benzerdir. Tanı için, ilk etapta 24 saatlik idrar miktarı tayini yapılmalıdır. Poliüriye sebep olan primer polidipsi ve osmotik diürez sebepleri (hiperglisemi, hiperkalsemi, renal hastalıklar vb) dışlanmalıdır. Hasta sabah açken plazma ve idrar osmolalitesi, glukoz, kalsiyum, bikarbonat düzeyi ve tam idrar tetkiki yapılır. Hasta yeterince su tüketiyorsa poliüriye rağmen hipernatremi gelişmez. Bu durumda tanı için standart test olan 'susuzluk testi' yapılır. Bu test AVP aktivitesinin indirekt değerlendirilmesidir, poliüri sebepleri arasında ayırıcı tanı olanağı da sağlar (2). Desmopressin, uygun dozlarda ve sıvı alımının belirleyicilerini dikkate alan bir yolla verilirse santral veya gestasyonel Dİ'li tüm hastalar için etkili ve güvenli tedavi sağlayabilir. Santral Dİ ve gestasyonel Dİ desmopressin etkili ve güvenli olarak kullanılabilir. Nazal ve oral tablet formu mevcuttur (3). Nefrojenik Dİ tedavisinde tiazid diüretikler ve/veya düşük sodyum diyeti ile birlikte amilorid kullanımı semptom ve bulguları azaltabilir. Prostaglandin inhibitörleri de kullanılabilir (4).

Bu çalışmamızda amacımız Dİ tanılı hastaların glukoz metabolizmasını kontrol grubuyla karşılaştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Diabetes İnsipidus**

#### **2.1.1. Tanım**

Diabetes insipidus (Dİ), “poliürik-polidipsik hastalıklar spektrumunda yer alan konjenital veya edinsel olabilen bir hastalıktır. ‘Antidiüretik hormon’ olarak da adlandırılan arginin vasopressin (AVP) hormonunun yetersiz sekresyonu (santral Dİ) veya AVP’ye renal tubuluslarda cevapsızlık (nefrojenik Dİ) sebebiyle ortaya çıkar (2). Dİ kelimesindeki “insipit” tatsız anlamına gelir (5).

#### **2.1.2. Etyoloji**

Pek çok hastada SDİ, supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden kaynaklanan nöronların yıkımı veya dejenerasyonundan kaynaklanır. Bu lezyonların bilinen nedenleri arasında lokal enflamatuvar veya otoimmün hastalıklar, vasküler hastalıklar, langerhans hücreli histiyositoz (LCH), sarkoidoz, germinom / kraniofarenjiyom, ameliyat veya kazadan kaynaklanan travma, metastazlar ve orta hat serebral ve kraniyal malformasyonlar bulunur (6). Nadir durumlarda, otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı resesif özellikler olarak miras kalan AVP sentezindeki genetik kusurlar altta yatan nedendir. X'e bağlı NDİ, AVP reseptör 2 (AVPR2) mutasyonlarına sekonderdir ve bu da renal AVPR2'nin fonksiyon kaybına veya düzensizliğine neden olur. 12q13'te kromozom 12'de bulunan aquaporin 2 (AQP2) su kanalı geninin anormallikleri, ailesel otozomal resesif ve baskın NDİ formlarından sorumludur (7).

**Tablo 1. Diabetes İnsipidusun etyolojik nedenleri (2).**

<p>1. Santral diabetes insipidus:</p> <p>a) Edinsel:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Travmatik beyin hasarı, sellar/supra sellar bölge cerrahisi</li><li>- Vasküler/iskemik (Sheehan sendromu, serebral hemoraji, infarktüs, anterior kominikan arter anevrizması veya ligasyon, intrahipotalamik hemoraji)</li><li>- Neoplaziler (kraniyofarenjiyom, menenjiyom, germinom, hipofiz adenomu, akciğer ve meme ca metastazları)</li><li>- Granulomatöz hastalıklar(histiyositoz, sarkoidoz)</li><li>- İnfeksiyonlar (menenjit, ensefalit)</li><li>- İnflamatuvar/otoimmün durumlar (lenfositik infundibulonörohipofizit)</li><li>- İlaçlar/toksinler (etanol, difenilhidantoin, yılan zehiri)</li><li>- Diğer (hidrosefali, ventriküler/suprasellar kist, travma, dejeneratif hastalıklar)</li><li>- İdiopatik</li></ul> <p>b) Konjenital:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Konjenital malformasyonlar; septoptik displazi, orta hat kraniyofasiyal defektler, ektopik hipofiz</li><li>- Genetik nedenler; AVP-nörofizin gen mutasyonları (otozomal dominant), Wolfram(DIDMOAD) sendromu (otozomal resesif),</li><li>- İdiopatik</li></ul> <p>2. Nefrojenik diabetes insipidus:</p> <p>a) Edinsel:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- İlaç etkisi (Demeklosiklin, Lityum, Sisplatin, Metoksifluran gibi)</li><li>- Hiperkalsemi, hipokalsemi</li><li>- İnfiltratif lezyonlar (sarkoidoz, amiloidoz, multipl myelom, Sjögren hastalığı)</li><li>- Hematolojik (orak hücreli anemi)</li></ul> <p>b) Konjenital:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- AVP V2 reseptör gen mutasyonu(X'e bağlı), AQP2 su kanalı gene mutasyonu (otozomal resesif)</li></ul> <p>3. Primer polidipsi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Psikojenik</li><li>- Dipsojenik (susama eşiğinin düşmesi sonucu)</li></ul> <p>4. AVP metabolizmasında artış; - Gebelik</p>
---

### 2.1.3. Santral Diabetes İnsipidus

#### 2.1.3.1. Tanım

SDİ, AVP'nin komplet veya parsiyal eksikliğinin sonucunda poliüri, polidipsi ve idrarın konsantre edilememesi ile karakterize bir hastalıktır (8). Vücudun idrarı konsantre edememesi su kaybına; zamanında tanınmaz ve tedavi edilmezse hayatı tehdit edebilecek metabolik anormalliklere neden olur (9). SDİ hipotalamik-hipofizer sistemi ve su dengesini etkileyen heterojen klinik sendromdur (10). Hipotalamik-hipofizer sistemi etkileyen bir dizi farklı hastalığın sonucu olarak oluşur.

Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden kaynaklanan nöronların hasarlanması, dejenerasyonu hastalığa sebep olur. Bu lezyonların bilinen nedenleri arasında kraniyofarenjiom, germinom, Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH), otoimmün, lokal enflamatuar veya vasküler hastalıklar, ameliyat veya kaza sonucu oluşan travma, orta hattaki serebral ve kraniyal malformasyonlardır. Nadir durumlarda, AVP sentezinde otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) veya X'e bağlı kalıtsal genetik bozukluklar sonucu ADH biosentezinin bozulması hastalık sebebidir (11).

### **2.1.3.2. Epidemiyoloji**

Dİ nadir görülen hastalıktır. 1/25.000 olarak tahmin edilen bir prevalansa sahiptir. Vakaların % 10'undan daha azı kalıtsaldır. SDİ, Dİ vakalarının % 90'ından fazlasını kapsar. NDİ, SDİ'dan daha az görülür. SDİ nedenlerine bağlı olarak herhangi bir yaşta oluşabilir. Ayrı ayrı formlar için cinsiyet farkı bildirilmemiştir. Kalıtsal nedenleri için bir prevalans tespit edilmemiştir (12). DİDMOAD, diğer adıyla Wolfram sendromunun prevalansı 1-9/1.000.000 olarak bildirilmiş olmasına rağmen, OD SDİ sıklığı halen bilinmemektedir (13). Hipofiz ve suprasellar beyin tümörü olan hastaların % 12'sinde başvuruda SDİ mevcuttur (14). Kraniyofarenjiyom tanımlı hastaların % 8-35'inde ameliyat öncesi, % 70- 90'ında ameliyat sonrası SDİ bildirilmiştir (15). SDİ ayrıca LHH'nin en sık görülen merkezi sinir sistemi bulgusudur ve tüm vakaların % 10-50'inde ortaya çıkar (16). İntrakraniyal germ hücreli tümörlerde (GHT) SDİ ile birliktelik oranı ise % 82 olarak tespit edilmiştir (17). SDİ'nin en yaygın nedeni idiyopatik Dİ'dir. SDİ'nin % 52'si idiyopatiktir ve % 38'i de bir tümör veya infiltratif hastalığa sekonder gerçekleşir (18).

### **2.1.3.3. Hipofiz Bezi Anatomisi**

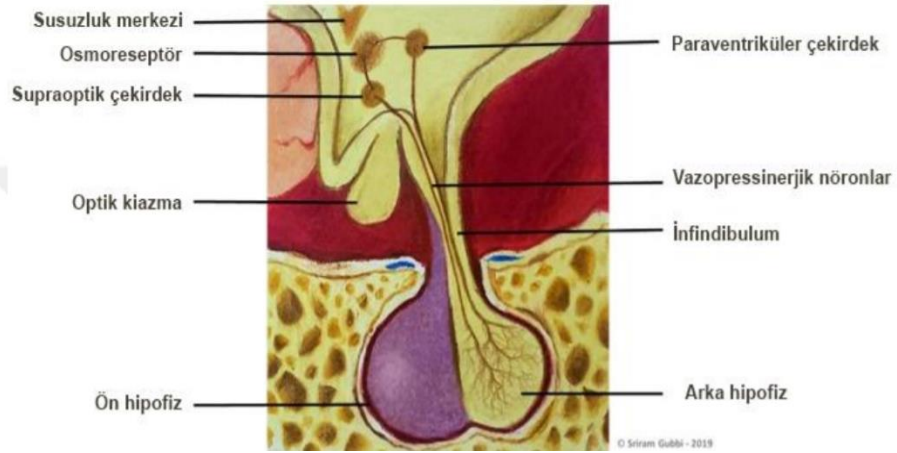
Hipofiz bezi beyin tabanında sfenoid kemiğin üst yüzeyindeki sella tursikada yerleşik halde bulunur. Hipofiz bezi, hipofiz sapı veya infundibulum ile hipotalamusta median eminense bağlıdır. Hipofiz bezi dura tabakasıyla örtülüdür. Sella tursikanın üst kısmında dura tabakası, hipofiz sapı için diyafragma sellayı oluşturur (19). Erişkinde hipofiz bezi oval şekilli olup, yaklaşık 600 mg ağırlığında

ve en uzun çapı 13 mm'dir (20). Hipofiz bezi fonksiyon ve embriyolojik orjin açısından adenohipofiz (ön lob) ve nörohipofiz (arka lob) olmak üzere iki loba ayrılır. Anterior lob; hipofizin %80'ini oluşturur ve gebelik sırasında iki katı kadar boyutlara erişebilir (21).

Adenohipofiz kendi içinde pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia olmak üzere üçe ayrılır. Pars distalis, ön hipofiz bezinin büyük bir kısmını oluşturur ve ön hipofiz hormonlarının periferik dolaşıma salgılanmasından sorumludur. Pars intermedia, pars distalis ile posterior hipofiz arasında yerleşiktir. Pars tuberalis bölümü ise infundibulumu çevreler. Nörohipofiz de kendi içinde pars nervosa, median eminans ve infundibulum olarak üç kısma ayrılır (20,22). Arka hipofiz, hipofiz sapı aracılığıyla hipotalamusa bağlanır.

#### **2.1.3.4. Vazopressin'in Normal Fizyolojisi**

Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde vazopressinerjik nöronlar yer almaktadır (23). AVP hipotalamusta ki supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinin magnoselüler nöronlarında sentezlenen bir nonapeptittir. Bu nöronlardan çıkan aksonal yollar hipofiz bezinin arka lobunda sonlanan hipotalamo-hipofizer yolu meydana getirir (Şekil 1). AVP anterograd yolla nörosekretör granüller içinde nörohipofize taşınır ve burada depolanır (24). Gerektiğinde artmış plazma ozmolalitesi (osmoregülasyon) veya azalmış arteriyel kan basıncına (baroregülasyon) cevap olarak kan dolaşımına salınır (25). Bu aksonlar, bazal salımı 30-50 gün boyunca sürdürecektir veya 5-10 gün boyunca maksimum antidiürez sağlamaya izin verecek kadar AVP depolayabilir (26).



**Şekil 1. Hipofiz Bezi ve Hipotalamus Anatomisi (27)**

Sağlıklı insanda plazma osmolalitesi 275-295 mOsm/kg aralığında olacak şekilde sıkı kontrol altındadır. Plazma osmolalitesindeki %1 oranındaki artış bile üçüncü ventrikülün ön kısmında yer alan osmoreseptörler aracılığıyla algılanarak AVP sekresyonuna yol açar. AVP için sekonder uyarı olan arteriyel volüm ise esas olarak sodyumun retansiyonu ve ekskresyonu ile sağlanır. Buna ilaveten, kardiyak atriumdaki düşük basınç reseptörleri ile aortdaki yüksek basınç reseptörleri de vazopressin sekresyonunu regüle ederler. Bu reseptörlerden çıkan uyarılar dokuzuncu ve onuncu kraniyal sinirler ile iletilerek vazopressin sekresyonunu inhibe eder. Basınç ya da volüm azaldığında inhibisyon düzeyi azalır ve AVP salınır. Bulantı, hipoglisemi, glukokortikoid yetersizliği, sigara içimi AVP sekresyonuna sebep olan diğer faktörlerdir (2).

AVP reseptörleri V1a, V1b ve V2 olarak 3 çeşittir. V1aR aktivasyonu, vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, inotropik uyarı ve miyokard protein sentezine neden olur. V1B (veya V3) reseptörleri en çok anterior hipofiz kortikotrof hücrelerinde ve daha az olarak beyin, böbrek, pankreas ve adrenal medullada bulunmaktadır. Fizyolojik şartlarda V3 reseptör aktivasyonu adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve beta-endorfin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (28,29).

V2 reseptörü (renal vazopressin-2 reseptörü) ise böbrekte bazolateral membranda bulunur. AVP'nin bu reseptörleri aktiflemesiyle c-AMP'nin indüklediği fosforilasyon artar, aquaporin-2(AQP-2) su kanalları açılır ve tübüler su geçişi artar. Bu sayede renal toplayıcı kanalların (collecting ducts) esas hücrelerinden ve

Henle'nin çıkan kolundan suyun geri emilimi sağlanmış olur ki neticede artan plazma volümüne bağlı olarak osmolalite normalleşir. AVP'nin vasküler düz kas kontraksiyonu ve von Willebrand faktör salınımına yol açma etkileri de mevcuttur (2).

#### **2.1.3.5. Klinik**

Bulguların ortaya çıktığı yaş etyolojik nedene göre değişebilir. Başlıca bulgular artmış susama hissi ve polidipsi, soğuk su içme isteği, poliüridir (idrar miktarının 24 saatte  $\geq 50$  ml/kg veya 70 kg insanda  $>3.5$  litre olması). İdrar miktarı günlük 20 litreye kadar ulaşabilir. Hipotalamik patolojisi olmayan hasta sıvı kaybını oral alımını artırarak genellikle karşılar, bu sayede dehidratasyon bulguları ortaya çıkmaz. Ancak susama merkezi disfonksiyonu olanlar, yaşlılar ve çocuklar yeteri kadar su alımını sağlayamazlar, sonuçta dehidratasyon ve hipernatremi ortaya çıkar. Önlem alınmazsa letarji, mental durumda değişiklikler, konvülsiyonlar oluşabilir. Dehidratasyonun ilerlemesi durumunda intravasküler volümün azalması dural venler ve sinuslerde traksiyona dolayısıyla intrakraniyal hemorajiye sebep olabilir. Gebelikte Dİ varlığı yeterli tedavi sağlanamazsa oligohidramniyos, preeklampsi ve hepatik disfonksiyona neden olabilir(2).

#### **2.1.3.6. Etiyoloji**

##### **İdiyopatik SDİ**

SDİ vakalarının yaklaşık % 30 ile 50'si idiyopattır ve hipotalamik çekirdeklerdeki hormon salgılayan hücrelerin yok edilmesiyle ilişkilidir. Hastaların çoğunda olmasa da birçok hastada bir otoimmün sürecin yer aldığı öne sürülmüştür (30,31).

##### **Kranial operasyon veya travma**

SDİ, kraniyal operasyon (genellikle transsfenoidal) veya hipotalamus ve arka hipofizde travma ile indüklenebilir (32,33). Bu hastalardaki SDİ insidansı, yaralanmanın boyutuna göre değişir. Sella ile sınırlı bir adenomun transsfenoidal

çıkarılmasından sonra % 10 ile 20 arasında, çok büyük tümörlerin çıkarılmasından sonra % 60 ile 80'e kadar yükselir.

Minimal invaziv endoskopik hipofiz cerrahisinde çok daha düşük postoperatif SDİ oranı bildirilmiştir (% 2.7 kalıcı ve % 13.6 geçici) (34). Postoperatif ilk beş gün içinde 145 mEq / L'den daha yüksek bir serum sodyumu, kalıcı Dİ gelişimi için yüksek bir prediktif değere sahiptir. Bunun tersine, postoperatif ilk beş günde serum sodyumu 145 mEq / L'nin altında olan hastalar nadiren kalıcı Dİ geliştirecektir.

Beyin cerrahisi veya travmaya bağlı hipotalamusa veya sisteme ciddi hasar verilmesi genellikle tipik bir trifazik yanıtla sonuçlanır (35). Yirmidört saat içinde başlayan ve 4 ile 5 gün süren bir ilk poliürik aşama vardır; bu faz, hipotalamik disfonksiyona bağlı ADH salınımının inhibisyonunu yansıtır (32). Bunu 6 ile 11. günlerde, depolanmış hormonun hasarlanmış olan arka hipofizden yavaşça salındığı bir antidiüretik faz izler. Bu aşamada, aşırı su alımı, uygunsuz ADH sekresyonunun geçici sendromu nedeniyle hiponatremiye neden olabilir (36). Kalıcı Dİ, arka hipofiz depoları tükendikten sonra oluşabilir.

### **Travma**

Vazopressin sekrete eden magnosellüler nöronların aksonları arka hipofize kadar yaklaşık 10 mm kesintisiz uzanır. Kafa travmalarına bağlı bu aksonlardaki zedelenme geçici veya kalıcı Dİ'ye neden olabilir (37). Minör bir travma sonrasında kalıcı Dİ gelişebilmektedir. Sella tursika kırığı olan olguların yaklaşık yarısında kalıcı Dİ oluşur (38). Nöronların retrograd dejenerasyonuna bağlı kalıcı Dİ gelişimi sella tursika kırığından bir ay sonra bile oluşabilir (39). Septik şok ve postpartum hemorajiye bağlı hipofizer hasar (Sheehan sendromu) sonrası Dİ tablosu oluşabilir (40-41). Hipofiz ve hipotalamus bölgesinin ışınlanmasına bağlı ön hipofiz hormonlarında eksiklik görülebilse de; ışınlama sonrası Dİ tanımlanmamıştır. Radyoterapi portal hipofizyel dolaşımı bozarak hipotalamik hormon sekresyonunu bozarken, ADH magnosellüler aksonal transportla arka hipofize doğrudan taşındığından radyoterapiden etkilenmez.

### **İnfiltratif bozukluklar**

Langerhans hücreli histiyositozlu hastalar (histiyositoz X ve eozinofilik granülom olarak da adlandırılır) hipotalamik-hipofiz hastalığına bağlı olarak SDİ için yüksek risk altındadır (42). Hastaların % 40'a kadarı, özellikle multisistem tutulumu varsa, ilk dört yıl içinde poliürik hale gelir. Benzer bir infiltratif hastalık sarkoidozda da ortaya çıkabilir ve bu da NDİ (hiperkalsemi ile indüklenen) veya primer polidipsi nedeniyle poliüriye sebep olabilir (43). Nadiren SDİ'ye neden olan ek infiltratif bozukluklar arasında polianjitis granülomatoza ve otoimmün lenfositik hipofizit yer alır (44,45).

### **Genetik nedenler**

Ailesel, otozomal dominant SDİ genellikle ilk 5 yılda ortaya çıkar (46). Vazopressin sekresyonu başta normaldir ve giderek azalarak Dİ tablosu ortaya çıkar. Hastaların tedaviye cevabı olumludur. Hastalığın penetransı yüksektir. Ancak aile içindeki bireylerde şiddeti farklılık gösterebilir (47). Orta yaşlarda kendiliğinden düzelebilir (47,48). Vazopressin salgılayan nöronlar magnosellüler paraventriküler alanda tespit edilmez ancak parvosellüler alanlarda mevcuttur. Vazopressin geninde bugüne kadar yirmibeşten fazla mutasyon tespit edilmiştir. Mutasyonların çoğu vazopressin öncülünün nörofizin kısmında tanımlanmıştır. Bu vazopressinin salgı granülleri içinde paketlenmesinde nörofizinin önemli bir görev aldığını gösterir. Vazopressin eksikliği ayrıca DİDMOAD sendromlu hastalarda bildirilmiştir. Bu olgular diabetes insipidus, diabetes mellitus, sağırılık ve optik atrofiyle birlikte (49,37). Bu sendrom Wolfram sendromu olarak isimlendirilmektedir. Wolfram sendrom geni (wfs1) 890 aminoasitten oluşan bir transmembran proteini kodlar. Bu protein öncelikle endoplazmik retikulum membranında yer alır, kalsiyum kanalı veya kalsiyum kanal düzenleyicisi olarak görev yaptığı sanılmaktadır (38,39).

### **Neoplazmlar**

Hipotalamusta vazopressin salgılayan nöronlar oldukça geniş bir alana yayılmış olduğundan dolayı hipotalamik tümörlerin Dİ tablosuna yol açabilmeleri için çok büyük veya infiltratif olması ya da hipotalamonörohipofizyel aksonal bölge gibi kritik bir alana yerleşmesi gerekmektedir. Germinomlar ve pinealomlar tipik olarak

hipotalamus bazaline yerleşme eğilimindedirler. Bu bölge vazopressin taşıyan aksonların posterior hipofize uzanmadan önceki birleşim yeridir. Bu sebeple germinomlar ve pinealomlar Dİ tablosuna sebep olabilen en sık iki primer beyin tümörüdür. Dİ tablosuna yol açabilecek germinomlar oldukça küçük boyutta olabilir ve hastalık ortaya çıktıktan sonra yıllarca MR ile gösterilemeyebilirler (40,41). Bu nedenle, germinomlar ve pinealomalar tarafından salgılanan human koryonik gonadotropinin (HCG) beta subünitinin kantitatif ölçümü ve tekrarlanan MR'ler, idiopatik Dİ olgularında tanıda faydalı olabilir. Hipofizer enfarkta bağlı empty sella çocuklarda Dİ tablosuna neden olabilir (7). Kraniofarenjiom ve optik gliomlar çoğunlukla postoperatif dönemde tedaviye sekonder Dİ tablosuna yol açarlar. Ancak çok büyük boyutlu tümörlerde cerrahi öncesi Dİ kliniği gelişebilir. Hematolojik malignitelerden akut miyelositer lösemi hipofiz sapı ve sellayı infiltre edip Dİ tablosuna sebep olabilir (50).

#### **2.1.3.7. Tanı**

Tanı için, “öncelikle 24 saat boyunca idrar volümü tayini yapılmalıdır. Poliüriye neden olan primer polidipsi ve osmotik diürez sebepleri (hiperglisemi, hiperkalsemi, renal hastalıklar gibi) dışlanmalıdır. Hasta sabah açken plazma ve idrar osmolalitesi, glukoz, kalsiyum, bikarbonat düzeyi ve tam idrar tetkiki” tayini yapılır (2).

Plazma ozmolalitesi =  $2 (\text{Na}; \text{mEq/L}) + \text{BUN} (\text{mg/dL})/2,8 + \text{kan glukozu} (\text{mg/dL})/18$  (51).

Diabetes insipidus'a bağlı poliürisi olan hastada idrar hipotoniktir (osmolalite;  $<100 \text{ mOsm/kg}$ ), serum sodyumu  $>140 \text{ mEq/L}$ 'dir. Primer polidipside ise idrar osmolalitesi  $<100 \text{ mOsm/kg}$  iken, serum sodyumu  $<140 \text{ mEq/L}$  düzeyindedir. Hasta yeterince su tüketiyorsa poliüriye rağmen hipernatremi gelişmez (2).

Poliürinin AVP'den bağımsız nedenlerinin (hiperglisemi ve hiperkalsemi gibi) dışlanmasından sonraki adım hipotonik poliüri ayırıcı tanısında SDİ, NDİ ve primer polidipsinin birbirinden ayırımını içerir (52). Nörohipofizyel sisteminin AVP sentezleme durumu ve böbreğin AVP'ye yanıtı susuzluk testi ve desmopresin

(DDAVP) testi ile tespit edilir (53). Yıllardır SDİ, NDİ ve primer polidipsi ayırıcı tanısı için altın standart olan, sadece % 70 civarında bir tanısal doğruluğa sahip olan klasik susuzluk testidir (52).

### **Tamda Susuzluk (su kısıtlama) testi**

Bu test ile su kısıtlamasının ardından uygulanan Desmopressin'e (d-DAVP) alınan cevap değerlendirilir. Hastanın tiroid fonksiyon testlerinin normal ve adrenal rezervinin yeterli olduğu test öncesinde belirlenmelidir. Desmopressin kullanan hastalarda ilaç testten en az 24 saat önce kesilmeli, testten bir gün önce hastanın su tüketimi yeterli olmalıdır. Test hastanede, yakın gözlem altında yapılmalıdır.

#### **a) Hastanın hazırlanması**

- Teste 07:00'de başlanır.
- Testten 12 saat önce çay, kahve, alkol, sigara kullanımını kesilir.
- Gece yarısından sabah teste başlayıncaya kadar alınan sıvı ve çıkarılan idrar miktarı ölçülür.
- Test sabahı 06:30'da hastaya hafif bir kahvaltı verilir.

#### **b) Dehidratasyona cevap:**

- Hasta saatlik tartılır, başlangıç vücut ağırlığının %5'ni kaybetmesi halinde test sonlandırılır.
- Hipotansiyon ve/veya bilinç bulanıklığı gelişmesi durumunda test sonlandırılır.
- Saat başı idrar miktarı, idrar osmolalitesi ile plazma osmolalitesi ölçülür.
- Mümkünse AVP düzeyi ölçülür.
- Yeterli dehidratasyon olduğunda plazma osmolalitesi >288 mOsm/kg olur.

Plazma osmolalitesi düşük ve/veya test sırasında düşüyorsa hastanın su kısıtlaması yetersizdir.

#### **c) Eksojen Vazopressin'e cevap**

- Plazma osmolalitesi >300 mOsm/kg (serum sodyum >145 mEq/l), ardışık iki idrar osmolalitesi stabil seyrederse (aradaki fark %10 üzerinde değilse) veya hasta vücut ağırlığının %3'nü kaybederse plazma osmolalitesi, sodyum ve AVP düzeyi için kan alınarak Desmopressin 2 µg i.m veya 10 µg intranasal verilir. Takiben 2 saat boyunca saatlik idrar volümü ve osmolalitesi ölçülür. Desmopressin sonrası idrar

osmolalitesinde artış %100'den fazla ise komplet santral Dİ, %15-50 ise parsiyel Dİ olarak değerlendirilir (2).

**Tablo 2. Su kısıtlaması ve takiben uygulanan Desmopressin'e cevabın idrar osmolalitesi ( mOsm/kg ) ile değerlendirilmesi (2).**

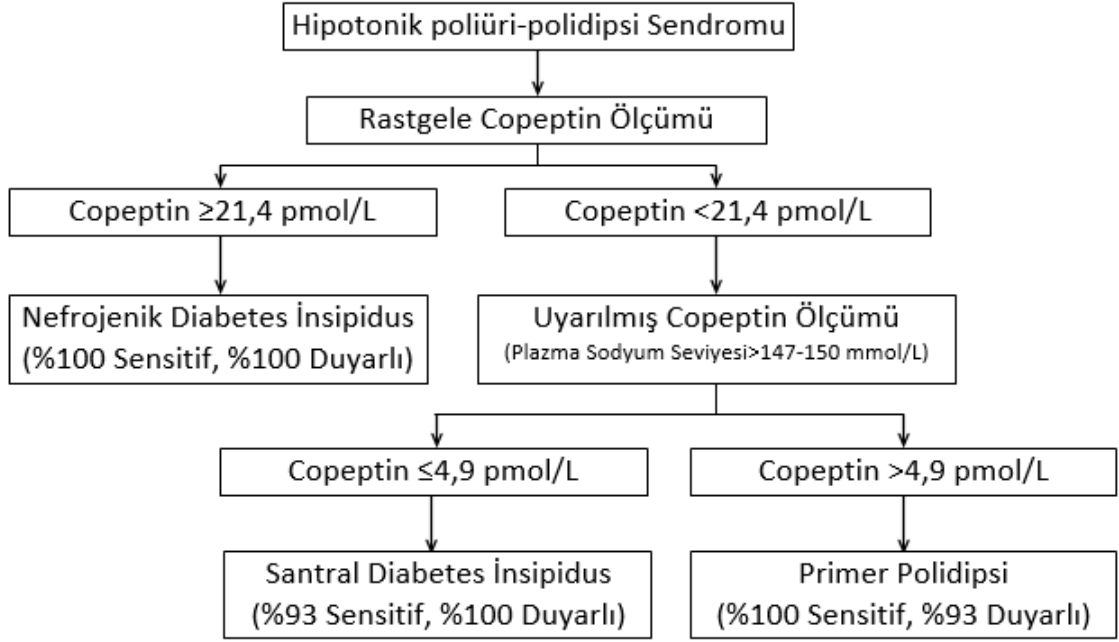
Dehidratasyon sonrası	Desmopressin sonrası	Tanı
>750	>750	Normal
< 300	>750	Santral DI(SDI)
< 300	< 300	Nefrojenik DI(NDI)
300-750	<750	Parsiyel SDI veya NDI, Primer polidipsi(PP)

**Tablo 3. Poliürük sendromlarda labaratuvar sonuçları (2).**

	SDI	NDI	PP
Plazma osmolalitesi:	↑ / N	↑ / N	↓
İdrar osmolalitesi:	↓	↓	↓
Su kısıtlamada idrar osm.	↔	↔	↑
dDAVP sonrası idrar osm.	↑	↔	↑
Plazma ADH düzeyi	↓	N/↑	↓
SDI: Santral diabetes insipidus, NDI: Nefrojenik Diabetes İnsipidus, PP: Primer polidipsi, N: Normal. (↑): Artar, (↓): Azalır, (↔): Değişmez			

Tanı amaçlı plazma AVP düzeyi ölçülebilir. Ancak teknik olarak stabilite sağlanabilmiş bir test olmadığından hala tam kabul görmüş bir tanı aracı değildir. Son yıllarda, plazma copeptin düzeyinin tanıda kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Copeptin, AVP prohormonun glikoprotein yapılı c-terminalidir. Pek çok çalışmada Dİ ayırıcı tanısında güçlü bir direkt test olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (54).

**Tablo 4. Poliüri Polidipsi Sendromunun Copeptin Bazlı Tanısı (54)**



#### **Tamda Görüntüleme Yöntemleri**

Normal kişide hipofizin MR görüntülemesinde nörohipofiz koronal ve sagittal plan T1 sekansta yüksek intensitede görülür. Bu parlaklığı (bright spot) depolanmış vazopressin oluşturur. Bu görünüm normal insanların çoğunda (%80) varken, diabetes insipidusu olan hastaların çoğunda yoktur. Bright spot yokluğu ile birlikte “hipofiz sap kalınlaşması granümatöz hastalıkları” (histiositoz, infeksiyonlar gibi), “lenfositik infundibulohipofiziti, tüberkülozu, metastatik kitleleri düşündürür” (2).

Etyolojiden bağımsız olarak, SDİ ile ilişkili MRG bulguları:

- T1 hiperintens arka hipofizde, Bright spot yokluğu
- Hipofiz sapı veya infundibulumun kalınlaşması

#### **Tedavi**

Hafif Dİ ilaç tedavisi gerektirmeksizin, yeterli su alımıyla izlenebilir. Ancak komplet Dİ olan vakalarda medikal tedavi gerekir.

**Desmopressin (d-DAVP;1-deamino-8-arginine vasopressin):**

Santral diabetes insipidus için seçkin tedavi desmopressin asetatıdır. Bu ilaç ayrıca gebelik veya loğusalık ile ilgili diabetes insipidusta da yararlıdır; çünkü desmopressin kan dolaşımındaki vazopressinaz ile yıkıma karşı dirençlidir. Nazal preparat (100 mcg/ml solüsyon) susama ve poliüri için gerektiğinde her 12-24 saatte verilir. 0.1 ml/sprey içeren ölçülü dozlu nazal inhaler ile veya plastik kalibre edilmiş bir tüp yoluyla da uygulanabilir. Başlangıç dozu her 12-24 saatte bir 0.05- 0.1 ml'dir ve doz daha sonra yanıtı göre kişiye özel hale getirilebilir. Nazal desmopressin nazal irritasyona yol açabilir. Desmopressin oral preparat olarak (0.1 veya 0.2 mg'lık tabletler) piyasada bulunmaktadır. Desmopressin günde 2 kez 0.05 mg başlangıç dozunda verilir ve gerekirse maksimum her 8 saatte bir 0.4 mg'a kadar artırılabilir. Kullanılan nazal desmopressine bağlı sinüzit olan hastalarda oral desmopressin özellikle yararlıdır. Gastrointestinal semptomlar, asteni ve karaciğer enzimlerinde hafif artışlar oral preparat ile ortaya çıkabilir. Desmopressin ayrıca 4 mcg/ml içeren parenteral preparat olarak da piyasada bulunmaktadır. Santral diabetes insipidus'ta desmopressin susamayı veya hipernatremiyi tedavi için gerektiğinde her 12-24 saatte 1-4 mcg dozlarında intravenöz, intramuskuler veya subkutan olarak verilebilir. Tüm desmopressin preparatları hiponatremiye neden olabilir; ancak minimum etkin doz kullanılır ve hastada ara sıra susama ortaya çıkmasına izin verilirse hiponatremi nadir görülür. Tüm desmopressin preparatları bazen ajitasyon, emosyonel değişiklikler ve intihar riskinin arttığı depresyona neden olabilir; nadir olarak eritromelalji ortaya çıkar. Tabletler dahil tüm desmopressin preparatları ısı ve ışığa maruz kalması durumunda bozulmaktadır. Nazal desmopressin buzdolabında saklanmalıdır. Seyahat durumunda nazal desmopressin saklanma ısısı 22°C yi geçmemesi durumunda 3 hafta stabil kalabilmektedir. Oral desmopressin için saklanma koşulları 25°C yi geçmemelidir (55).

**2.1.4. Nefrojenik Diabetes İnsipidus**

NDİ, ADH sentez veya sekresyonunda herhangi bir problem olmamasına rağmen, ADH ve analoglarına renal yanıtın yetersiz olduğu bir hastalıktır. Genetik

veya edinsel nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Genetik nedenler yetişkinlere göre çocuklarda daha sık görülmesine rağmen, kazanılmış nedenlere göre daha az yaygın ve daha çok ciddidir.

#### 2.1.4.1. Etyoloji

Poliüri üretecek kadar şiddetli ADH direncinin en sık sebepleri, çocuklarda kalıtsal NDİ ve yetişkinlerde kronik lityum alımı ile hiperkalsemidir. Edinilmiş nedenler, sorun teşkil eden ilacın kesilmesi veya hiperkalseminin düzeltilmesiyle genellikle geri döndürülebilir (56).

**Tablo 5. Nefrojenik Dİ'nin Etyolojisi (57).**

İLACA BAğLI	SİSTEMİK HASTALIKLAR	ELEKTROLİT İMBALANSLARI	GENETİK
Lityum Demeklosiklin Metoksifluran Amfoterisin B Aminoglikozidler Sisplatin Rifampin Foskarnet	Sarkoma Obstrüktif üropati Orak hücreli anemi İskemi (akut tübüler nekroz) Granülomlar Nörosarkoid Sarkoma İnfiltrasyon Amiloidoz Gebelik İdiyopatik	Hiperkalsemi Hiperkalsüri Hipokalemi	X'e bağlı resesif (AVP reseptör-2 geni) Otozomal resesif (aquaporin-2 geni) Otozomal dominant (aquaporin-2 geni)

#### Genetik Nedenler

##### **Konjenital X'e Bağlı Diabetes İnsipidus (V2 reseptör mutasyonları):**

Vazopressin V2 reseptörlerindeki inaktive edici mutasyon sebebiyle oluşur. Aslında erkeklerin hastalığıdır ancak X kromozomu inaktivasyonu sırasında aşırı iyonizasyona bağlı bayanlarda etkilenebilir (7).

## **Konjenital Otozomal Nefrojenik Diabetes İnsipidus (Aquaporin 2 mutasyonları):**

X'e bağlı nefrojenik Dİ'li hastaların ilk tanımlanmasından sonra hastalığın otozomal resesif geçişi dışında aynı klinik bulgularla seyreden veya böbrek dışında normal V2 reseptör fonksiyonları olan birkaç hasta tanımlandı (50,58,59).

### **Edinsel Nedenler**

NDİ edinsel nedenleri genetik nedenlere göre daha yaygın ve daha az ciddidir. Lityum ve demoklosiklin gibi ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca hiperkalsemi, hipokalemi, konjenital CMV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan foskarnet, klozapin, amfoterisin ve rifampisin NDİ'ye neden olabilir (60,61).

### **2.1.4.2. Tedavi**

NDİ, böbreğin antidiüretik hormonun (ADH) etkilerine direncinden kaynaklanır. Sonuç olarak, bu bozukluğa sahip hastaların hormon uygulamasına (desmopressin (dDAVP) olarak) veya ADH salgılanmasını artıran ilaçlara iyi bir yanıt vermesi olası değildir. Kalıtsal NDİ'li bebeklerde tedavi poliüriyi en aza indirmeyi ve hipernatremi önlemeyi amaçlamaktadır. Yetişkinlerde tedavi genellikle altta yatan bozukluğu düzeltmeyi veya rahatsız edici ilacı kesmeyi amaçlamaktadır. Tüm yetişkin hastalara düşük sodyumlu, düşük proteinli diyet almaları söylenmeli. Tüm bebeklere ve küçük çocuklara düşük sodyumlu diyet sağlanmalıdır (62). Belirgin poliürisi olan tüm hastalarda, mesane genişlemesi ve disfonksiyonundan kaçınmak için sık ve çift işeme önerilmektedir. Tiyazid diüretikleri düşük çözünen diyetle kombinasyon halinde NDİ hastalarında poliüri derecesini azaltabilir (63). Potasyum tutucu diüretik amilorid ve tiazid diüretiği ilave etkisiyle lityumun neden olduğu geri dönüşümlü Dİ'de faydalı olabilir (64,4). Tüm çocuklarda ve diyete rağmen devam eden semptomatik poliürisi olan yetişkinlerde, tiyazid diüretiği başlanması önerilir. İdrar çıkışı yeterince azalmamışsa amilorid eklenmesi önerilir. Lityum alan hastalarda düşük sodyumlu diyet ve tiyazid ve / veya amilorid kullanımı plazma lityum düzeyini artırabilir. Bu nedenle, bu tür tedavilere başlarken sık aralıklarla lityum ölçümü ve günlük lityum dozunda bir azalma gerekli olabilir.

Normal deneklerde prostaglandinler ADH'ın etkisini antagonize eder ve NSAID'ler ADH'ın konsantrasyonunu sağlar (65,66). Semptomatik poliüri devam ederse, herhangi bir kontrendikasyon yoksa indometasin eklenmesi önerilir. NSAID'lerle tedavi edilemeyen veya NSAID'lerin eklenmesinden sonra kalıcı semptomatik poliürisi olan hastalarda, bir desmopressin denenmesi önerilir (67).

### **2.1.5. Primer Polidipsi**

AVP sekresyon ya da aktivitesinde patolojinin olmadığı bir durumdur. Bu hastalarda defektif susama mekanizması, artmış susama duyarlılığı (dipsojenik polidipsi), psikiyatrik hastalıklarla birlikte olan polidipsi açısından motivasyon sözcüğü olabilmektedir. Hastalığın başlangıcı aynı şekildedir; sıvı tüketiminin artışı, vücut sıvısında artış, serum osmolalitesinde azalma, AVP sekresyonunun baskılanması. Sonuçta kompansatuar olarak sıvı atımı artar, bir süre sonra AVP sekresyonuna yol açan osmotik eşik değeri değişir. Böylece hipofiz ve renal fonksiyonları normal olmasına rağmen hastalar DI için karakteristik bulguları oluşur. Burada unutulmaması gereken santral DI'ya yol açabilen hipotalamik bozuklukların 'dipsojenik polidipsi'ye de neden olabileceğidir. Bu nedenle hipofiz MR ile tetkik edilmeleri önerilir. Diğer önemli bir nokta da bazı ilaçların ağız kuruluğu yaratması ya da hekim tarafından su içmenin teşviki sonucu oluşan polidipsidir ki bu durumu 'alışkanlık haline gelmiş polidipsi' olarak tanımlanmaktadır (2).

#### **2.1.5.1. Psikojenik Polidipsi**

Kompulsif su içme diğer adıyla psikojenik polidipsi, susama duymaksızın sürekli veya alışkanlık haline gelen normalden fazla su içme ile karakterize psikiyatrik bir durumdur (68). Psikojenik polidipsi bazı psikiyatrik bozukluklarda özellikle de şizofrenide iyi tanımlanmıştır. Bunun dışında bipolar bozuklukta, kişilik bozukluklarında, psikotik özellikli depresyonda, alkol bağımlılarında, madde bağımlılarında, organik mental bozukluklarda ve antipsikotik kullanımı sonrasında görülebilir (69). İlk olarak 1933 yılında Hoskins ve Sleeper şizofrenili hastalarda poliüri durumunu tanımlamışlardır. Barahal ise 1938 yılında yine şizofrenili bir hastada su intoksikasyonu olgusunu belirtmiştir (70,71). Su intoksikasyonuna bağlı

nörolojik belirtiler sodyum değerlerindeki düşmelerden kaynaklıdır. Hastanın tanısı dışlama yöntemi ile konur. Tedavisine kliniğin ciddiyetine göre karar verilir. Hafif ve orta düzey olgularda su kısıtlaması ve hastanın eğitilmesi yeterliyken, ciddi olgularda tuz infüzyonu, diüretikler ve antikonvülzan ilaçlar verilmelidir (71).

#### **2.1.5.2. Dipsojenik Polidipsi**

Osmoregülatuar mekanizmanın “ayar”ının düşürülmesi sonucunda susamanın uygunsuz şekilde artışıyla ortaya çıkar. Zaman zaman nörosarkoid, tüberküloz menenjit veya multipl skleroz gibi beynin multifokal hastalıklarıyla birlikte görülür, ancak çoğunlukla idiyopatiktir. Sıvı alımı aşırı derecededir, çünkü burada susama için osmotik eşik sola doğru ayarlanmış gözükmetedir ve sıklıkla AVP salınımı için gerekenin çok altındadır. Sonuç olarak, susama anormal derecede artar ve plazma AVP düzeyi baskılanmış olduğu için tam olarak düzelemez ve plazma osmolalitesi dipsojenik uyarıyı ortadan kaldırmaya yetecek derecede düşene dek durumu telafi edecek bir su diürezi oluşur. Dolayısıyla pitüiter, gestasyonel veya nefrojenik Dİ olan hastalardan farksız olarak, dipsojenik Dİ olan hastalar da, tipik olarak, kronik susama, polidipsi ve poliüri gibi semptomlarla karşımıza çıkarlar. Sıvıdan yoksun kaldıklarında veya başka osmotik veya osmotik-olmayan uyarana maruz kaldıklarında, plazma AVP’yi normal olarak yükseltirler, ancak sonuçta idrar konsantrasyonundaki artış genellikle normalin altında kalır, çünkü kronik poliüri nedeniyle böbreğin idrarı konsantre etme kabiliyeti küntleşmiştir. Dolayısıyla, bu uyarılara karşı antidiüretik yanıtları kısmi pitüiter, kısmi gestasyonel veya kısmi nefrojenik Dİ olan hastalardan farksızdır. Psikojenik ya da iyatrojenik polidipsisi olan hastalar sıvı kısıtlamasına benzer yanıt verirler, ancak susamadan şikâyet etmezler ve genellikle aşırı sıvı alımları için başka açıklamalarda bulunurlar (57).

#### **2.1.6. Gebelikle Beraber Diabetes İnspidus**

Yılda yüz bin gebeliğin yaklaşık 4’ünde ortaya çıkmaktadır (72). Plasental enzim olan “sistein aminopeptidaz” ADH’ı yıkıma uğratar. Ayrıca gebede glomeruler filtrasyon hızının artmış olması vazopressin atılımını artırır. Bu faktörler altta yatan hafif bir ADH eksikliğinin gebelikte ortaya çıkmasına sebep olur.

Gestasyonel Dİ'nin doğumdan sonraki 2-3 hafta içinde spontan gerileme olmasına rağmen altta yatabilecek olası patoloji açısından ileri inceleme yapılmalıdır (2).

### **2.1.6.1. Etiyoloji**

Önceden var olan subklinik diabetes insipidus gebeliğe bağlı olarak alevlenebilir (73). Yeni başlangıçlı Dİ, şiddetli doğum sonu kanama ve sonuçta ortaya çıkan hipofiz hipoperfüzyonu (yani Sheehan sendromu) ortamında hipofiz enfarktüsünün bir sonucu olarak doğum sonrası dönemde de ortaya çıkabilir (74). Santral nedenlerin (kafa travması, hipofiz adenomu), nefrojenik nedenlerin (gen mutasyonları, lityum toksisitesi) sonucu olabilir veya geçici olarak gebeliğe özgü değişikliklerle (gestasyonel Dİ olarak da bilinir) ilişkili olabilir (75).

### **2.1.6.2. Klinik**

Dİ'nin tipik sunum özellikleri polidipsi ve poliüridir; bu semptomları normal gebelik semptomlarından ayırt etmek zor olabilir (75). Özellikle üçüncü trimesterde yoğun polidipsi ve poliüri olan hastalarda santral, nefrojenik veya geçici Dİ olasılığı düşünülmelidir. Dİ hastaları genellikle hamile hastalarda normal olarak görülenlerden çok daha fazla susuzluk ve artmış idrar çıkışı bildirir. Suyu erişim kısıtlanmadıkça hipernatremi oluşmaz. Sezaryen geçiren veya başka şekilde suyu kısıtlanan Dİ'li gebe hastalarda (örneğin; su içemeyecek kadar hasta veya hiperemezisli hastalar), şiddetli hipernatremi meydana gelebilir. Özellikle suya erişim sınırlıysa, poliüri ve polidipsi bildiren herhangi bir hastada serum sodyumu ölçülür. Serum sodyum > 140 mEq / L ise, Dİ için tanısal bir çalışma yapılmalıdır (75).

### **Tanı**

Poliüri ve polidipsi, artmış serum sodyum (> 140 mEq / L) ve uygun olmayan şekilde dilüe idrar (idrara ozmolalitesi <300 mOsm / kg) olan gebelerde Dİ (herhangi bir neden) düşünülmelidir (74). Su kısıtlama testi yapılmalıdır.

### 2.1.6.3. Tedavi

Hipernatremi tedavisi, gebelikte hipernatremi etyolojiye bakılmaksızın, serbest su idame edilerek düzeltilmelidir. Bu, oral veya intravenöz olarak yapılabilir. Hipernatremi akut ise, özellikle bebeklerde bildirilen kronik hipernatremi tedavisinin bir komplikasyonu olan serebral ödem korkusu olmadan serum sodyum konsantrasyonu hızla düzeltilebilir.

Gebelikte geçici Dİ veya SDİ'ye bağlı poliüri, vazopressinaz tarafından degradasyona dirençli bir vazopressin analogu olan desmopressin (DDAVP) ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir (73,76).

Susuz kalmayan ve suya erişimi olan hastalar için makul bir başlangıç dozu, yatmadan önce veya günde iki kez intranazal olarak 10 mcg veya oral yolla 0.05 mg desmopressindir. Doz, gebeliğin hafif fizyolojik hiponatremisini hedefleyen poliüri ile 133 ile 140 mEq / L arasında serum sodyumu hedeflenerek titre edilmelidir (75,77). Gebe olmayan SDİ hastaların tedavisinde kullanılanlara eşit veya biraz daha yüksek dozlar tipik olarak gereklidir (75). Doz ve doz aralığı, dozlar arasında hafif poliüriye izin verecek ve böylece şiddetli hiponatremiden kaçınacak şekilde ayarlanır. Hamilelik sırasında desmopressin kullanımından kaynaklanan hiçbir ters maternal veya fetal etki bildirilmemiştir, ancak deneme verileri eksiktir (78). DDAVP, oksitosine benzer bir yapıya sahip olmasına rağmen, intranazal DDAVP kullanımı, doğum indüksiyonu ile ilişkilendirilmemiştir (75).

NDİ'li gebe hastalarda poliüri tedavisi zor olabilir. Hamile olmayan hastalardaki tedavi stratejileri arasında tiyazid diüretikleri ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar bulunur, ancak bu ajanlardan genellikle gebelikte kaçınılmaktadır. Benzer şekilde, düşük proteinli, düşük sodyumlu bir diyet poliüriyi azaltabilir, ancak gebelikte güvenliği araştırılmamıştır. Hastalar, hipernatremiden kaçınmak için suya sürekli erişim ile su içmeye teşvik edilmelidir.

## **2.2. İnsülin Direnci**

Dolaşımda insülin varlığına rağmen etkisini gösterememesine insülin direnci (İD) denir. Dokuların insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ve glukoneogenezin artması şeklinde ortaya çıkan metabolik bozukluk insülin direncinin temelini oluşturur. İnsülin direnci yağ ve protein metabolizması, kas-iskelet sistemi, adipoz doku, bağışıklık sistemi ve santral sinir sistemi gibi çoğu sistemi etkileyebilir. Puberte ve gebelik hallerinde geçici/fizyolojik İD bulunmakla birlikte insülin direnci çeşitli patolojik hallerde karşımıza çıkabilmektedir (79).

İD'nin obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile olan birlikteliği değerlendirildiğinde önemi anlaşılmaktadır. Sağlıklı insanlarda % 25, bozulmuş glukoz toleransında yaklaşık % 60 ve tip 2 diabetes mellitus (DM) olan hastalarda % 60-75 gibi bir oranında İD görülebilir (80).

### **2.2.1. Etyoloji**

#### **2.2.1.1. Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci**

İnsülin oluşum genindeki mutasyonlar ile defektif insülin molekülleri oluşur veya proinsülin-insülin gelişimi tam olmaz ve anormal beta hücre ürünleri oluşur. Vücutta bulunan glukagon, büyüme hormonu, kortizol, katekolamin gibi hormonlar ve yağ asitleri, anti insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları insülinin aktivitesini antagonize ederler. İskelet kası kan akımı ve kapiler endotel hücrelerindeki bozukluklar da prereseptör düzeyde İD' ye sebep olur (81).

#### **2.2.1.2. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci**

Reseptör afinitesini bozan mutasyonlar ya da reseptör sayısında azalma neticesinde gelişir (82).

#### **2.2.1.3. Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci**

İD oluşmasındaki en önemli mekanizma olduğu düşünülmektedir (81). İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal

iletimindeki anormallikler, glukoz transportunda ve fosforilasyonunda azalma gibi defektlere bağlı oluşabilir (83).

### **2.2.2. Ölçüm Yöntemleri**

İnsülin direnci, doğrudan ve dolaylı yöntemler ile ölçülebilir. Bunun yanında bazı formüller kullanılarak hesaplanan indeksler ile de ölçülmektedir. Hangi ölçüm metodunun kullanılacağını belirlemede amacın ne olacağı (epidemiyolojik araştırmalar, ilaç etkinliği, patofizyolojiye yönelik araştırmalar vb), maliyet ve personel/ekipman şartları gibi faktörler de önem arz etmektedir (79).

#### **2.2.2.1. Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği**

İnsülin direncini tespit etmek için altın standart olan testtir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam oluşturmak ve bu ortamda glikoz düzeyini normal aralıkta tutmak için verilen glikozun tüketilme hızını tespit etmektir. 10-12 saatlik aç kalma sonrasında teste başlanılır. Hasta insülin kullanıyorsa eğer 24 saat öncesinden orta-uzun etkili insülinleri kesilir. İnsülin infüzyonu ile glikoz düzeyinin sağlıklı aralıkta tutulması sağlanır. Testten 2 saat sonra insülin infüzyonu stoplanır. Girişimsel ve zor bir işlemdir. Özel donanım ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerekir. Bu yüzden rutinden ziyade araştırma amacıyla kullanılan çok değerli testlerden biridir (84).

#### **2.2.2.2. Açlık insülin düzeyi ile insülin direnci tahmini**

Açlık insülin düzeyi de insülin direncini gösterebilir. Normal glikoz toleranslı bireylerde, açken bakılan insülin düzeyi 13 mikroU/ml olanların %74'ünde,  $\geq 18$  mikroU/ml olanların da hepsinde, insülin direnci tespit edilmiştir. Açken normal insülin düzeyi 2-10 mikroU/ml arasındadır (85).

### **2.2.2.3. Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'de 1. saat insülin düzeyi ile insülin direnci tahmini**

Sağlıklı bireylerde, OGTT 1. Saatten sonra insülin düzeyi 150 mU/ml'nin altına iner. İnsülin direncinin başlangıcında glikoz alımı sonrasında normale göre daha fazla insülin salınımı olur. OGTT'de 1. saat insülin düzeyi >150mU/ml ise bu insülin direncinin varlığını gösterir. İnsülin dirençli hastanın ileri ki zamanlarda artmış olan insülin yanıtı azalabilir (86).

### **2.2.2.4. HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) metodu**

Öglisemik insülin klemp testi pahalı ve zahmetli bir testtir. Bundan dolayı pratikte en sık kullanılan insülin direnci ölçüm testi HOMA formülüdür.  $HOMA = \frac{\text{Açlık insülini (mikroU/ml)} \times \text{Açlık plazma glikozu (mg/dl)}}{405}$  açlık glukoz ve insülin değerleri formülde yerleştirilerek HOMA ölçülür. HOMA değeri normal bireylerde 2,7'den küçük olması gerekmektedir. 2,7 ve üzerinde olan HOMA değeri ise insülin direnci mevcudiyetini gösterir (87-88).

### **2.2.2.5. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA)**

Glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren testlerden biridir. 5mg/ ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlanarak 0, 50, 55 ve 60. dakikalarda alınan örneklerde glikoz, insülin ile C-peptid düzeyi ölçülür ve ortalamalarından  $\beta$  hücre fonksiyonu ve İD değerlendirmesi yapılır (89).

### **2.2.2.6. Minimal Model İle Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)**

İnsülin ve glukoz değerleri ile insülin duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 08.00 de 10 saatlik açlık sonrasında başlatılarak kan örnekleri alınır. Sonra 0.5gr/kg iv glukoz verilir. Sonrasında tekrar kan örneği alınır. Daha az invaziv

oluşu, yapılması için karmaşık işlemler gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (89).

### 2.2.3. Tedavi

En uygun tedavi yöntemi yaşam şekli değişikliği yapılarak sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve kilo kaybının sağlanmasıdır (90). Sağlıklı yaşam için hasta eğitimi önemlidir. İzole kalori kısıtlanması ile kilo kaybı sağlanmasa bile kısa bir süre sonra insülin duyarlılığı artacaktır. Obezite tedavisi için gerçekçi hedef ideal vücut ağırlığı değil, mevcut vücut ağırlığının %10'unun altı ay süresinde kaybidir. Hem günlük kalori alımının hem de yağ oranının kısıtlandığı bir diyet, metabolizmayı olumlu etkileyerek kilo kontrolünü sağlayabilir. Hedeflenen kiloya ulaşmayı kolaylaştıracak ve bu kilonun korunmasında düzenli fiziksel aktivite faydalı olacaktır. Diyetteki yağ oranı artırıp kalori azaltıldığında, insülin direncinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (91). İntravenöz glikoz tolerans testi ile insülin duyarlılığını ölçen ve 1625 vakayı kapsayan bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada diyetle alınan yağ yüzdesi ile insülin duyarlılığı arasında ters ilişki tespit edilmiştir“ (92). Egzersiz insülin direncinin kırılmasında önemli bir faktördür. Thorell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, egzersizin, GLUT-4 reseptörlerinin plazma membranına taşınması aracılığıyla, iskelet kasında glikoz geçişini arttırdığı gösterilmiştir (93). IRAS çalışması da, egzersizin insülin aktivitesi üstündeki olumlu etkilerini onaylanmıştır (92). Tip 2 DM hastalarında insülin sensitivitesini arttırıcı ilaç olarak tiazolidinedionların ve biguanidlerin kullanımı da diyet ve egzersizin yeterli olmadığı hastalar için iyi bir alternatiftir (94).

### 3. MATERYAL METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda son on yıl içinde Diabetes İnsipidus tanısı ile izlenen hastalardan hastane kayıtlarına ulaşılabilen 33 hasta ve 33 kontrol grubuna ait veriler çalışmaya alınarak değerlendirildi. Hastalara ait verilere ulaşabilmek için elektronik dosya kayıtları tarandı. Hastaların dosya kayıtları aşağıdaki özellikler açısından incelendi:

- 1-Hasta yaşı,
- 2-Cinsiyeti,
- 3-Boy,
- 4-Kilo,
- 5-HbA1c,
- 6-İnsülin direnci(HOMA-IR yöntemiyle ölçüldü),
- 7-Sodyum dahil biyokimya parametreleri,
- 8-Kan osmolaritesi,
- 9-Hematokrit,
- 10-İdrar dansite,
- 11-Kan lipit profili,
- 12-Bioempedans yöntemiyle bakılan vücut su ve yağ durumu

Çalışma, Dicle Üniversitesi Etik Kurulu'ndan **27.05.2021** tarih ve **2021-288** sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı.

#### 3.1. İstatiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel analizinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile bakıldı. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik testler, göstermeyenler için parametrik olmayan testlerle analiz yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için chi-square testi kullanıldı. Çalışmada kullanılan demografik özellikler için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılım özelliği

göstermeyen bir dağılımda iki bağımsız grup ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla Mann Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan 2 grubun ortalamaları arasındaki herhangi bir farkın anlamlı olup olmadığını göstermek amacıyla Student-t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) ilgili testlerle birlikte gösterildi ( $p \leq 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı,  $p < 0.001$  değerleri istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ve  $p > 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi).

#### 4. BULGULAR

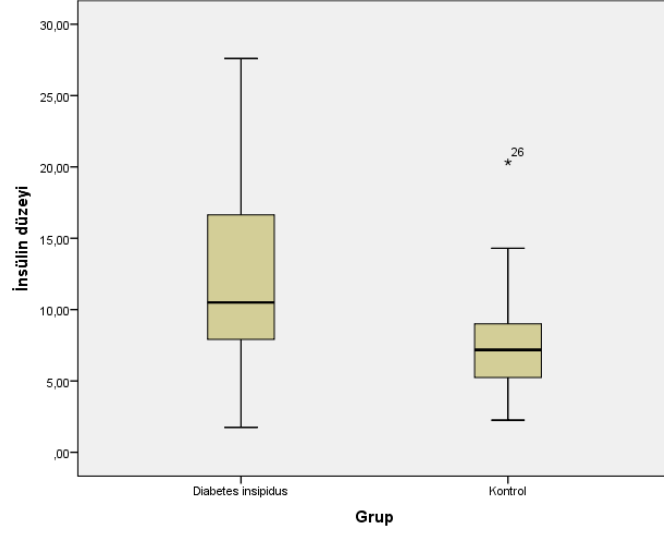
Bu çalışmaya toplam 33 Dİ ve 33 kontrol grubu alındı. Dİ grubunun yaş ortalama değeri  $38.9 \pm 12.8$  iken kontrol grubunun yaş ortalama değeri  $40.9 \pm 12.6$  yılı. Dİ ve kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Benzer şekilde Dİ ve kontrol grubunun cinsiyetleri arasında da istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi (%69.7'ye karşı %69.7,  $p = 0.599$ ). Dİ ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Dİ ve kontrol grubunun HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ( $p = 0.011$ ). Dİ ve kontrol grubunun insülin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ( $p = 0.001$ ). Dİ ve kontrol grubunun glukoz düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Dİ ve kontrol grubunun kan sodyum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ( $p = 0.022$ ). Dİ ve kontrol grubunun kan potasyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Dİ ve kontrol grubunun kan üre düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Dİ ve kontrol grubunun kan kreatin düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Dİ ve kontrol grubunun kan osmolarite düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Dİ ve kontrol grubunun hematokrit düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Dİ ve kontrol grubunun idrar dansite düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ( $p = 0.006$ ). Dİ ve kontrol grubunun kan lipid düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Dİ ve kontrol grubunun total vücut su düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlendi

(p=0.045). Dİ ve kontrol grubunun insülin direnci arasında anlamlı farklılık izlendi (p <0.001). (Tablo-6).

**Tablo 6. Diabetes insipidus ve kontrol grubunun temel klinik ve biyokimyasal özellikleri**

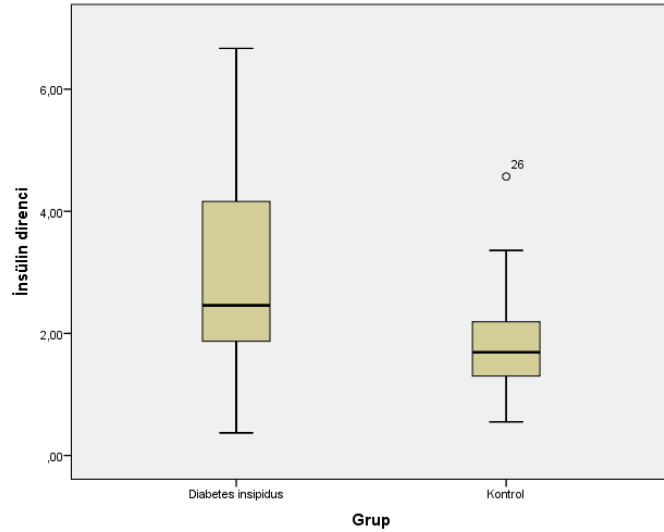
Değişken	Hasta (n=33)	Kontrol (n=33)	p değeri
Glukoz (mg/dl)	94.7±12.2	93.4±9.29	p>0.05
İnsülin (mikroU/ml)	12.6±6.57	7.73±3,73	p=0.001
HOMA-IR	2.94±1.50	1.78±0.87	p<0.001
HbA1c (%)	5.60±0.55	5.24±0.41	p=0.011
Yaş (yıl)	38.9±12.8	40.9±12.6	p>0.05
Cinsiyet (Kadın)	23 (%69.7)	23 (%69.7)	p>0.05
Boy (cm)	161±8.68	162±7.38	p>0.05
Kilo (kg)	69.8±14.6	73.1±10.5	p>0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.7±5.64	27.6±4.18	p>0.05
TBW ( kg )	36.7±8.17	36.5±5.77	p>0.05
TBW ( % )	47.5±10.7	50.0±6.77	p=0.045
Sodyum (mmol / L)	140±3.51	138±2.55	p=0.022
Potasyum (mmol / L)	4.38±0.37	4.43±0.26	p>0.05
Üre (mg/dl)	28.7±20.2	26.8±5.64	p>0.05
Kreatin (mg/dl)	0.80±0.29	0.71±0.15	p>0.05
Kan (osmolarite)	291±8.48	287±5.34	p>0.05
HCT (%)	40.5±4.46	41.8±5.23	p>0.05
TİT ( dansite )	1010±7.05	1014±4.85	p=0.006
LDL (mg/dl)	126±35.5	123±32.3	p>0.05
HDL (mg/dl)	47.7±10.9	52.7±10.9	p>0.05
Non-HDL (mg/dl)	156±39.7	151±39.7	p>0.05
TG (mg/dl)	144±63.5	139±88.7	p>0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	204±41.8	203±41.9	p>0.05

Dİ grubunun insülin düzeyi ortanca değeri 10.5 (7.71-17.0) iken kontrol grubunun insülin düzeyi ortanca değeri 7.18 (5.12-9.26). Dİ ve kontrol grubunun insülin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p<0.001$ ). (Şekil-2).



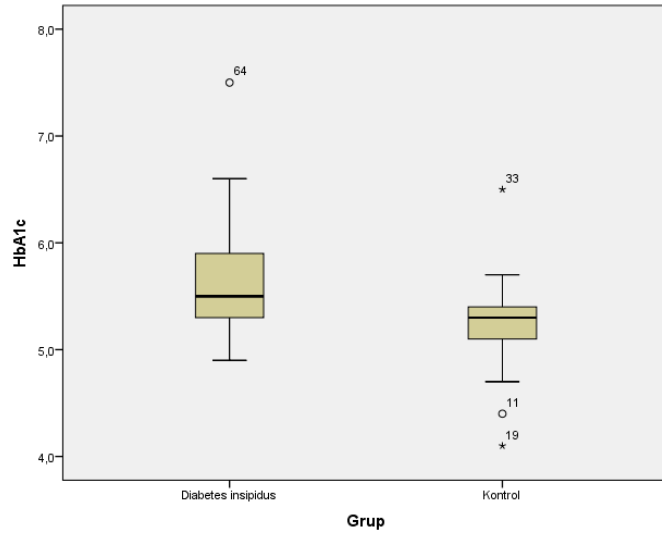
**Şekil 2. Dİ ve kontrol grupları arasında insülin düzeyleri**

Dİ grubunun insülin direnci düzeyi ortanca değeri 2.46 (1.79-4.18) iken kontrol grubunun insülin düzeyi ortanca değeri 1.69 (1.20-2.21) dir. Dİ ve kontrol grubunun insülin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p<0.001$ )(Şekil-3).



**Şekil 3. Dİ ve kontrol grupları arasında insülin direnci(HOMA-IR) düzeyleri**

Dİ grubunun HbA1c ortanca değeri 5.5 (5.25-5.90) iken kontrol grubunun HbA1c ortanca değeri 5.30 (5.05-5.45) dir. Dİ ve kontrol grubunun HbA1c arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p<0.05$ ). (Şekil-4).



**Şekil 4. Dİ ve kontrol grupları arasında HbA1c düzeyleri**

Sadece Dİ olan hastalar için erkek ve kadın cinsiyetler arasında, yaş, antropometrik ve biyokimyasal ölçümler arasında fark olup olmadığı analiz edildi. Erkek ve kadın grubunun yaşları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun boyları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.002$ ). Erkek ve kadın grubunun kiloları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun insülin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p >0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun glukoz değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun sodyum değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun potasyum değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun üre değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun kreatin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.006$ ). Erkek ve kadın grubunun kan osmolarite değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun hematokrit değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.048$ ). Erkek ve kadın grubunun idrar dansite değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.006$ ). Erkek ve kadın grubunun LDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun HDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.037$ ). Erkek ve kadın grubunun non-HDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir

farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun TG değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun total kolesterol değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun total vücut su yüzdesi değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.004$ ). Erkek ve kadın grubunun insülin direnci değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Erkek ve kadın grubunun vücut kitle indeksi değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.031$ ) (Tablo-7).

**Tablo 7. Diabetes insipidus grubunun cinsiyete göre temel klinik ve biyokimyasal özellikleri**

Değişken	Erkek (n=10)	Kadın (n=23)	p değeri
Glukoz ( mg/dl)	92.0±10.6	96.0±12.9	$p>0.05$
İnsülin (mikroU/ml)	15.0±8.55	11.6±5.41	$p>0.05$
HOMA-IR	3.35±1.77	2.76±1.38	$p>0.05$
HbA1c (%)	5.54±0.34	5.63±0.63	$p>0.05$
Yaş (yıl)	34.6±12.7	40.8±12.6	$p>0.05$
Boy (cm)	165±10.1	159±7.34	$p=0.002$
Kilo (kg)	67.6±17.8	70.7±13.3	$p>0.05$
Sodyum (mmol/ L)	138±4.12	140±3.11	$p>0.05$
Potasyum (mmol/ L)	4.43±0.22	4.36±0.42	$p>0.05$
Üre (mg/dl)	26.1±7.24	29.9±23.8	$p>0.05$
Kreatin (mg/dl)	0.92±0.23	0.75±0.30	$p=0.006$
Kan(osmolarite)	287±8.35	292±8.26	$p>0.05$
HCT (%)	42.0±4.56	39.9±4.36	0.048
TİT ( dansite )	1014±5.58	1008±6.81	$p=0.006$
LDL (mg/dl)	135±32.2	122±36.9	$p>0.05$
HDL (mg/dl)	40.9±7.27	50.7±11.0	$p=0.037$
Non-HDL (mg/dl)	166±38.5	152±40.3	$p>0.05$
TG (mg/dl)	151±84.8	142±53.8	$p>0.05$
Total Kolesterol (mg/dl)	207±38.3	203±44.0	$p>0.05$
TBW ( kg )	42.6±8.20	34.2±6.97	$p=0.008$
TBW ( % )	54.5±12.1	44.5±8.59	$p=0.004$
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.1±4.96	27.9±5.63	$p=0.031$

HbA1c ile grup (Dİ ve kontrol ) arasındaki ilişki belirlemek için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Çoklu doğrusal regresyon modeline gruba ilaveten yaş, cinsiyet ve VKİ de alındı. Dİ varlığı HbA1c düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir şekilde ilişkili idi (regresyon katsayısı – 0.373, standart hata 0.116, p değeri 0.002 ). Ayrıca yaş ile HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptanırken cinsiyet ve VKİ ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki saptanmadı. (Tablo-8)

**Tablo 8. HbA1c ile ilişkili faktörlerin tespiti için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçları**

Değişken	Regresyon katsayısı	Standart hata	p değeri
Grup (Diabetes İnsipidus)	-0.373	0.116	0.002
Yaş (yıl)	0.015	0.005	0.005
Cinsiyet (erkek cinsiyet)	-0.099	0.137	0.471
VKİ (kg/m2)	-0.013	0.014	0.330

İnsülin direnci ile grup (Dİ ve kontrol ) arasındaki ilişki belirlemek için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Çoklu doğrusal regresyon modeline gruba ilaveten yaş cinsiyet ve VKİ de alındı. Dİ varlığı insülin direnci düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir şekilde ilişkili idi (regresyon katsayısı – 1.250, standart hata 0.294, p değeri <0.001 ). Ayrıca yaş, cinsiyet ve VKİ ile insülin direnci düzeyi arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki saptanmadı.(Tablo-9)

**Tablo 9. İnsülin direnci ile ilişkili faktörlerin tespiti için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçları**

Değişken	Regresyon katsayısı	Standart hata	p değeri
Grup (Diyabetes insipidus)	-1.250	0.294	<0.001
Yaş (yıl)	0.017	0.013	0.196
Cinsiyet (erkek cinsiyet)	-0.375	0.346	0.282
VKİ (kg/m2)	0.063	0.034	0.071

Sadece Dİ olan hastalar için steroid kullanan ve kullanmayanlar yaş, antropometrik ve biyokimyasal ölçümler arasında fark olup olmadığı analiz edildi. Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun insülin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun glukoz düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.03$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun sodyum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun potasyum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun üre düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun kreatin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun hematokrit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun idrar dansite düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun LDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun HDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun non-HDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.012$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun TG düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0.004$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun TBW düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun insülin direnci düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan ve kullanmayan hasta grubun vücut yağ oranları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). (Tablo-10)

**Tablo 10. Steroid kullanan hasta grubu ile kullanmayan hasta grubun karşılaştırılması**

<b>Değişken</b>	<b>Steroid Kullanan Hasta Grubu (n=10)</b>	<b>Steroid Kullanmayan Hasta grubu(n=23)</b>	<b>p değeri</b>
HbA1c (%)	5.39 ±0.52	5.69±0.55	p>0.05
İnsülin (mikroU/ml)	15.8 ±8.17	11.3±5.38	p>0.05
Glukoz (mg/dl)	87.1 ±8.33	98.1±12.3	p=0.03
HOMA-IR	3.37±1.71	2.76±1.41	p>0.05
Sodyum (mmol/ L)	140±4.40	140±3.16	p>0.05
Potasyum (mmol/ L)	4.38±0.31	4.38±0.39	p>0.05
Üre (mg/dl)	24.8±10.5	30.5±23.1	p>0.05
Kreatin (mg/dl)	0.76±0.22	0.82±0.32	p>0.05
Kan(osmolarite)	290±9.63	291±8.15	p>0.05
HCT (%)	40.5±3.51	40.6±4.88	p>0.05
TİT ( dansite )	1010±8.89	1009±6.30	p>0.05
LDL (mg/dl)	149±20.6	116±36.2	p=0.05
HDL (mg/dl)	50.2±14.9	46.6±8.84	p>0.05
Non-HDL (mg/dl)	181±23.2	146±40.8	p=0.012
TG (mg/dl)	157±70.4	139±61.1	p>0.05
TotalKolesterol(mg/dl)	232±23.3	192±42.4	p=0.004
TBW ( kg )	37.4±8.29	36.4±8.33	p>0.05
TBW ( % )	46.2±6.22	48.1±12.2	p>0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.1±5.16	26.6±5.94	p>0.05
FAT( % )	29.7±11.0	29.1±12.4	p>0.05
FAT( kg )	22.9±8.15	22.4±12.0	p>0.05

Dİ tanılı olup steroid kullanmayanlar ile kontrol grubu antropometrik ve biyokimyasal ölçümler arasında fark olup olmadığı analiz edildi. Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi (p=0.002). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun insülin

düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.005$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun glukoz düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun sodyum düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.043$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun potasyum düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun üre düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun kreatin düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun kan osmolarite düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun hematokrit düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun idrar dansite düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.003$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun LDL düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun HDL düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.026$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun non-HDL düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun TG düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun total kolesterol düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun TBW düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun insülin direnci düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.003$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun VKİ düzeyleleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanmayan hasta ve kontrol grubun vücut yağ oranları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). (Tablo-11)

**Tablo 11. Steroid kullanmayan hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması**

<b>Değişken</b>	<b>Steroid Kullanmayan Hasta Grubu (n=23)</b>	<b>Kontrol grubu (n=33)</b>	<b>p değeri</b>
HbA1c (%)	5.69±0.55	5.24±0.41	p=0.002
İnsülin (mikroU/ml)	11.3±5.38	7.73±3.73	p=0.005
Glukoz (mg/dl)	98.1±12.3	93.4±9.29	p>0.05
HOMA-IR	2.76±1.41	1.78±0.87	p=0.003
Sodyum (mmol/ L)	140±3.16	138±2.55	p=0.043
Potasyum (mmol/ L)	4.38±0.39	4.43±0.26	p>0.05
Üre (mg/dl)	30.5±23.1	26.8±5.64	p>0.05
Kreatin (mg/dl)	0.82±0.32	0.71±0.15	p>0.05
Kan(osmolarite)	291±8.15	287±5.34	p>0.05
HCT (%)	40.6±4.88	41.8±5.23	p>0.05
TİT ( dansite )	1009±6.30	1014±4.85	p=0.003
LDL (mg/dl)	116±36.2	123±32.3	p>0.05
HDL (mg/dl)	46.6±8.84	52.7±10.9	p=0.026
Non-HDL (mg/dl)	146±40.8	151±39.7	p>0.05
TG (mg/dl)	139±61.1	139±88.7	p>0.05
TotalKolesterol(mg/dl)	192±42.4	203±41.9	p>0.05
TBW ( kg )	36.4±8.33	36.5±5.77	p>0.05
TBW ( % )	48.1±12.2	50.0±6.77	p>0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.6±5.94	27.6±4.18	p>0.05
FAT( % )	29.1±12.4	31.2±10.3	p>0.05
FAT( kg )	22.4±12.0	23.1±9.84	p>0.05

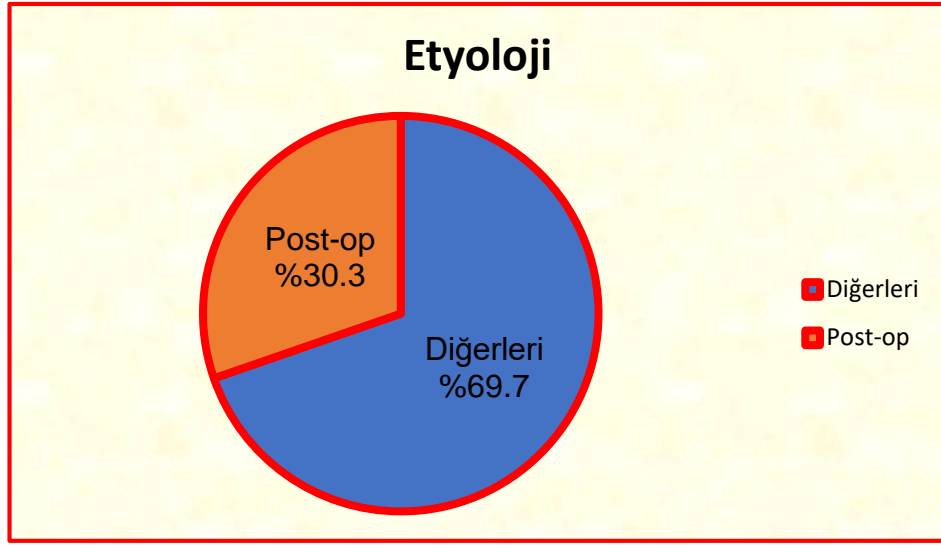
Dİ tanılı olup steroid kullananlar ile kontrol grubu antropometrik ve biyokimyasal ölçümler arasında fark olup olmadığı analiz edildi. Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık

izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun insülin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.002$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun glukoz düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.033$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun sodyum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun potasyum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun üre düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun kreatin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun kan osmolarite düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun hematokrit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun idrar dansite düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun LDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.017$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun HDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun non-HDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0.022$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun TG düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.046$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun TBW düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun insülin direnci düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ( $p=0.005$ ). Steroid kullanan hasta ve kontrol grubun vücut yağ oran düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). (Tablo-12)

**Tablo 12. Steroid kullanan hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması**

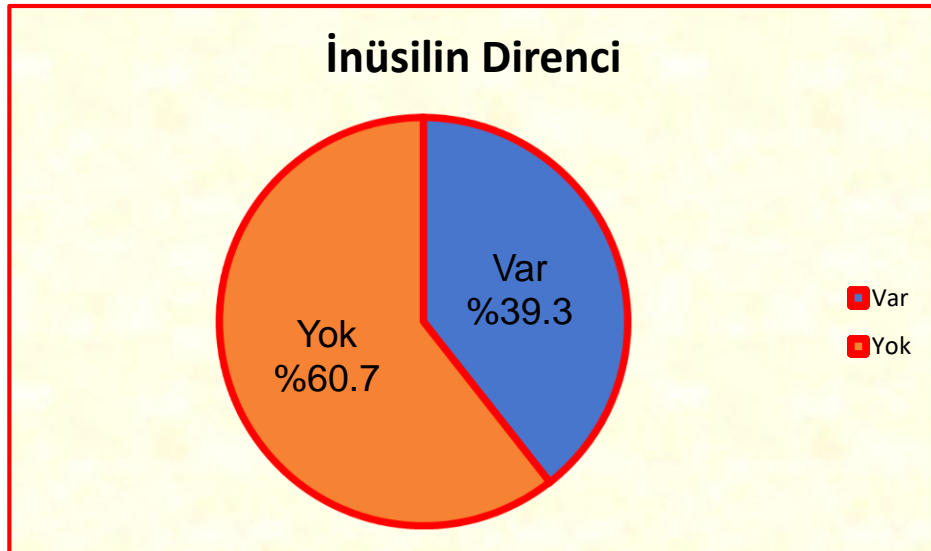
<b>Değişken</b>	<b>Steroid Kullanan Hasta Grubu (n=10)</b>	<b>Kontrol grubu (n=33)</b>	<b>p değeri</b>
HbA1c (%)	5.39 ±0.52	5.24±0.41	p>0.05
İnsülin (mikroU/ml)	15.8 ±8.17	7.73±3.73	p=0.002
Glukoz (mg/dl)	87.1 ±8.33	93.4±9.29	p=0.033
HOMA-IR	3.37±1.71	1.78±0.87	p=0.005
Sodyum (mmol/ L)	140±4.40	138±2.55	p>0.05
Potasyum (mmol/ L)	4.38±0.31	4.43±0.26	p>0.05
Üre (mg/dl)	24.8±10.5	26.8±5.64	p>0.05
Kreatin (mg/dl)	0.76±0.22	0.71±0.15	p>0.05
Kan (osmolarite)	290±9.63	287±5.34	p>0.05
HCT (%)	40.5±3.51	41.8±5.23	p>0.05
TİT ( dansite )	1010±8.89	1014±4.85	p>0.05
LDL (mg/dl)	149±20.6	123±32.3	p=0.017
HDL (mg/dl)	50.2±14.9	52.7±10.9	p>0.05
NonHDL (mg/dl)	181±23.2	151±39.7	p=0.022
TG (mg/dl)	157±70.4	139±88.7	p>0.05
TotalKolesterol(mg/dl)	232±23.3	203±41.9	p=0.046
TBW ( kg )	37.4±8.29	36.5±5.77	p>0.05
TBW ( % )	46.2±6.22	50.0±6.77	p>0.05
VKİ (kg/m2)	27.1±5.16	27.6±4.18	p>0.05
FAT( % )	29.7±11.0	31.2±10.3	p>0.05
FAT( kg )	22.9±8.15	23.1±9.84	p>0.05

Retrospektif vaka kontrol çalışmamızda hastaların 10'u( % 30,3) postoperatif gelişen santral Dİ idi. Nefrojenik Dİ tanımlı hasta tespit edilemedi. (Şekil-5)



**Şekil 5. Diabetes İnsipidus tanılı hastalarda etyoloji değerlendirilmesi**

Retrospektif vaka kontrol çalışmamızda Dİ grubunda HOMA-IR yöntemiyle ölçülen insülin direncine göre hastaların 13’de (% 39.3) insülin direnci varlığı tespit edildi.(Şekil-6)



**Şekil 6. Diabetes İnsipidus tanılı hastalarda insülin direnci(HOMA-IR) varlığı**

## 5. TARTIŞMA

Dİ, ADH eksikliği yıkımı veya hormon direnci sonucu poliüri ve polidipsi ile seyreden bir hastalık olup, çeşitli kalıtsal veya edinsel hastalıklar nedeniyle oluşur. Nadir görülen hastalıktır. Dİ nadir bir hastalık olması nedeniyle sonuçları etkili bir şekilde incelemek için büyük bir erişkin kohort oluşturmak zordur.

Dİ hastaları ve onların tanı ve yönetimi hakkında genel bilgilere daha fazla katkıda bulunmak için kliniğimizde Dİ tanısı ile takip edilen hastaların özelliklerini inceledik. Olguların izlem sırasında klinik, hormonal ve antropometrik olarak değerlendirdik.

Çalışmamıza 23'ü kadın (% 69,6) ve 10'u erkek (% 30,4) olmak üzere toplam 33 Dİ olgusu alındı. Çocukluk yaş grubunda yapılan SDİ ile ilgili çalışmalarda erkek/kız oranının erkekler lehine olduğu görülmektedir. Liu W. ve ark. nın 79 olguyu içeren çalışmasında erkek/kız oranının 53/26 olduğu belirtilmiştir (95). Hunter J. ve ark. ise 34 SDİ olgusunun 21'inin erkek olduğunu bildirmişlerdir (96). Ancak bizim araştırmamızda erkek/kadın oranı 10/23 ile benzer değildir. Kadın cinsiyetinde neden daha fazla görüldüğü konusunda herhangi bir bilgi söz konusu değildir. Etyolojik nedenlere özgü cinsiyet farklılığı bir sebep olabilir.

Çalışmamızda hastaların üçte biri postoperatif gelişen santral Dİ idi. Schreckinger M. Ve ark. çalışmasında bu oran %1 ile %67 arasında geniş bir aralıkta belirtilmiştir. Bu geniş aralık, muhtemelen, Dİ'nin tanımında literatürdeki tutarsızlıkları yansıtmaktadır (9).

İnsülin direnci (İD) dolaşımında insülin bulunmasına rağmen biyolojik etkilerini gösterememesi olarak tanımlanır. İnsülinin pek çok biyolojik etkileri arasında (büyüme-gelişme, lipid ve protein metabolizması vb.) özellikle dokuların insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ve karaciğer glukoz yapımının artması şeklinde ortaya çıkan metabolik bozukluk insülin direncinin temelini oluşturur. İnsülin direncinin birçok hesaplama yöntemi mevcuttur. Bu çalışmamızda HOMA-IR yöntemi kullanıldı.

Retrospektif vaka kontrol çalışmamızda Dİ grubunun HOMA-IR düzeyi ortalama değeri  $2.94 \pm 1.50$  iken kontrol grubunun HOMA-IR düzeyi ortalama değeri  $1.78 \pm 0.87$  dir. Bu durum literatürde belirtilmemiş olup istatistiki olarak anlamlı

kabul edildi. Fazla su tüketiminin kilo kaybını azaltacağı var sayılmaktadır. Bu durumun beklentisi su tüketimi aşırı miktarda olan diabetes insipidus olgularının insülin direncinin düşük olmasıdır. Ancak bizim çalışmamızda diabetes insipiduslu hastaların insülin direnci daha yüksek bulunmuştur. Bu daha önceki bilgilerimizle çelişiyor gibi görünmektedir. Bu durumun altında yatan muhtemel nedenin Dİ tanılı hastaların tedavide kullandığı desmopressin preparatları olduğu düşünülmüştür. AVP nin V2 reseptör analogu olan Desmopressinin farklı reseptörler veya etkileşimlerle bu duruma neden olabilir. Bizim çalışma grubuna dahil ettiğimiz tüm hastalar desmopressin kullanmaktaydılar. Gelecekte yapılacak çalışmalarda ilk tanı anında hastaların insülin direnci durumu belirlenip desmopressin kullanıldıktan sonraki insülin direncini tekrar değerlendirmek desmopressinin etkisini açıkça ortaya koyma fırsatı verebilir. Bu konuda ileri araştırma yapılması önerilir.

Retrospektif vaka kontrol çalışmamızda Dİ grubunda HOMA-IR yöntemiyle ölçülen insülin direncine göre hastaların 13'de (% 39.3) insülin direnci varlığı tespit edildi. Hollenbeck C. Ve ark yaptığı çalışmada sağlıklı popülasyonda bu oranın %25 olduğunu belirtmiştir (80). Steroid kullanımının insülin direncine etkisi olup olmadığı araştırıldı. Hasta grubunda steroid kullanan ve kullanmayanlar karşılaştırıldı anlamlı sonuç elde edilmedi. Bu durum insülin direnci mevcudiyetinin steroid hormon replasmanından kaynaklanmadığı anlamına gelebilir. Vücut kitle indeksinin insülin direncine etkisi olup olmadığı araştırıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldı anlamlı sonuç elde edilmedi.

HbA1c, ortalama kan şekerini tahmin etmek için en yaygın kullanılan klinik testtir. Diyabeti teşhis etmek ve tedavinin etkinliğini izlemek için kullanılır. HbA1c seviyeleri, 2-3 aylık ortalama kan şekeri konsantrasyonlarını temsil eder. HbA1c analizinin doğruluğu, hemoglobinopati veya böbrek yetmezliğinin varlığından ve ayrıca laboratuvar hatasından ve / veya bazı ilaçların kullanımından etkilenebilir [97].

Retrospektif vaka kontrol çalışmamızda Dİ grubunun HbA1c düzeyi ortalama değeri  $5.60 \pm 0.55$  iken kontrol grubunun HbA1c düzeyi ortalama değeri  $5.24 \pm 0.41$  dir. HbA1c düzeyinin yüksek olması Diabetes İnsipiduslu hastaların glisemik yükünün kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum insülin sensitivitesinin Dİ grubunda düşük olması bulgusu ile uyumludur. Daha önce

yapılan çalışmalarda Diabetes İnsipidus vakalarında insülin direnci ve glisemik durum çok incelenmediği için bu durumun daha detaylı incelenmesi uygun olabilir. Bizim Diabetes İnsipiduslu hastalarımızın üçte biri steroid tedavisi almaktaydı ve steroidlerin bilindiği gibi glisemik durumu bozucu etkileri mevcuttur bu amaçla Diabetes İnsipiduslu hastaların steroid tedavisi alan ve almayan diye ikiye ayırdığımızda bu subgrupların HbA1c düzeyleri açısından farklı olmadığını gördük.

İdrar dansitesi, idrarda erimiş partiküllerin miktarı, ağırlığı ve kıvamı ile doğru orantılıdır. Sağlam bir böbrek dansiteyi 1003-1030 arasında değiştirebilir. Dansite, Dansitometre ile ölçülür.

Retrospektif vaka kontrol çalışmamızda Dİ grubunun idrar dansite düzeyi ortalama değeri  $1010 \pm 7.05$  iken kontrol grubunun idrar dansite düzeyi ortalama değeri  $1014 \pm 4.85$  dir. İstatistiksel olarak anlamlı görülen bu farkın sebebi AVP V2 reseptör analogu olan Desmopressin tedavisinin yetersizliği olarak düşünülebilir.

Retrospektif vaka kontrol çalışmamızda Dİ grubunun bioempedans ölçüm yöntemi ile bakılan total vücut su düzeyi yüzdesi ortalama değeri  $47.5 \pm 10.7$  iken kontrol grubunun total vücut su düzeyi yüzdesi ortalama değeri  $50.0 \pm 6.77$  dir. İstatistiksel olarak anlamlı görülen bu farkın sebebi Desmopressin tedavisinin yetersizliği ve hastaların yeteri kadar su tüketiminin olmayışı olabilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Diabetes İnsipiduslu hastalar kontrol grubuna göre daha fazla insülin direnci göstermektedir.
- 2- İnsülin direncinin varlığı hastaların ağırlığı, VKİ ve steroid kullanımından bağımsızmış gibi görünmektedir.
- 3- Bu hasta grubunun Desmopressin kullanımı insülin direncini tetikleyen bir etmen olabilir.
- 4- Bu hasta grubunda insülin direnci varlığını farklı yönlerden inceleyen prospektif çalışmalar ile ortaya konulması konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2016; 30:205-218.
2. TEMD, Hipofizer Hastalıklar Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2020.15. baskı. Ankara: Miki Matbaacılık San ve Tic. Ltd. Şti; 2020. p.109-115.
3. Oiso Y, Robertson GL, norgaard jp, Juul KV. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3958-3967.
4. Knoers N, Monnens LA. Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr* 1990; 117:499.
5. Rutishauser J, Spiess M, Kopp P. Genetic forms of neurohypophyseal diabetes insipidus. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016.
6. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, Tinelli C, Gallucci M, Bernasconi S, Boscherini B, Severi F, Arico M: Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000;343:998–1007.
7. Moses AM, Sangani G, Miller JL. Proposed cause of marked vasopressin resistance in a female with an X-linked recessive V2 receptor abnormality. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1184–6.
8. Hunter JD, Calikoglu AS. Etiological and clinical characteristics of central diabetes insipidus in children: a single center experience. *International journal of pediatric endocrinology*, 2016. 2016(1): p. 3.
9. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2013. 115(2): p. 121-126.
10. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AE, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015. 29(3): p. 415-436.
11. Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2007. 20(3): p. 359-376.

12. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016. 30(2): p. 317-328.
13. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, Rossi A, Maghnie M. Diabetes insipidus—diagnosis and management. *Hormone research in paediatrics*, 2012. 77(2): p. 69-84.
14. Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, ValteauCouanet D, Doz F, Chalumeau M, Brauner R. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *The Journal of pediatrics*, 2012. 161(5): p. 855-863. e3.
15. Ghirardello S, Hopper N, Albanese A, Maghnie M, Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2006. 19: p. 413.
16. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, Rey G, McClain KL, Janka-Schaub G, Egeler RM. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society— Late Effects Study Group. *Pediatric blood & cancer*, 2004. 42(5): p. 438-444.
17. Jorsal T, Rorth M. Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations. *Acta oncologica*, 2012. 51(1): p. 3-9.  
30(2): p. 249-262.
18. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343:998.
19. Tasçioğlu B. Sellar Bölge Anatomisi. *Türk Nöroşirürji Derg.* 2006;16:75–6.
20. Doğan Taner. Fonksiyonel nöroanatomi. 7. baskı. Taner D. , editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2002. 194-8 p.
21. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:278–84.
22. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 39.th ed. Standring S, editor. Edinburgh: Elsevier, ChurchillLivingstone; 2005. 381-3 p.
23. Dorton A. The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology. *Neonatal Network*, 2000. 19(2): p. 9-17.

24. Zimmerman EA, Robinson AG. Hypothalamic neurons secreting vasopressin and neurophysin. *Kidney International*, 1976. 10(1): p. 12-24.
25. Cristina Capatina, Alessandro Paluzzi, Rosalid Mitchell, and Niki Karavitaki, Diabetes insipidus after traumatic brain injury. *Journal of clinical medicine*, 2015. 4(7): p. 1448-1462.
26. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 2015: Elsevier Health Sciences.
27. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, and Verbalis JG. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus, in *Endotext* (Internet). 2019, MDText. com, Inc.
28. Thibonnier M, Coles P, Thibonnier A, Shoham M. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001; 41: 175–202.
29. Izumi Y, Miura K, Iwao H. Therapeutic potential of vasopressin-receptor antagonists in heart failure. *J Pharmacol Sci*. 2014; 124(1):1–6.
30. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993; 329:683.
31. De Bellis A, Colao A, Di Salle F, et al. A longitudinal study of vasopressin cell antibodies, posterior pituitary function, and magnetic resonance imaging evaluations in subclinical autoimmune central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3047.
32. Seckl J, Dunger D. Postoperative diabetes insipidus. *BMJ* 1989; 298: 2.
33. Seckl JR, Dunger DB, Bevan JS, et al. Vasopressin antagonist in early postoperative diabetes insipidus. *Lancet* 1990; 335:1353.
34. Sigounas DG, Sharpless JL, Cheng DM, et al. Predictors and incidence of central diabetes insipidus after endoscopic pituitary surgery. *Neurosurgery* 2008; 62:71.
35. Ghirardello S, Hopper N, Albanese A, Maghnie M. Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 1:413.
36. Hoorn EJ, Zietse R. Water balance disorders after neurosurgery: the triphasic response revisited. *NDT Plus* 2010; 3:42.

37. Thompson CJ, Charlton J, Walford S, Baird J, Hearnshaw J, McCulloch A, et al. Vasopressin secretion in the DIDMOAD (Wolfram) syndrome. *Q J Med.* 1989;71:333–45.
38. Osman AA, Saito M, Makepeace C, Permutt MA, Schlesinger P, Mueckler M. Wolframin expression induces novel ion channel activity in endoplasmic reticulum membranes and increases intracellular calcium. *J Biol Chem.* 2003;278:52755–62.
39. Riggs AC, Bernal-Mizrachi E, Ohsugi M, et al. Mice conditionally lacking the Wolfram gene in pancreatic islet beta cells exhibit diabetes as a result of enhanced endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Diabetologia.* 2005;48:2313–21.
40. Jenkins HR, Hughes IA, Gray OP. Cranial diabetes insipidus in early infancy. *Arch Dis Child.* 1988;63:434–5.
41. Piech JJ, Thieblot P, Haberer JP, Delatour M, Moinade S, Gaillard G. Twin pregnancy with acute hepatic steatosis followed by antehypophyseal insufficiency and diabetes insipidus. *Press médicale (Paris, Fr 1983).* 1985;14:1421–3.
42. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, et al. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 1989; 321:1157.
43. Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med* 1980; 303:1078.
44. Czarnecki EJ, Spickler EM. MR demonstration of Wegener granulomatosis of the infundibulum, a cause of diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:968.
45. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, et al. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2302.
46. Pedersen EB, Lamm LU, Albertsen K, et al. Familial cranial diabetes insipidus: a report of five families. Genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *Q J Med.* 1985;57:883–96.
47. Os I, Aakesson I, Enger E. Plasma vasopressin in hereditary cranial diabetes insipidus. *Acta Med Scand.* 1985;217:429–34.
48. Toth EL, Bowen PA, Crockford PM. Hereditary central diabetes insipidus: plasma levels of antidiuretic hormone in a family with a possible osmoreceptor defect. *Can Med Assoc J.* 1984;131:1237–41.

- 49.** Grosse Aldenhövel HB, Gallenkamp U, Sulemana CA. Juvenile onset diabetes mellitus, central diabetes insipidus and optic atrophy (Wolfram syndrome)--neurological findings and prognostic implications. *Neuropediatrics*. 1991;22:103–6.
- 50.** Waring AJ, Kajdi LTV. A congenital defect of water metabolism. *Am J Dis Child* 1945;69:323–4.
- 51.** Rose BD, Post TW. *Asit Baz ve Elektrolit Bozukluklarının Klinik Fizyolojisi*, 5. baskı, McGraw-Hill, New York 2001. s.607.
- 52.** Christ-Crain M. EJE Prize 2019-New diagnostic approaches for patients with polyuria-polydipsia syndrome. *European journal of endocrinology*, 2019. 1(aop).
- 53.** Cheetham T, Baylis PH. Diabetes insipidus in children. *Pediatric Drugs*, 2002. 4(12): p. 785-796.
- 54.** Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jul;91(1):22-32.
- 55.** Papadakis Maxine A. Fauci. *GÜNCEL TIBBİ TANİ VE TADAVİ*, 54. Basım (Çev. Ed: Müftüoğlu E.) s. 1086 - 1088, Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara,2016.
- 56.** Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP ve diğerleri. Tersinir nefrojenik diabetes insipidusun nedenleri: sistematik bir inceleme. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 626.
- 57.** Anthony S. Fauci. *HARRISON'un İç Hastalıklarının Temel Prensipleri* 2. Cilt, 17. Basım (Çev. Ed: Biberöglü K.) s. 2216 - 2221, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,2013.
- 58.** Langley JM, Balfe JW, Selander T, Ray PN, Clarke JT. Autosomal recessive inheritance of vasopressin-resistant diabetes insipidus. *Am J Med Genet* 1991;38:90-4.
- 59.** Knoers N, Monnens LA. A variant of nephrogenic diabetes insipidus: V2 receptor abnormality restricted to the kidney. *Eur J Pediatr*. 1991;150:370–3.
- 60.** Navarro JF, Quereda C, Quereda C, et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis* 1996;27:431–4.
- 61.** Quinn BP, Wall BM. Nephrogenic diabetes insipidus and tubulointerstitial nephritis during continuous therapy with rifampin. *Am J Kidney Dis* 1989;14:217–20.

- 62.** Wesche D, Deen PM, Knoers NV. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:2183.
- 63.** Earley LE, Orloff J. The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes Insipidus. *J Clin Invest* 1962; 41:1988.
- 64.** Batlle DC, von Riotte AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 1985; 312:408.
- 65.** Berl T, Raz A, Wald H, et al. Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: studies in man and rat. *Am J Physiol* 1977; 232:F529.
- 66.** *Am J Physiol* 1977; 232: F529. Stokes JB. Integrated effects of renal medullary prostaglandins in control of water excretion. *Am J Physiol* 1981; 240: F471.
- 67.** Stasior DS, Kikeri D, Duel B, Seifter JL. Nephrogenic diabetes insipidus responsive to indomethacin plus dDAVP. *N Engl J Med* 1991; 324:850.
- 68.** Ergin H, Semiz S, Dağdeviren E. Psikojenik polidipsi: bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006; 49: 319-21.
- 69.** Myers KM, Smith MS: Psychogenic polydipsia in a patient with anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care*. 1985; 6:404-406.
- 70.** Delva NJ and Crammer JL. Polydipsia in Chronic Psychiatric Patients. *British Journal of Psychiatry*. 1988; 152, 242-245.
- 71.** Illowsky BP and Kirch DG. Polydipsia and Hyponatremia in Psychiatric Patients. *Am J. Psychiatry*. 1988; 145: 675- 683.
- 72.** Hime MC, Richardson JA. Diabetes insipidus and pregnancy. Case report, incidence and review of literature. *Obstet Gynecol Surv* 1978; 33:375.
- 73.** Durr JA, Lindheimer MD. Diagnosis and management of diabetes insipidus during pregnancy. *Endocr Pract* 1996; 2:353.
- 74.** Lindheimer MD. Polyuria and pregnancy: its cause, its danger. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1171.
- 75.** Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus during pregnancy. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30:305.

- 76.** Davison JM, Sheills EA, Philips PR, et al. Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol* 1993; 264:F348.
- 77.** Brewster UC, Hayslett JP. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1173.
- 78.** Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:450.
- 79.** TÜRKDİAB, İnsülin Direnci Çalıştayı Sonuç Raporu-2017.1. baskı. İstanbul: Elit Ofset ambraj sanayi ve tic a.ş. p.10-14.
- 80.** Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6):1169-73.
- 81.** Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001:839-52.
- 82.** Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, et al. Defects in insülin receptor internalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989;38(12):1579-84.
- 83.** Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM, et al. Five mutant alleles of the insülin receptor gene in patients with genetic forms of insülin resistance. *J Clin Invest* 1990;86(1):254-62.
- 84.** De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):214-23.
- 85.** Hermans MP, Levy JC, Morris JC, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999;48(9):1779-86.
- 86.** Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *MJA* 1998;169:537-40.
- 87.** Mathews DR, Hosker YP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-419.
- 88.** Powell K. The two faces of fat. *Nature* 2007;447:525- 527.

- 89.** Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Journal Clinic Medicine*, metabolik sendrom özel sayısı. İstanbul, 2005:12-8.
- 90.** Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735–52.
- 91.** Swinburn BA, Boyce VL, Bergman RN, et al. Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(1):156-65.
- 92.** Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):79-87.
- 93.** Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999;277(4):733-41.
- 94.** Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulindependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1995;333(9):550-4.
- 95.** Liu W, Hou J, Liu X, Wang L, Li G. Causes and Follow-Up of Central Diabetes Insipidus in Children. *International journal of endocrinology*, 2019. 2019.
- 96.** Hunter JD, Calikoglu AS. Etiological and clinical characteristics of central diabetes insipidus in children: a single center experience. *International journal of pediatric endocrinology*, 2016. 2016(1): p. 3.
- 97.** Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Şarkıcı DE. Tip 2 diabetes mellitus tanısı için glisemi testleri. *Annal Intern Med* 2002; 137: 263 - 272.