

Posicionamiento de la deficiencia de arginina-vasopresina central en adultos. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SMNE. Parte 1: definición y etiología

Position statement of the central arginine-vasopressin deficiency in adults. Neuroendocrinology Work Group of the SMNE. Part 1: definition and etiology

DANIEL CUEVAS-RAMOS^{1*}, ALFREDO A. REZA-ALBARRÁN², JOSÉ M. HINOJOSA-AMAYA³, RICARDO A. ORTIZ-REYES⁴, ALFREDO NAVA-DE LA VEGA⁵, ALMA VERGARA-LÓPEZ⁶, CORALYS ABREU-ROSARIO⁷, GERMÁN GONZÁLEZ-DE LA CRUZ⁸, GUADALUPE VARGAS-ORTEGA⁹, ALEIDA RIVERA-HERNÁNDEZ¹⁰, LOURDES BALCÁZAR-HERNÁNDEZ⁹, JORGE A. VALDIVIA-LÓPEZ¹¹, ADRIANA BALDERRAMA-SOTO⁶ Y MARICELA VIDRIO-VELÁZQUEZ¹²

¹Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Neuroendocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ²Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Paratiroides y Hueso, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³Departamento de Medicina, División de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Monterrey, Monterrey, N.L.; ⁴Pituitam-Clínica de Tumores Pituitarios, Centro Especializado en Neurociencias y Epilepsia, Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México; ⁵Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México; ⁶Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ⁷Edificio de Consulta Externa, Centro Médico ABC, Ciudad de México; ⁸Edificio de Consulta Externa, Hospital Médica Sur, Ciudad de México; ⁹Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, IMSS, Ciudad de México; ¹⁰Departamento de Endocrinología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ¹¹Edificio de Consulta Externa, Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, Ags.; ¹²Departamento de Endocrinología/UNICAMO, Edificio de Consulta Externa, Guadalajara, Jal. México

RESUMEN

Antecedentes: La deficiencia de arginina-vasopresina central, antes llamada diabetes insípida, se refiere a la deficiencia parcial o total de la síntesis y/o secreción de esta hormona por diferentes causas. **Objetivo:** Actualizar los cambios en conceptos clave y etiología. **Método:** Se realizó distribución de los temas entre los miembros del grupo y mediante reuniones virtuales para llevar a cabo la revisión sistemática de la literatura.

ABSTRACT

Background: Central arginine-vasopressin deficiency, formerly called diabetes insipidus, refers to the partial or total deficiency of the synthesis and/or secretion of this hormone due to different causes. **Objective:** To update changes in key concepts and etiology. **Method:** Topics were distributed among the members of the work group and through virtual meetings we carry out an updated systematic review. **Results:** The name was

*Correspondencia:

Daniel Cuevas-Ramos

E-mail: daniel.cuevasr@incmnsz.mx

Fecha de recepción: 05-06-2024

Fecha de aceptación: 06-06-2024

DOI: 10.24875/RME.M24000033

Disponible en internet: 07-11-2024

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2024;11(SUPL 2):1-9

Resultados: Se actualiza el nombre a deficiencia de arginina-vasopresina central en sustitución a diabetes insípida central. Se resume la etiología más relevante de este padecimiento. **Conclusiones:** Este posicionamiento permite la actualización en conceptos clave y etiología de la deficiencia de arginina-vasopresina central.

Palabras clave: Hipófisis. Adenoma. Hipernatremia. Sodio. Osmolaridad. Diabetes insípida.

changed to central arginine-vasopressin deficiency to replace central diabetes insipidus. The most relevant etiology of this condition is summarized. **Conclusions:** This positioning allows an updated key concepts and etiology of central arginine-vasopressin deficiency.

Keywords: Pituitary. Adenoma. Hyponatremia. Sodium. Osmolarity. Insipidus diabetes.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de arginina-vasopresina central, antes llamada diabetes insípida, se refiere a la deficiencia parcial o total de la síntesis y/o secreción de esta hormona por diferentes causas. En este posicionamiento se actualizará el abordaje diagnóstico y terapéutico recomendado por el grupo de trabajo de expertos en Neuroendocrinología, de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Terminología

Es importante empezar explicando el por qué del cambio en el nombre de diabetes insípida (DI) a deficiencia de arginina-vasopresina (DAVP). En 2022, la revista *Lancet Diabetes & Endocrinology* publicó una encuesta realizada a 1,034 pacientes que padecían «diabetes insípida». Los resultados llamaron la atención porque 823 de ellos (80%) describieron situaciones en las que el personal de salud confundió su diagnóstico con diabetes *mellitus* y el 85% de los pacientes estuvo a favor del cambio de nombre de la enfermedad¹. La Pituitary Society de EE.UU., así como las sociedades australiana, europea, japonesa y brasileña de endocrinología y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica han apoyado el cambio de nombre, basados en la seguridad del paciente, pues han ocurrido fallecimientos por omisión en la administración de desmopresina. En esta ocasión, el Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología también se manifestó a favor de utilizar la nueva terminología y la cual consideramos importante integrarla paulatinamente en el diagnóstico de nuestros pacientes².

CAUSAS DE POLIURIA

Definición de poliuria

Poliuria, producción de una gran cantidad de orina³.

Se utilizan diferentes estándares y medidas para la definición de poliuria: a) producción de orina > 3 litros en 24 h; b) diuresis igual o mayor a 50 ml/kg/h, y c) producción de orina igual o mayor a 300 ml/h en 3 h consecutivas.

Deficiencia de arginina-vasopresina central (antes diabetes insípida central)

Se refiere a la deficiencia parcial o total de la síntesis y/o secreción de la hormona arginina-vasopresina (AVP), por lo que en la actualidad lo mejor es denominarla deficiencia (parcial o total) de AVP central⁴. La prevalencia es de 1:25,000 individuos. Puede ser transitoria o permanente, como consecuencia de cualquier etiología congénita o adquirida que cause agenesia, disfunción, destrucción o lesión de las neuronas magnocelulares hipotalámicas productoras de AVP (Fig. 1)^{4,5}. Puede presentarse con o sin adiposidad^{6,7}.

Resistencia de arginina-vasopresina (antes diabetes insípida nefrogénica)

La DI nefrogénica, ahora llamada resistencia parcial o total a la AVP, resulta en la incapacidad de concentrar la orina por una pérdida en la sensibilidad a nivel del túbulo contorneado distal y en el túbulo colector a la hormona antidiurética. Como consecuencia, existe

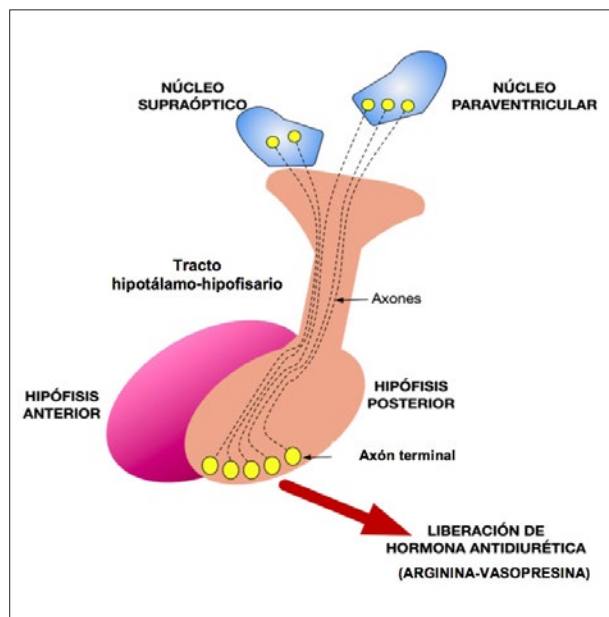


Figura 1. Anatomía de las neuronas magnocelulares de los núcleos hipotalámicos encargados de la síntesis de la arginina-vasopresina (AVP), que se transportará a lo largo de los axones para ser almacenada en la hipófisis posterior o neurohipófisis para su posterior liberación a la circulación.

poliuria y de manera compensatoria, polidipsia⁸⁻¹⁰. En la tabla 1 se resumen las principales causas, tanto adquiridas como hereditarias⁹⁻¹¹.

Deficiencia de arginina-vasopresina gestacional (antes diabetes insípida gestacional)

Es una complicación que se presenta en alrededor de 4-6 casos por 100,000 embarazos durante el segundo o tercer trimestre. La enzima vasopresinasa que degrada a la AVP aumenta la depuración hasta seis veces y esta enzima la sintetiza la placenta aumentando hasta 1,000 veces su valor habitual sin embarazo, particularmente con embarazos múltiples¹². Otros mecanismos asociados a la patogénesis de la deficiencia de AVP gestacional son el aumento de progesterona, corticosteroides, tiroxina y aumento de prostaglandinas que durante el embarazo antagonizan los efectos de la AVP^{13,14}. Se puede clasificar en tres tipos: a) preexistente, cuando antes del embarazo ya existe resistencia (nefrogénica) o una deficiencia subclínica de AVP;

Tabla 1. Causas de resistencia parcial o total a arginina-vasopresina (antes diabetes insípida nefrogénica)

Adquiridas	Congénitas
Exposición a fármacos (litio, demeclociclina y cisplatino, entre otros)	Mutación del gen <i>AVPR2</i> ligada al X o dominantes
Hipercalcemia, hipopotasemia	Mutaciones autosómicas recesivas del gen de <i>AQP2</i>
Lesiones infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis, mieloma múltiple)	Mutaciones autosómicas dominantes del gen de <i>AQP2</i>
Desordenes vasculares (anemia de células falciformes)	
Mecánicos (enfermedad poliquística renal, obstrucción uretral)	

b) transitoria, cuando hay esteatosis, preeclampsia, síndrome de HELLP o puede ser idiopática¹⁵; c) posparto por infarto de la hipófisis (síndrome de Sheehan) o alguna otra causa de hipopituitarismo (p. ej., hipofisitis autoinmune)¹². En la figura 2 se resumen algunas de estas etiologías.

Polidipsia primaria

Se refiere al consumo excesivo de líquidos que conduce a la poliuria con orina diluida y, en última instancia, a la hiponatremia⁵. Se puede clasificar en dos tipos:

- Polidipsia psicógena, en pacientes con trastornos psiquiátricos (p. ej., esquizofrenia).
- Polidipsia dipsógena, en personas que beben conscientemente grandes cantidades de agua o cuando esto se debe a que el hipotálamo está afectado¹⁶⁻¹⁸. Los síntomas clínicos que hacen sospechar en polidipsia primaria son poliuria diurna, sin interrupción del sueño por nicturia, despertar nocturno por la necesidad de beber agua, pero sin necesidad de miccionar, coexistencia de alguna entidad psiquiátrica. El principal diagnóstico diferencial de la polidipsia primaria es la deficiencia o resistencia de AVP (DI)¹⁸⁻²².

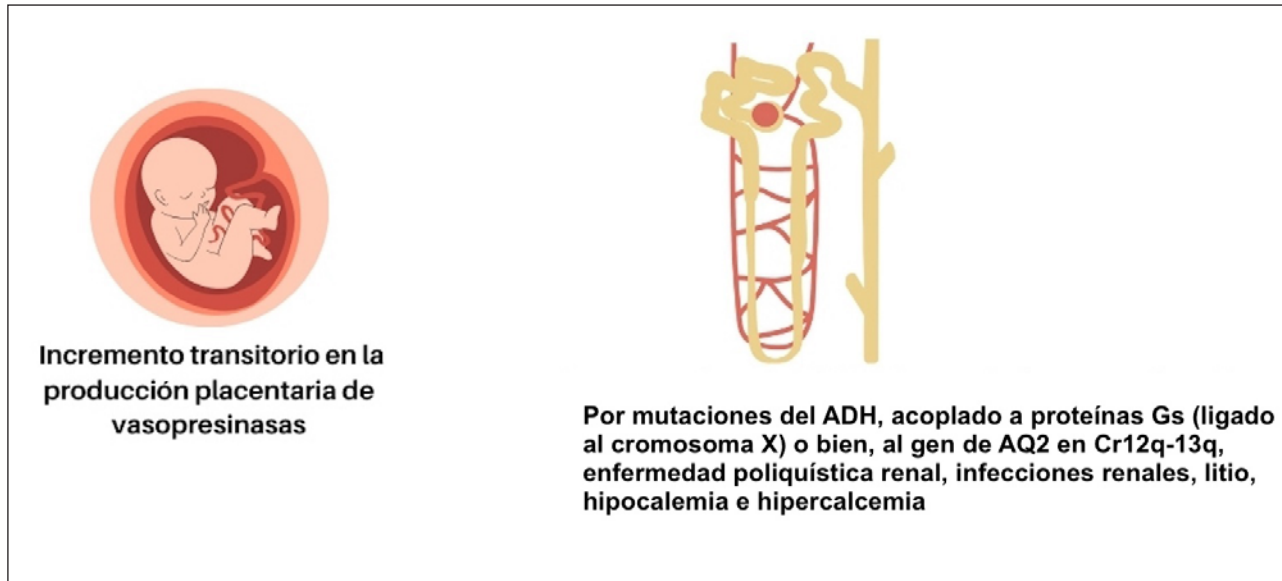


Figura 2. Causas de deficiencia gestacional o resistencia nefrogénica de arginina-vasopresina.

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE ARGININA-VASOPRESINA CENTRAL (ANTES DIABETES INSÍPIDA CENTRAL) (TABLA 2)

Familiar

También llamada deficiencia de AVP neurohipofisaria familiar (OMIM#125700), ocurre en alrededor del 6 al 10% de los casos y la relación es similar en mujeres y hombres⁵. Puede presentarse en forma aislada o ser parte de un síndrome, y se considera una alteración monogénica.

Autosómica dominante

Cuando la deficiencia central de AVP es con herencia mendeliana, el 90% de los casos es autosómica dominante. La mutación se encuentra en *AVP* (OMIM*192340), que codifica a la proteína AVP, la mayoría localizadas en la neurofisina II, en el péptido señal o en la propia hormona antidiurética²³. Las mutaciones de este gen causan acumulación intracelular de la proteína anómala, evento biológico seguido de apoptosis progresiva de las neuronas vasopresinérgicas²⁴. En estos niños, el cuadro clínico

inicia en promedio alrededor de los 2 años (IC95%: 1-6 años). Las manifestaciones cardinales son retraso en el crecimiento, deshidratación por la poliuria (volumen urinario > 150 ml/kg/día, a los 2 años > 100-110 ml/kg/día y después de esta edad > 40-50 ml/kg/día)²⁵.

Autosómica recesiva

Los casos de deficiencia de AVP central con herencia autosómica recesiva inician en los primeros 30 días de vida con deshidratación grave. La más común es DIDMOAD, antes conocido como síndrome de Wolfram (OMIM#222300), con más de 100 mutaciones identificadas en el gen *WFS1*, localizado en el cromosoma 4p16 (OMIM*606201), el cual codifica a la glucoproteína wolframina. La expresión de esta proteína en la membrana del retículo endoplásmico (RE) juega un papel clave en la homeostasis del Ca²⁺ y en la respuesta al estrés en este organelo. Su disfunción causa la apoptosis celular en múltiples tejidos, lo que determina un cuadro clínico caracterizado por diabetes *mellitus* tipo 1 no autoinmune (98.2%) y atrofia del nervio óptico (82.4%) que se presentan en la primera década de la vida. En la segunda década se agregan sordera neurosensorial (48.2%) y la deficiencia de AVP central (37.7%); y en la tercera y cuarta década se presentan complicaciones neurológicas (19%) entre

Tabla 2. Causas de deficiencia (antes diabetes insípida central) y resistencia (antes diabetes insípida nefrogénica) de arginina-vasopresina parcial o total

Deficiencia de arginina-vasopresina	
Familiar	
Autosómica dominante o recesiva	
Adquiridas	Congénitas
Quirúrgica	Malformaciones del sistema nervioso central
Linfocítica autoinmune	Displasia septo-óptica
Neoplasias	Causas de síndrome de silla turca vacía
Vasculares	Hipoplasia hipofisaria
Inflamatorias	
Infeciosas	
Resistencia a arginina-vasopresina	
Adquiridas	Congénitas
Exposición a fármacos (litio, demeclociclina y cisplatino, entre otros)	Mutación del gen <i>AVPR2</i> ligada al X o dominantes
Hipercalemia, hipopotasemia	Mutaciones autosómicas recesivas del gen de <i>AQP2</i>
Lesiones infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis, mieloma múltiple)	Mutaciones autosómicas dominantes del gen de <i>AQP2</i>
Desordenes vasculares (anemia de células falciformes)	
Mecánicos (enfermedad poliquística renal, obstrucción uretral)	

las que destacan vejiga neurogénica, ataxia cerebelosa, disgeusia e insuficiencia respiratoria secundaria a atrofia del tallo cerebral²⁶. En estos pacientes la expectativa de vida va de 30 a 40 años, pues no hay cura²⁷. Otro tipo es la deficiencia de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1 (*PCSK1*), debida a una mutación de tipo heterocigota compuesta. Su expresión clínica se caracteriza por obesidad, hipopituitarismo y deficiencia de AVP central²³. Solo existe un reporte de una familia con herencia recesiva ligada al X²⁸, con ausencia de señal de la neurohipófisis en la resonancia magnética²⁹.

Adquirida

Por cirugía

La neurocirugía de hipófisis puede causar deficiencia de AVP central transitoria o permanente. No hay datos que muestren que existan diferencias entre los

abordajes microscópico y endoscópico. La frecuencia de deficiencia transitoria es de alrededor del 14% y en menos del 3% es permanente. Cuando el sodio sérico es mayor 145 mEq/L durante los primeros cinco días del postoperatorio, el riesgo de que sea permanente sube al 15% (sensibilidad del 87.5%, especificidad del 83.5% y valor predictivo negativo del 99.5%)^{30,31}.

Linfocítica autoinmune

Inflamación selar y/o supraselar que produce cambios estructurales en el eje hipotálamo hipofisario. En ocasiones existe daño solo en la hipófisis anterior (adenohipofisitis), posterior (neurohipofisitis) o en toda la glándula (panhipofisitis), y puede incluir el tallo hipofisario (infundibulitis). Las hipofisitis primarias son las más frecuentes y de estas las hipofisitis autoinmunes representan el 72-86% de los casos. De las tres formas de hipofisitis autoinmune, que son la adenohipofisitis, la infundibuloneurohipofisitis y la panhipofisitis,

solamente las dos últimas se relacionan con deficiencia de AVP. A diferencia de la adenohipofisitis, que es más frecuente en mujeres (mujer:hombre 4:1), la infundibuloneurohipofisitis no tiene predilección de sexo (mujer:hombre 1:1) y en la panhipofisitis la preponderancia en mujeres es menor (mujer:hombre 2:1), mujeres < 30 años, historia familiar o personal de enfermedades autoinmunes específicas de órgano o el inicio abrupto de la poliuria nos deben hacer pensar en deficiencia de AVP central de etiología autoinmune.

Anteriormente, el 30-50% de los casos de deficiencia de AVP eran idiopáticos, sobre todo en hombres. Actualmente, en un tercio de los casos pueden documentarse diferentes tipos de anticuerpos anti-células productoras de AVP como causa de la inflamación^{32,33}. Recientemente se ha reportado que los anticuerpos anti-rabfilina-3A son marcadores de la infundibuloneurohipofisitis en adultos^{34,35}. La rabfilina-3A es un autoantígeno expresado en la neurohipófisis y en las neuronas hipotalámicas de vasopresina, sin expresión en la adenohipófisis; pertenece a una superfamilia de proteína G pequeñas que son reguladoras del tráfico de vesículas secretoras, para su exocitosis y regula la liberación de neurotransmisores y hormonas (sensibilidad 76%)³⁵. Otra causa es la hipofisitis por IgG4, también conocida como hipofisitis linfoplasmocitaria^{36,37}. Es más frecuente en hombres (mujer:hombre = 1:3) y puede formar parte de una enfermedad sistémica, sin embargo también existen formas aisladas de hipofisitis por IgG4 sin involucro sistémico que son más comunes en mujeres (mujer:hombre = 2.1)³³. Esta entidad puede llegar a representar el 30% del total de las hipofisitis, correspondiendo al 4% del total de las causas de hipopituitarismo y deficiencia de AVP central³⁶. De las hipofisitis secundarias, se han descrito casos aislados de hipofisitis con disfunción de la hipófisis posterior con el uso de inhibidores de los puntos de control inmunitario (anti-CTL4 [antígeno 4 del linfocito T citotóxico]) en particular con el tremelimumab, el durvalumab, el ipilimumab y el nivolumab (anti-PD1 [muerte programada 1])³⁷.

Neoplasias

Al ser la hipófisis posterior solo el sitio de almacenamiento y secreción de los gránulos que contienen AVP, los macrotumores hipofisarios son causa rara de

deficiencia central de vasopresina. La frecuencia es muy rara, alrededor del 1.5%³⁸. Un macrotumor hipofisario que cause poliuria por deficiencia de AVP es tan raro que su presencia debe llevar a la consideración de otros diagnósticos con progresión más rápida, como son craneofaringioma y neoplasias malignas supraselares que no dieron tiempo suficiente para desplazar el sitio de liberación de AVP a un sitio más superior y el tumor ocasionó daño hipotalámico⁴. Los craneofaringiomas causan deficiencia de AVP central en el 21% de los casos y hasta el 59% después de la cirugía^{39,40}. El 90% de casos con germinoma en región selar presenta deficiencia de AVP⁴¹. Las metástasis, particularmente de mama y pulmón, son extremadamente raras en región selar o en tallo hipofisario, ocasionalmente pueden manifestarse con deficiencia central de AVP⁴¹.

Vasculares

La hemorragia subaracnoidea ocasiona deficiencia de AVP en el 2.8% de los casos a 12 meses de seguimiento. El 15% de los casos puede presentarse con poliuria en el entorno agudo, asociándose a peor pronóstico. Puede ser permanente o revertir en un promedio de tres meses⁴². El síndrome de Sheehan es causado por necrosis isquémica de la adenohipófisis después de una hemorragia grave posparto o cesárea. La aparición de deficiencia de AVP es infrecuente, con una prevalencia estimada en el 2-3%. A diferencia del déficit de hormonas hipofisarias anteriores que progresa lentamente y se desarrolla varios años después, la deficiencia de AVP central puede ser por isquemia y vasoespasmo inmediatamente después del parto o cesárea⁴³.

Inflamatorias

La inflamación crónica ocasiona destrucción de las neuronas magnocelulares y en ocasiones se afecta el osmorregulador hipotalámico o una combinación de ambos³. En la sarcoidosis la deficiencia de AVP se presenta en el 30 a 40% de los pacientes, siendo excepcional pero posible la presentación inicial de poliuria en el diagnóstico. El siguiente eje afectado es el gonadal con un 38% y a partir de allí las deficiencias son variables. Alrededor del 10-25% de los pacientes

tienen compromiso hipotálamo-hipofisario^{44,45}. En la histiocitosis de células de Langerhans se va instalando el daño hipotalámico que termina por comprometer la producción de AVP, presentándose la poliuria hasta en el 90% de pacientes⁴⁶. En la granulomatosis con poliangeítis solo el 1% de pacientes cursa con deficiencia total de AVP^{47,48}. En el lupus eritematoso sistémico lo más común es resistencia de AVP nefrogénica, parcial o total, asociadas a nefritis lúpica⁴⁹. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden afectar el acoplamiento de la AVP con la neurofisisina II y afectar a la secreción circadiana y pulsátil⁴⁹.

Infeciosas

La deficiencia de AVP se puede encontrar asociada a tuberculosis, abscesos, toxoplasmosis, encefalitis, VIH y recientemente en el contexto de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) generando deficiencia central de AVP en entre un 10-45%⁵⁰. Con la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) se ha propuesto un mecanismo de neurohipofisitis linfocítica transitoria durante el episodio crítico. En la COVID crónica se ha considerado la hipotalamitis como una causa posible^{51,52}.

Malformaciones del sistema nervioso central

La deficiencia de AVP central por la displasia septoóptica y agenesia del cuerpo caloso (síndrome de Morsier) es causada por mutaciones sin sentido en el gen *HESX1* o *SOD*. También existe deficiencia de hormona de crecimiento (GH) y compromiso visual^{53,54}. El síndrome de silla turca vacía no suele afectar a la hipófisis posterior (< 1%)⁵⁵. La hipoplasia hipofisaria representa una entidad clínico-diagnóstica pediátrica causada por mutaciones el gen *HESX1* (3p21.1), uno de los marcadores pituitarios más tempranos y crucial para el desarrollo inicial de la glándula. Mutaciones en otros genes como *LHX3*, *PIT1*, *OTX2* presentan defecto de la neurohipófisis en el 5 al 10% de los pacientes, siendo la deficiencia de GH el defecto predominante en más del 60% de los casos⁵⁶. El uso crónico de esteroides puede causar poliuria porque los glucocorticoides reducen la expresión del gen de la AVP, su proteína acarreadora y la coceptina y además tienen efecto

polarizante del fármaco en el tráfico celular desde las neuronas magnocelulares hasta su liberación. Por último, por aumento de la presión, volumen circulante y mayor perfusión renal que se traduce en poliuria más evidente.

DEFICIENCIA DE ARGININA-VASOPRESINA ADÍPSICA

Las causas más comunes de deficiencia de AVP central adípsica, es decir, con mecanismo de la sed dañado, son la displasia septo-óptica, el germinoma, la ruptura o clipaje de aneurismas de la arteria comunicante anterior del círculo de Willis, el craneofaringioma y sarcoidosis del sistema nervioso central⁵⁷.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Cybelle Daniela Martínez Franco por su importante apoyo en la estructuración, revisión y edición de este documento.

FINANCIAMIENTO

Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Atila C, Loughrey PB, Garrahy A, Winzeler B, Refardt J, Gildroy P, et al. Central diabetes insipidus from a patient's perspective: management, psychological co-morbidities, and renaming of the condition: results from an international web-based survey. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):700-9.
- Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Drummond J, Gurnell M, et al. Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of the Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;108(1):1-3.
- Baylis PH, Thompson CJ. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. *Clin Endocrinol.* 1988;29(5):549-76.
- Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *Presse Med.* 2021;50(4):104093.
- Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):54.
- Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. *Pituitary.* 2017;20(3):372-80.
- Eisenberg Y, Frohman LA. Adipsic diabetes insipidus: a review. *Endocr Pract.* 2016;22(1):76-83.
- Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):227-34.
- Christ-Crain M. Diabetes insipidus: new concepts for diagnosis. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9-10):859-67.
- Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101398.
- Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes insipidus: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):517-31.
- Aleksandrov N, Audibert F, Bedard MJ, Mahone M, Goffinet F, Kadoch JJ. Gestational diabetes insipidus: a review of an underdiagnosed condition. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(3):225-31.
- Hime MC, Richardson JA. Diabetes insipidus and pregnancy. Case report, incidence and review of literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1978;33(6):375-9.
- Bernheim J, Shapira J, David F, Behari C, Gelerntner I, Rathaus M. Renal prostaglandins E2 and F2 alpha throughout normal human pregnancy. *Eur J Clin Invest.* 1986;16(2):113-6.
- Del Carpio-Orantes L. Diabetes insípida central transitoria asociada a embarazo. Reporte de caso y revisión de bibliografía. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(5):672-5.
- Sailer C, Winzeler B, Christ-Crain M. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications, and therapy. *Swiss Med Wkly.* 2017;147(4344):w14514.
- Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J.* 2018;48(3):244-53.
- Sailer CO, Winzeler B, Nigro N, Suter-Widmer I, Arici B, Bally M, et al. Characteristics and outcomes of patients with profound hyponatraemia due to primary polydipsia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):492-9.
- Fenske W, Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3426-37.
- Christ-Crain M, Fenske WK. Copeptin in the differential diagnosis of hypotonic polyuria. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(1):21-30.
- Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2268-74.
- Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet.* 2019;394(10198):587-95.
- Scherthaner-Reiter MH, Stratakis CA, Luger A. Genetics of diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(2):305-34.
- Spieß M, Beuret N, Rutishauser J. Genetic forms of neurohypophysial diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101432.
- Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(2):317-28.
- Reschke F, Rohayem J, Maffei P, Dassie F, Schwandt A, de Beaufort C, et al. Collaboration for rare diabetes: understanding new treatment options for Wolfram syndrome. *Endocrine.* 2021;71(3):626-33.
- Lee EM, Verma M, Palaniappan N, Pope EM, Lee S, Blacher L, et al. Genotype and clinical characteristics of patients with Wolfram syndrome and WFS1-related disorders. *Front Genet.* 2023;14:1198171.
- Mutter CM, Smith T, Menze O, Zakharia M, Nguyen H. Diabetes insipidus: pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *Cureus.* 2021;13(2):e13523.
- Patti G, Scianguetta S, Roberti D, Di Mascio A, Blasamo A, Brugnara M, et al. Familial neurohypophysial diabetes insipidus in 13 kindreds and 2 novel mutations in vasopressin gene. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):233-44.
- Sigounas DG, Sharpless JL, Cheng DM, Johnson TG, Senior BA, Ewend MG. Predictors and incidence of central diabetes insipidus after endoscopic pituitary surgery. *Neurosurgery.* 2008; 62(1):71-9.
- Jang HN, Kang H, Kim YH, Lim HS, Lee MK, Lee KR, et al. Serum copeptin levels at day two after pituitary surgery and ratio to baseline predict postoperative central diabetes insipidus. *Pituitary.* 2022;25(6):1004-14.
- Manhnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med.* 2000(14):343:998-1007.
- Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, Koch CA. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis, and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):1-22.
- Chilorio S, Russo F, Tartaglione T, Capuluongo ED. Molecular and genetic immune biomarkers of primary and immune therapy induced hypophysitis: from laboratories to clinical practice. *J Pers Med.* 2021;11(10):1-14.
- Iwama Sh, Sugimura Y, Kiyota A, Kato T, Enomoto A, Suzuki H, et al. Rabphilin-3A as a targeted autoantigen in lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):E946-E954.
- Sosa GA. Hipofisitis linfoplasmocitaria con expresión de IgG4. *Rev Arg Endocrinol Metab.* 2017;54(2):76-82.
- Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):389-99.
- De Vries F, Lobatto D, Verstergen M, Schutte P, Nothingl, Kruij M, et al. Outcome squares integrating efficacy and safety, as applied to functioning pituitary adenoma surgery. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2021;106(9):e3300-e3311.
- Mende KC, Kellner T, Petersenn S, Honegger J, Evangelista-Zamora R, Droste M, et al. Clinical situation, therapy, and follow-up of adult craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):252-65.
- Yuen KC, Kołtowska-Häggström M, Cook DM, Fox JL, Jönsson PJ, Geffner ME, et al. Primary treatment regimen and diabetes insipidus as predictors of health outcomes in adults with childhood-onset craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1227-35.
- Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):2701-15.
- Karaca Z, Hacıoğlu A, Keleştimur F. Neuroendocrine changes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary.* 2019;22(3):305-21.
- Yokozeki K, Kameda H, Yasui A, Iesaka H, Miya A, Nomoto H, et al. ODP332 Maternal central diabetes insipidus immediately after delivery, owing to vasospasm of the internal carotid artery. *J Endocr Soc.* 2022;6(1):A500-1.

44. Guziejko K, Minarowski Ł, Piłaszewicz-Puza A, Szumera-Ciećkiewicz A, Mróz RM. Multiorgan sarcoidosis as a diabetes insipidus mask. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2022;2022:22-266.
45. Prieto Tenreiro AM, Díaz Guardiola P. Diabetes insípida central como primera manifestación de neurosarcoidosis. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57(7):339-41.
46. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4): 1370-6.
47. Pátek O, Horáčková M, Vítová L, Horváth R, Háček J, Schüch O. Granulomatóza s polyangiitidou manifestující se jako diabetes insipidus. *Vnitř Lek.* 2016;62(7-8):679-83.
48. Sampei S, Watanabe R, Ishii T, Harigae H. Granulomatosis with polyangiitis preceded by central diabetes insipidus. *Intern Med.* 2014;53(15): 1725-26.
49. Kajiyama H, Terai C, De Bellis A, Bizzarro A, Bellastella A, Ohta S, et al. Vasopressin cell antibodies and central diabetes insipidus in a patient with systemic lupus erythematosus and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1218-21.
50. Brändle M, Vernazza PL, Oesterle M, Galeazzi RL. Zerebrale toxoplasmoseinfektion mit diabetes insipidus centralis und panhypopituitarismus bei einem aids-patienten. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995;125(14):684-7.
51. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus diagnosis and management. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(2):69-84.
52. Statlender L, Fishman G, Helleman M, Kagan I, Bendavid I, Gorfil D, et al. Transient diabetes insipidus in critically ill COVID-19 patients. *J Crit Care.* 2023;74:154211.
53. Flament-Durand J. The hypothalamus: anatomy and functions. *Acta Psychiatr Belg.* 1980;80(4):364-75.
54. Sataite I, Cudlip S, Jayamohan J, Ganau M. Septo-optic dysplasia. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:51-64.
55. Lambert M, Gaillard RC, Vallotton MB, Megret M, Delavelle J. Empty sella syndrome associated with diabetes insipidus: case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 1989;12(6):433-7.
56. Gangat M, Radovick S. Pituitary hypoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(2):247-57.
57. Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin CH, Hara K, et al. Adipsic hypernatremia without hypothalamic lesions accompanied by autoantibodies to subfornical organ. *Brain Pathol.* 2017;27(3):323-31.