

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ И ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА (ЦНД)

Е. А. ПИГАРОВА, Л. Я. РОЖИНСКАЯ, Н. И. САЗОНОВА, Г. С. КОЛЕСНИКОВА

Основной терапией при ЦНД является заместительная терапия синтетическим аналогом вазопрессина (АВП) — десмопрессинном. Было показано, что АВП стимулирует образование кости путем индукции синтеза простагландинов в клетках мезангия. Pivonello и соавт. (1998) обнаружили, что у пациентов с ЦНД даже на терапии десмопрессинном снижены костная плотность и уровни остеокальцина крови.

Цель исследования — оценить биохимические параметры костного метаболизма минеральной плотности кости (МПК), а также факторы риска остеопороза у пациентов с идиопатическим вариантом ЦНД, получающих терапию таблетированным десмопрессинном.

Мы определяли МПК области позвоночника (L₁—L₄), бедренной кости и лучевой кости (DXA), уровни остеокальцина (ОС) и С-терминального телопептида коллагена I типа (СТХ), а также содержание общего кальция, ионизированного кальция и щелочной фосфатазы у 23 пациентов с ЦНД, а также у 23 пациентов группы контроля. Дисфункция аденогипофиза и сопутствующие состояния, ассоциированные с остеопорозом, исключались на основании клинико-лабораторного обследования.

Нами не выявлены различия между группами по всем параметрам исследования за исключением уровней ионизированного кальция, которые оказались выше в группе пациентов с ЦНД (p=0,02).

Данные нашего исследования не подтвердили выраженных нарушений со стороны МПК и маркеров костного метаболизма у обследованных пациентов с идиопатическим вариантом ЦНД, не имеющих нарушений функций передней доли гипофиза. Противоречивость результатов по сравнению с исследованием Pivonello и соавт. (1998) может быть обусловлена как популяционными генетическими различиями, так и влиянием пути применения десмопрессина.



ВВЕДЕНИЕ

Центральный несахарный диабет (ЦНД) — редкое нейроэндокринное заболевание, связанное с нарушением секреции или синтеза вазопрессина (АВП). Клинически оно проявляется полиурией, полидипсией, снижением осмоляльности и относительной плотности мочи, повышением осмоляльности крови [4]. Патогенетическим лечением для ЦНД является применение синтетического аналога вазопрессина — десмопрессина (дезамино-Д-АВП), отличающегося от эндогенного гормона высокой антидиуретической, меньшей сосудосуживающей активностью и более продолжительным действием [17]. В 1992 году Golde B. и соавт. выдвинули гипотезу о возможном участии АВП в формировании кости через индукцию синтеза простагландинов (ПГ) и тем самым предотвращение остеопороза [7]. Это привело к предположению, что у пациентов с недостаточностью АВП, например, при центральном несахарном диабете, могут наблюдаться нарушения костного обмена. Группа итальянских исследователей под руководством R. Pivonello [15] в своем исследовании обнаружила выраженные нарушения состояния костной ткани у пациентов с центральным несахарным диабетом, без дефицита гормонов передней доли гипофиза. При исследовании минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника и бедренной кости ими выявлены остеопения у 55% и остеопороз у 33% пациентов, при этом снижение МПК было более выражено на уровне позвонков, чем в области шейки бедренной кости. Отмечено снижение уровней остеокальцина (ОС) крови в группе больных ЦНД по сравнению с группой контроля. Перекрестно связанный N-телопептид коллагена I типа (NTX) также имел тенденцию к повышению, но по сравнению с контролем статистически не значимую [15]. Причем все изменения наблюдались в равной степени у пациентов, получавших и не получавших терапию десмопрессинном. Шестимесячная терапия алендронатом пациентов с ЦНД показала эффективность этого антирезорбтивного препарата в повышении МПК в поясничном отделе позвоночника, тогда как в группе нелеченых больных этот показатель значимо ухудшился [16]. В нашем исследовании мы поставили своей целью

оценить состояние костной ткани и костного метаболизма у пациентов с ЦНД с учетом факторов риска остеопороза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 23 пациента с идиопатической формой ЦНД (8 мужчин и 15 женщин) и 23 человека из группы контроля, подобранные по полу и возрасту. Основные характеристики групп представлены в табл. 1. Средняя длительность течения заболевания в группе ЦНД составила 15,6±15,6 года (от 1 до 73 лет), средняя доза десмопрессина — 0,496±0,288 мг/сутки (от 0,2 до 1,2 мг/сут.). У всех пациентов путем клинико-гормонального обследования исключалось наличие гиперфункции/гипофункции передней доли гипофиза.

У пациентов, включенных в исследование, проводилось выявление факторов риска остеопороза путем анкетирования: наличие/отсутствие (+/-) переломов в анамнезе; +/- переломов у родственников; курение пачек/лет; употребление алкоголя более 50 мл/сутки в пересчете на спирт; для женщин общая продолжительность лактации; интенсивность физической нагрузки в неделю, длящейся более 30 минут; потребление кальция с пищей (рассчитывалось по калькулятору кальция в еде — www.nof.org); количество чашек кофе в неделю; количество мясных продуктов в неделю, объем потребляемых сладких газированных напитков в неделю; наличие заболеваний, а также прием лекарственных препаратов, потенцирующих развитие остеопороза.

Всем пациентам и группе контроля в биохимическом анализе крови определялись кальций общий (норма: 2,15—2,55 ммоль/л), кальций ионизированный (норма: 1,03—1,29 ммоль/л), щелочная фосфатаза (норма: 0—270 Ед/л) (биохимический анализатор Hitachi 912, стандартные наборы фирмы Roch). Остеокальцин (ОС; норма: мужчины 18—30 лет — 24,0—70,0 нг/мл, 30—50 лет — 14,0—42,0 нг/мл, 50—70 лет — 14,0—46,0 нг/мл; женщины в пременопаузе — 11,0—43,0 нг/мл, женщины в постменопаузе — 15,0—46,0 нг/мл) и С-концевой телопептид коллагена I типа (СТХ; норма: 0,01—0,6 нг/мл — в репродуктивном возрасте, 0,4—0,8 нг/мл — для мужчин старше 70, 0,5—1,0 нг/мл для женщин в менопаузе) определялись методом хемолуминесценции на анализаторе Elecsys с использованием коммерче-

Таблица 1

Характеристика групп исследования и основные результаты

Параметр	ЦНД (n=23)	Контроль (n=23)	p*
Пол (м/ж)	8/15	8/15	
Возраст, годы	52,0±16,8 (21; 81)	51,1±16,6 (26,1; 75,0)	0,84
Рост, см	168,3±11,3 (153; 189)	166,7±10,6 (149; 186)	0,66
Вес, кг	76,7±16,2 (57,4; 112)	73,0±13,1 (53; 100)	0,58
ИМТ, кг/м ²	27,1±4,6 (20,8; 38,6)	26,2±3,5 (18,6; 31,8)	0,92
Переломы в анамнезе	6	2	0,24
Переломы у родственников	3	5	0,70
Мальабсорбция	0	0	—
Сахарный диабет 2 типа	2	2	1,0
Глюкокортикоиды наружно	2	1	1,0
Антацидные препараты	2	2	1,0
Курение, пачки/годы	4,3±6,8 (0; 20)	7,6±14,3 (0; 50)	0,41
Кофе, чашек в неделю	5,6±7,5 (0; 20)	9±13 (0; 46)	0,83
Газированные напитки, мл в неделю	1740±3112 (0—10000)	527±853 (0; 2000)	0,42
Прием алкоголя	2	1	1,0
Мясные продукты, г в неделю	365±178 (150; 700)	735±539 (50; 2000)	0,06
Прием мультивитаминов	6	5	1,0
Прием препаратов Са и витамина D	1	1	1,0
Са в пище, мг/сутки	1218±836 (416; 3435)	1159±371 (706; 1800)	0,70
Са общий, ммоль/л	2,38±0,16 (2,07; 2,47)	2,38±0,11 (2,11; 2,54)	0,85
Са ионизированный, ммоль/л	1,14±0,07 (1,02; 1,25)	1,09±0,06 (0,97; 1,19)	0,02
Щф, ед/л	202±67 (121; 423)	185±45 (79; 234)	0,75
Остеокальцин, нг/мл	27,2±12,7 (9,8; 61,6)	24,8±10,3 (10,8; 43,7)	0,81
СТХ, нг/мл	0,605±0,292 (0,1; 1,2)	0,565±0,399 (0,169; 1,70)	0,34
МПК L ₁ —L ₄	1,090±0,144 (0,879; 1,400)	1,154±0,169 (0,856; 1,596)	0,20
Т-критерий L ₁ —L ₄	-0,87±1,14 (-2,5; 1,5)	-0,40±1,43 (-2,9; 3,3)	0,22
МПК шейки бедра	0,942±0,138 (0,708; 1,240)	0,931±0,150 (0,677; 1,301)	0,73
Т-критерий шейки бедра	-0,60±0,98 (-2,3; 1,30)	-0,54±1,04 (-2,5; 1,8)	0,86
МПК трохантера	0,786±0,149 (0,435; 1,120)	0,815±0,167 (0,540; 1,153)	0,69
Т-критерий трохантера	-0,44±1,11 (-3,2; 1,7)	-0,26±1,32 (-3,5; 2,0)	0,65
МПК бедра в целом	0,995±0,160 (0,676; 1,390)	1,010±0,161 (0,767; 1,354)	0,86
Т-критерий бедра в целом	-0,31±1,16 (-2,7; 2,3)	-0,20±1,15 (-2,5; 2,0)	0,74
МПК лучевой кости УД	0,378±0,095 (0,220; 0,530)	0,381±0,083 (0,252; 0,547)	0,98
Т-критерий лучевой кости УД	-0,36±2,1 (-4,3; 3,3)	-0,49±1,88 (-3,8; 3,0)	0,73
МПК лучевой кости 33%	0,654±0,115 (0,413; 0,870)	0,671±0,088 (0,533; 0,831)	0,77
Т-критерий лучевой кости 33%	-1,23±1,28 (-4,2; 0,8)	-0,94±1,01 (-3,4; 0,4)	0,48
МПК лучевой кости	0,534±0,100 (0,334; 0,710)	0,543±0,080 (0,431; 0,708)	0,99
Т-критерий лучевой кости	-0,75±1,70 (-4,4; 1,7)	-0,42±1,25 (-2,4; 1,7)	0,73

* — значение *p* для двустороннего теста Фишера и *U*-теста Манна—Уитни;
жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

ских наборов фирмы Roch. Забор крови проводился утром после ночного голодания на фоне свободного питьевого режима. Применение десмопрессина у пациентов с ЦНД не ограничивалось.

Определение МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью аппарата Prodigy, GE Lunar (DXA). Измерялись суммарная МПК поясничного отдела позвоночника (L₁—L₄), МПК области шейки бедренной кости, МПК трохантера, суммарная МПК бедренной кости, МПК ультрадистального (УД) отдела лучевой кости, МПК 33% лучевой кости, а также суммарная МПК лучевой кости. Данные выражены в виде г/см² и Т-критерия. В соответствии с литературными данными [1] считалось, что у пациентов имеет место остеопения, если значение Т-критерия было между -1 и -2,5, остеопороз — если значение Т-критерия было менее -2,5. Денситометрическое исследование проводилось одним специалистом.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при использовании пакета прикладных про-

грамм STATISTICA (StatSoft, version 6,0, USA). Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением (M±SD). Для оценки значимых различий применялся *U*-критерий Манна—Уитни для количественных данных и двусторонний тест Фишера — для качественных. Оценка корреляционных взаимосвязей проводилась по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биохимические показатели костного обмена

Мы не обнаружили статистически значимых различий между уровнями общего кальция, ЩФ, ОК и СТХ (табл. 1). Отмечен более высокий уровень ионизированного кальция в группе пациентов с ЦНД (*U*-тест Манна—Уитни, *p*=0,02), имеющих сильную обратную зависимость от потребления кофе (*r*= -0,83; *p*=0,003). Уровень ионизированного кальция

Таблица 2

Распространенность остеопороза и остеопении у пациентов с ЦНД и группы контроля в различных отделах скелета

Отдел скелета	ЦНД				Контроль	
	Остеопороз	p*	Остеопения	p*	Остеопороз	Остеопения
L ₁ —L ₄	1 (4%)	1,0	11 (48%)	0,77	1 (4%)	9 (39%)
Шейка бедра	0	1,0	10 (44%)	0,54	1 (4%)	7 (30%)
Трохантер	1 (4%)	1,0	5 (22%)	0,70	1 (4%)	3 (13%)
Бедро в целом	1 (4%)	1,0	4 (17%)	1,0	1 (4%)	4 (17%)
Лучевая кость УД	3 (13%)	1,0	4 (17%)	1,0	3 (13%)	5 (22%)
Лучевая кость 33%	3 (13%)	0,61	8 (35%)	0,74	1 (4%)	6 (26%)
Лучевая кость	3 (13%)	0,23	6 (26%)	1,0	0	7 (30%)

* — значение p для двустороннего теста Фишера.

в группе пациентов с ЦНД, но не контроля, имел заметную обратную корреляцию с МПК и Т-критерием поясничного отдела позвоночника ($r=-0,45$; $p=0,04$ и $r=-0,46$; $p=0,03$ соответственно), МПК и Т-критерием бедренной кости ($r=-0,46$; $p=0,03$ и $r=-0,48$; $p=0,03$ соответственно), а также Т-критерием лучевой кости 33% ($r=-0,48$; $p=0,03$). Остеокальцин был повышен у 2 пациентов с ЦНД и 2 пациентов группы контроля. Снижение его уровней было отмечено у 3 пациентов из группы контроля ($p=0,23$). Концентрация СТХ была повышена относительно нормальных значений у 6 пациентов из группы ЦНД и 5 пациентов из группы контроля ($p=1,0$).

Исследование МПК

Распространенность остеопороза и остеопении у пациентов с ЦНД и группы контроля представлена в табл. 2. Мы не выявили статистически значимых различий в частоте выявления остеопороза и остеопении в исследованных отделах скелета между группами. Минеральная плотность костной ткани и Т-критерий у пациентов с ЦНД и группы контроля были также сопоставимы во всех отделах (табл. 1).

Оценка факторов риска остеопороза

Не было обнаружено статистически значимых отличий в оцениваемых факторах риска снижения МПК между группами (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Костная ткань представляет собой высокодинамичную систему и находится под влиянием многочисленных эндогенных и экзогенных факторов. Ведущая роль среди этих факторов отводится биометрическим показателям, расовой принадлежности, генетическим особенностям человека. В то же время существенное влияние на костный обмен оказывают различные системные заболевания, прием некоторых лекарственных препаратов, вредные привычки, характер и сбалансированность питания. Проблема репрезентативности группы контроля в области исследований такого многофакторного заболевания, как остеопороз, очень важна, и в нашем исследовании мы уделили ей особое внимание.

Настоящее исследование показало, что пациенты с ЦНД, у которых нет дефицита гормонов передней доли гипофиза, не страдают выраженным снижением МПК. Максимальная частота остеопороза в нашем исследовании была выявлена в лучевой кости в обеих группах у 13% пациентов, частота остеопении варьировала в зависимости от отдела скелета от 17% до 48% и от 13% до 39% в группе ЦНД и контроля соответственно, что соответствует среднестатистическим популяционным данным [1].

При сравнении результатов МПК выборок нашего исследования и исследования Pivonello R. и соавт. [15] выявлены статистически значимые отличия между группами пациентов с ЦНД: МПК и Т-критерий позвоночника в области L₁—L₄ были выше в российской выборке, чем в итальянской (U-тест Манна—Уитни, $p=0,00003$ и $p=0,04$ соответственно). Показатели МПК позвоночника и Т-критерий шейки бедра контрольной группы в работе R. Pivonello и соавт. так-

же статистически значимо выше таковых контрольной группы нашего исследования (U-тест Манна—Уитни, $p=0,002$ и $p=0,048$, соответственно). При этом пациенты итальянского исследования были младше по возрасту: 36 ± 11 лет, причем трое из пациентов были в возрасте 17, 19 и 20 лет соответственно, когда еще не достигнут пик костной плотности, что могло повлиять на результаты исследования.

В своей работе R. Pivonello и соавт. [15] указывают на весьма высокую обратную связь между длительностью течения заболевания и Т-критерием в позвоночнике и шейке бедренной кости ($r=-0,92$; $p<0,001$ и $r=-0,68$; $p<0,05$ соответственно), делая вывод о прогрессировании потери МПК с течением ЦНД. Мы считаем неправомерным такое предположение, так как закономерно, что длительность течения заболевания напрямую связана с возрастом пациента, который сам по себе является неоспоримым фактором снижения МПК [2].

Различия в результатах исследований могут также объясняться генетико-популяционными особенностями пациентов. Например, риск остеопороза и переломов выше у итальянцев, чем у французов и испанцев [9]. Сравнительной статистики по риску остеопороза и переломов в российской и итальянской популяции в настоящее время нет.

Интересен также тот факт, что в исследовании Pivonello и соавт. лечение ЦНД проводилось с помощью интраназальной формы десмопрессина, тогда как в нашем — пероральной. Известно на примере других препаратов, например эстрогенов, что путь введения может изменять фармакодинамические свойства лекарственного средства [21]. F. A. Laszlo и соавт. [12] было показано, что после введения десмопрессина, меченного тритием, он накапливается в равных количествах как в почках, так и в тонком кишечнике и только в небольшом количестве в аденогипофизе. Причем таким же образом меченый АВП в основном накапливается в нейрогипофизе, аденогипофизе и почках [13]. Таким образом, можно предположить наличие дополнительных отличительных свойств десмопрессина и его возможного влияния на кишечную абсорбцию.

Вазопрессин участвует также и в реабсорбции кальция и магния в почках, путем активации V2 рецепторов в собирательных трубках коркового вещества почек [20, 22], что может объяснять повышение уровня ионизированного кальция у пациентов в группе ЦНД.

Исследованиями A. Lagumdzija и соавт. [10] было показано, что АВП повышает пролиферацию остеобластов и снижает в них продукцию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора, стимулирующего образование колоний макрофагов (M-CSF), обладающих стимулирующей активностью на пролиферацию и дифференциацию остеокластов, через повышение синтеза простагландинов E₂. АВП также повышает пролиферацию остеобластов посредством повышения продукции NO [11]. Селективный антагонист вазопрессинных рецепторов 1 типа (V1) предотвращает эти эффекты [10, 11]. Экспрессия mPNC V1a рецептора обнаружена в остеобластоподобных клетках человека (hOB) [10]. Так что свидетельства того, что описанные выше стимулирующие эффекты АВП на остеобласты опосредуются именно через активацию V1a рецепторов, весьма убедительны. В то же

время в костной ткани обнаружена экспрессия V2 рецепторов и комбинированных ангиотензин II/АВП-подобных рецепторов, функция которых пока еще не ясна [3]. Показаны экспрессия окситоциновых рецепторов (OTR) в клетках hOB и их стимулирующее влияние на пролиферацию и белковый синтез в этих клетках [5, 6, 14]. Влияние десмопрессина на остеобласты не изучалось, хотя имеются данные, подтверждающие его активацию не только V2, но и V1a и OTR рецепторов, хотя и в меньшей степени [19].

Было бы слишком просто предполагать, что при ЦНД в организме полностью отсутствует АВП. Скорее, правильное говорить о его недостаточной осмотически-опосредованной секреции. Вазопрессин обнаруживается в крови пациентов с ЦНД в концентрациях, характерных для нормально гидратированных здоровых лиц, но роста концентрации гормона в ответ на повышение осмоляльности крови не происходит. Во многих случаях ЦНД полностью сохранена барорецепторно-опосредованная секреция АВП в ответ на понижение артериального давления [8, 17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль АВП в стимуляции формирования костной ткани неоспорима, но в настоящее время нет исследований, подтверждающих, что дефицит АВП *per se* может приводить к активации резорбции кости и способствовать развитию остеопороза. Данные нашего исследования не подтвердили выраженных нарушений со стороны МПК и маркеров костного метаболизма у обследованных пациентов с идиопатическим вариантом ЦНД, не имеющих нарушений функций передней доли гипофиза.

SUMMARY

Central diabetes insipidus is a rare pituitary disease due to impairment of synthesis or/and secretion of vasopressin (AVP), characterized by polyuria, polydipsia, low urine osmolality and hyperosmolality of plasma. Main therapy for CDI is substitutive therapy with desmopressin. Lately, it has been shown that AVP stimulates bone formation through the induction of PG synthesis in mesangial cells, contributing to prevent osteoporosis. Pivonello et al. (1998) found that patients with CDI even on nasal desmopressin therapy had a significant impairment in BMD and serum osteocalcin.

The aim of this study was to assess the biochemical parameters of bone metabolism and the bone mineral density (BMD) in patients with idiopathic variant of CDI, treated with oral desmopressin.

In 24 patients with idiopathic CDI, treated with oral desmopressin and 24 healthy controls we evaluated BMD (analyzer Prodigy, Lunar, DXA), serum osteocalcin (OK) and C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), (ECLIA, Roche Elecsys 1010/2010) as well as calcium total, ionized calcium and alkaline phosphatase (analyzer Hitachi 912, commercial kits Roche). Anterior pituitary dysfunction and concomitant conditions associated with osteoporosis were eliminated on clinical and laboratory basis.

The results showed no significant differences between study groups with the exception for ionized calcium which was higher in the group of CDI ($p=0,02$).

We were not able to confirm detrimental effects of idiopathic CDI on BMD and biochemical markers of bone metabolism.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беневоленская Л. И., Лесняк О. М. Клинические рекомендации. Остеопороз. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2005. — 176 с.
- Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — 196 с.
- Экспрессия AVPR1a, AVPR1b, AVPR2, ATII/AVPRL и OTR в тканях человека и мыши — <http://symatlas.gnf.org> (доступно от 28.08.2008).
- Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.

5. Colucci S, Colaianne G, Mori G, Grano M, Zallone A. Human osteoclasts express oxytocin receptor // *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Sep 27;297 (3):442—5.

6. Copland JA, Ives KL, Simmons DJ, Soloff MS. Functional oxytocin receptors discovered in human osteoblasts // *Endocrinology*. 1999 Sep;140 (9):4371—4.

7. Glolde B. New clues into the etiology of osteoporosis: the effects of prostaglandins (E2 and F2 alpha) on bone // *Med Hypotheses*. 1992 Jun;38 (2):125—31.

8. Goodfriend TL, Friedman AL, Shenker Y. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism. *Endocrinology*, 5th Edition / Edited by DeGroot LJ and Jameson JL. Chapter 133 — Saunders, 2006—4144 p.

9. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Oglesby A. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment // *Journal of Bone & Mineral Research* 2002; 17; 1237—1244.

10. Lagumdzija A, Bucht E, Stark A, Hulting AL, Petersson M. Arg-vasopressin increases proliferation of human osteoblast-like cells and decreases production of interleukin-6 and macrophage colony-stimulating factor // *Regul Pept*. 2004 Sep 15;121 (1—3):41—8.

11. Lagumdzija A, Pernow Y, Bucht E, Gonon A, Petersson M. The effects of arg-vasopressin on osteoblast-like cells in endothelial nitric oxide synthase-knockout mice and their wild type counterparts // *Peptides*. 2005 Sep;26 (9):1661—6. Epub 2005 Mar 2.

12. László FA, Janáky T, Balásperi L, Morgat JL. Biological half-life and organ distribution of [3 H]1-deamino-8-D-arginine-vasopressin in the rat // *J Endocrinol*. 1981 Feb;88 (2):181—6.

13. Molnár AH, Varga C, Janáky T, Tóth G, Tóth G, Farkas J, László F, László FA. Biological half-life and organ distribution of [3 H]8-arginine vasopressin following administration of vasopressin receptor antagonist OPC-31260 // *Regul Pept*. 2007 Jun 7;141 (1—3):12—8. Epub 2007 Jan 4.

14. Petersson M, Lagumdzija A, Stark A, Bucht E. Oxytocin stimulates proliferation of human osteoblast-like cells // *Peptides*. 2002 Jun;23 (6):1121—6.

15. Pivonello R, Colao A, Di Somma C, Faccioli G, Klain M, Faggiano A, Salvatore M, Lombardi G. Impairment of bone status in patients with central diabetes insipidus // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83 (7):2275—80.

16. Pivonello R, Faggiano A, Di Somma C, Klain M, Filippella M, Salvatore M, Lombardi G, Colao A. Effect of a short-term treatment with alendronate on bone density and bone markers in patients with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* // 1999 Jul;84 (7):2349—52.

17. Robertson G. L. Diabetes insipidus // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995 24:549—572.

18. Smith D, McKenna K, Moore K, Tormey W, Finucane J, Phillips J, Baylis P, Thompson CJ. Baroregulation of vasopressin release in adipsic diabetes insipidus // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Oct;87 (10):4564—8.

19. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Wilkins PL, Berti-Mattera LN, Mattera R. Molecular pharmacology of human vasopressin receptors // *Adv Exp Med Biol*. 1998;449:251—76.

20. van Baal J, Raber G, de Slegte J, Pieters R, Bindels RJ, Willems PH. Vasopressin-stimulated Ca^{2+} reabsorption in rabbit cortical collecting system: effects on cAMP and cytosolic Ca^{2+} // *Pflügers Arch*. 1996 Nov-Dec;433 (1—2):109—15.

21. Vrbíková J, Stanická S, Dvůráková K, Hill M, Vondra K, Bendlová B, Stárka L. Metabolic and endocrine effects of treatment with peroral or transdermal oestrogens in conjunction with peroral cyproterone acetate in women with polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol*. 2004 Feb;150 (2):215—23.

22. Wittner M, di Stefano A, Wangemann P, Nitschke R, Greger R, Bailly C, Amiel C, Roinel N, de Rouffignac C. Differential effects of ADH on sodium, chloride, potassium, calcium and magnesium transport in cortical and medullary thick ascending limbs of mouse nephron // *Pflügers Arch*. 1988 Oct;412 (5):516—23.