

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
Katedra biochemických věd

# **Antidiuretický hormon**

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: PharmDr. Miloslava Netopilová, PhD.

Hradec Králové 2010

Dana Tenorová

## **Poděkování**

Poděkování patří mé vedoucí bakalářské práce PharmDr. Miloslavě Netopilové, PhD. za její čas, trpělivost, ochotu a cenné rady.

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

1	Úvod.....	6
2	Fyziologické účinky ADH.....	7
2.1	Struktura ADH.....	7
2.2	Biosyntéza, sekrece a degradace ADH.....	8
2.2.1	Biosyntéza a sekrece.....	8
2.2.2	Degradace.....	10
2.3	Účinky ADH.....	10
2.3.1	Renální účinky.....	10
2.3.2	Extrarenální účinky.....	11
2.4	Receptory pro vasopresin.....	11
2.4.1	V <sub>1</sub> receptor.....	11
2.4.2	V <sub>2</sub> receptor.....	12
2.5	Kontrola vodní rovnováhy.....	12
2.5.1	Potřeba vody.....	12
2.5.2	Regulace sekrece ADH.....	13
2.6	Aquaporiny.....	15
2.6.1	Regulace AQP.....	15
2.6.2	Struktura AQP.....	17
3	Patologické stavy vyvolané nedostatečnou nebo nadměrnou sekrecí ADH.....	18
3.1	Syndrom neadekvátní sekrece ADH (SIADH).....	18
3.2	Diabetes insipidus.....	20
3.2.1	Diabetes insipidus centralis.....	20
3.2.2	Nefrogenní diabetes insipidus (NDI).....	21
3.2.3	Primární polydipsie.....	22
4	Biochemické markery SIADH a DI.....	23
4.1	Stanovení sodíku.....	23

4.2	Osmolalita .....	24
4.3	Frakční exkrece .....	24
4.4	Clearence kreatininu.....	24
4.5	ADH a kopeptin .....	25
4.6	Test odnětí tekutin.....	26
4.7	DDAVP test .....	26
4.8	Hickey-Hareův test.....	26
5	Závěr .....	27
6	Seznam použitých zkratk .....	28
7	Literatura.....	29
7.1	Internetové zdroje.....	31

# 1 Úvod

Vasopresin získal původně své jméno na základě toho, že jeho farmakologické dávky zvyšují krevní tlak. Vhodnější název je antidiuretický hormon (ADH), protože jeho nejvýznamnějším biologickým účinkem je stimulace reabsorbce vody v distálních tubulech ledvin (Ganong, 2002). ADH v organismu může rovněž také působit jako neurotransmitter. Porucha sekrece vasopresinu může způsobit vážná onemocnění, jakými jsou syndrom neadekvátní sekrece (SIADH) a diabetes insipidus (DI), noční pomočování, potřebu močit několikrát během noci nebo gestační diabetes insipidus. (internet 1).

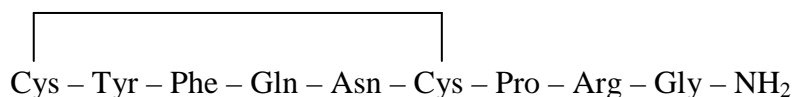
Při léčbě DI se používá syntetický analog vasopresinu desmopresin (1-deamino-8-D-arg-ininvasopresin; DDAVP), který je objevem českého vědeckého pracovníka Ústavu organické chemie a biochemie Československé akademie věd dr. Ing. Milana Zaorala, DrSc. (internet 1).

Cílem této práce je popsat fyziologické činky ADH z pohledu jeho hormonální funkce, patologické stavy vyvolané nedostatečnou (DI) nebo nadměrnou sekrecí (SIADH) a biochemické markery těchto patologických stavů.

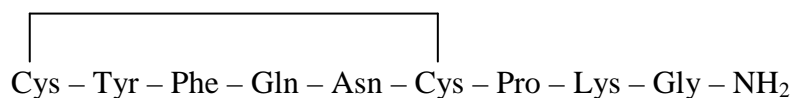
## 2 Fyziologické účinky ADH

### 2.1 Struktura ADH

Tento neurohypofyzární hormon je nonapeptid, obsahující cysteinové molekuly na pozicích 1 a 6, jež jsou spojeny S–S můstkem (Granner, 2002). U většiny savců je v zadním laloku hypofýzy secernován hormon arginin-vasopresin (AVP) ( obr. 1 ). U hrochů a většiny vepřů je arginin v molekule vasopresinu nahrazen lysinem, takže vzniká lysin-vasopresin (lypressin) ( obr. 2 ), který je často používán pro léčbu lidí. Neurohypofýza u některých prasat a vačnatců obsahuje směs arginin-vasopresin a lysin-vasopresin (Ganong, 2002).



Obr. 1: Primární struktura arginin-vasopresinu

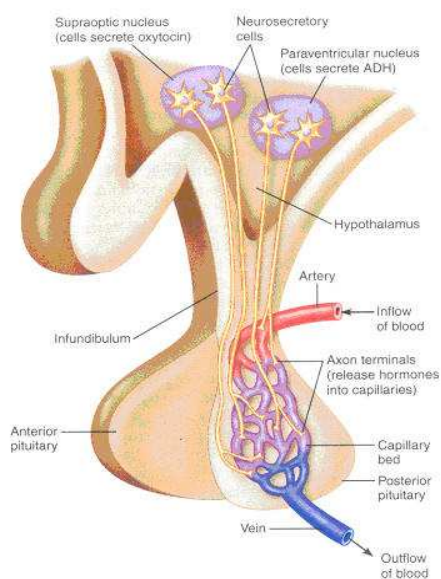


Obr. 2: Primární struktura lysin-vasopresinu

## 2.2 Biosyntéza, sekrece a degradace ADH

### 2.2.1 Biosyntéza a sekrece

Vasopresin je syntetizován v magnocelulárních neuronech hypothalamu. Axonálním transportem ADH putuje do neurohypofýzy. Zde je skladován a uvolňován exocytózou do krve (obr. 3) (Nussey et al., 2001).



Obr. 3: Hypothalamo – hypofyzární komplex (internet 2)

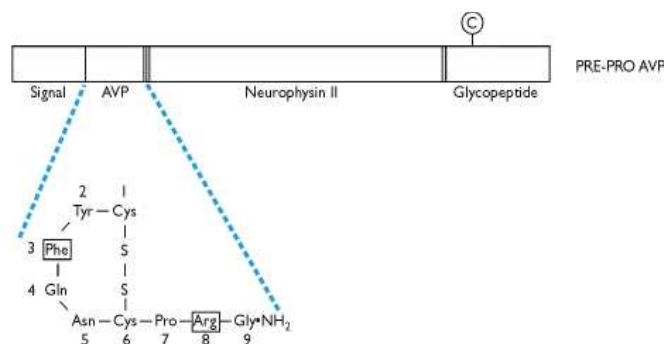
Magnocelulární neurony syntetizující ADH jsou lokalizovány primárně v nucleus supraopticus (Granner, 2002); rovněž se vyskytují v nucleus paraventricularis a v nucleus suprachiasmaticus. ADH byl také nalezen v zakončeních neuronů, které projikují z nucleus paraventricularis do mozkového kmene a do míchy; zde je ADH uvolňován do synaptické štěrbině a působí jako klasický neurotransmiter. Tyto neurony se patrně podílejí na řízení kardiovaskulárního systému. Vasopresin je také syntetizován v gonádách a v kůře nadledvin. Jeho funkce v těchto orgánech však není známá (Ganong, 2002).

ADH, podobně jako ostatní peptidové hormony, je syntetizován jako součást větší prekurzorové molekuly (Ganong, 2002). Gen pro prekurzor arginivasopresinu - preprovasopresin, je lokalizován na 20. chromosomu v oblasti 20p13. Proteinový prekurozor má 164 zbytků aminokyselin (obr. 4). Společně s vasopresinem se tvoří



ekvimolárně neurofyzin 2 a kopeptin (glykopeptid). Neurofyzin 2 (označuje se také jako neurofyzin II) má komplexní strukturu s řadou disulfidických vazeb. Kopeptin je potenciálně užitečný jako ukazatel sekrece ADH (Jabor et al., 2008).

Vazba mezi ADH a neurofyzinem 2 je velmi specifická, ale slabá. V hypothalamu a v zadním laloku hypofýzy se neurofyzin 2 a ADH nachází v molárním poměru 1:1. V krevním oběhu se vyskytuje mnohem více neurofyzinu 2, pravděpodobně z důvodů velmi krátkého poločasu rozpadu ADH (Kettyle, 1998). Plazmatický poločas ADH je řádově 2-4 minuty (Granner, 2002).



Obr. 4: Struktura preprovasopresinu (Nussey et al., 2001)

Prekurzorové molekuly jsou syntetizovány v ribozomech v tělech neuronů, jejichž počáteční sekvence 19 zbytků AMK je odstraněna v edoplasmatickém retikulu. Do sekrečních granulí jsou upravovány v Golgiho aparátu a pak jsou dopravovány axonovým transportem do nervových zakončení v zadním laloku hypofýzy (Ganong, 2002). Rychlost transportu je přibližně 1 až 3 mm za hodinu (Kettyle, 1998). Tato sekreční granula jsou nazývána Herringova tělíska (obr. 5). Z neurohypofýzy se po přiměřených stimulech vasopresin uvolňuje do krve (Ganong, 2002).



Obr. 5: Herringova tělíska (internet 3)

## 2.2.2 Degradace

Odstranění vasopresinu z cirkulace je uskutečňováno skrze ledviny a játra, k inaktivaci může rovněž docházet v tenkém stěvě. Méně významná je degradace ADH v některých oblastech mozku (Strand, 1999). Poločas eliminace se udává kolem 18 minut (Jabor et al., 2008).

## 2.3 Účinky ADH

### 2.3.1 Renální účinky

Nejvýznamnějšími fyziologickými cílovými buňkami pro ADH u savců jsou buňky distálních tubulů a sběrných kanálků ledvin. Tyto vývody procházejí dřeví ledvin, ve které mají extracelulární soluty osmolalitu až 4x vyšší než plasma. Tyto buňky jsou relativně nepropustné pro vodu, takže za nepřítomnosti ADH se moč nekonzcentruje a může být vylučována v množstvích nad 2 l/den (Granner, 2002). Když je ADH přítomen, permeabilita epitelu se silně zvyšuje a voda se reabsorbuje. Tento účinek je způsoben vazbou ADH na  $V_2$  receptory. Následné intracelulární děje zvýší permeabilitu laminární membrány tím, že zvýší počet úzkých vodních kanálků o průměru asi 0,2 nm (aquaporin). To umožňuje difúzi vody přes membránu a její tok přes buňku. Při průchodu sběrného kanálku dřeví ledviny moč prochází oblastmi s trvale narůstající osmolalitou, která na vrcholu papily dosahuje maxima 1 200 mosm/kg vody. Za přítomnosti ADH se tekutina ve sběrných kanálcích ekvilibruje s tímto hyperosmotickým prostředím a osmolalita moče se blíží osmolalitě medulární intersticiální tekutiny. Proto maximální účinek ADH se projevuje v nízkém toku moče a osmolalita moče se může blížit 1 200 mosm/kg. Naopak při deficitu ADH může být tok moče až 15-20 ml/min a osmolalita moče klesá pod 100 mosm/kg (Greenspan, 2003).

Za normálních okolností existuje téměř lineární vztah mezi plazmatickou osmolalitou a koncentrací ADH. Do 285 mmol/kg je minimální sekrece ADH v rozsahu 0-2 ng/l. Nad 285 mmol/kg koncentrace ADH stoupá, při osmolalitě 310 mmol/kg je plazmatický ADH na úrovni 13-14 ng/l (Rose, 1994).

Mezi další účinky ADH patří zvýšení reabsorbce sodného kationtu a sekrece draselného kationtu (Jabor et al., 2008).

### 2.3.2 Extrarenální účinky

ADH je důležitý v kontrole dalších fyziologických funkcí, jako je krevní tlak, teplota, ztráta vody v bezvědomí, vylučování ACTH, regulace glykogenolýzi, funkce krevních destiček, tvorby cerebrospinalního moku a paměť. Většina z těchto účinků jsou zprostředkovány receptory  $V_{1A}$  a  $V_{1B}$  (Robertson 2001).

Působením na  $V_1$  receptory v periferních arteriolách ADH zvyšuje krevní tlak. Současně však oslabuje tuto reakci aferentními mechanismy, jako je bradykardie a inhibice sympatické nervové aktivity (Greenspan, 2003). Tyto účinky jsou pozorovatelné až u vysokých hladin ADH. Za fyziologických podmínek přítomné množství endogenního vasopresinu krevní tlak pozorovatelně neovlivňuje (Jabor et al., 2008).

## 2.4 Receptory pro vasopresin

Rozlišujeme nejméně tři druhy receptorů pro vasopresin  $V_{1A}$ ,  $V_{1B}$  a  $V_2$ . Všechny jsou spojeny s G-proteinem (Ganong, 2002). Tyto receptory obsahují sedm transmembránových  $\alpha$  šroubovic, přičemž N-terminální doména se nachází extracelulárně a C-terminální doména intracelulárně (Holmes et al., 2003).

### 2.4.1 $V_1$ receptor

K signalizaci iniciované ADH na receptor  $V_1$  dochází prostřednictvím aktivace fosfolipázy C, což má za následek tvorbu inositoltrifosfátu a diacylglycerolu. Diacylglycerol aktivuje proteinkinázu a inositoltrifosfát mobilizuje intracelulární vápník, a následně zvýšená hladina intracelulárního vápníku aktivuje MAP-kinázu. Tyto změny vedou ke kontrakci hladké svaloviny (Kettyle, 1998).  $V_1$  receptory se u člověka vyskytují ve dvou formách:  $V_{1A}$  a  $V_{1B}$ .

Receptor  $V_{1A}$  se vyskytuje v hladkých svalových buňkách, myokardu, myometriu, močovém měchýři, CNS, hepatocytech a krevních destičkách. Mezi hlavní účinky aktivace  $V_1$  receptorů patří vazokonstrikce na periférii, agregace krevních destiček, aktivace glykogenolýzy, stimulace myokardiálních růstových faktorů, s následnou hypertrofií a hyperplazií myocytů. Blokace těchto receptorů způsobuje redukci vaskulárního tonu a redukci mitogenní signalizace v myokardu. Gen pro tento receptor se nachází na 12. chromosomu, lokus 12q14-15 (Jabor et al., 2008).

Receptory  $V_{1B}$  se vyskytují v předním laloku hypofýzy a v dalších částech mozku, kde ADH ovlivňuje chování. V hypofýze zprostředkovávají regulaci hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy, neboť vasopresin stimuluje sekreci adrenokortikotropinu (ACTH). Gen pro tento receptor se nachází na 1. chromosomu, lokus 1q32 (Jabor et al., 2008).

## 2.4.2 $V_2$ receptor

$V_2$  receptor se vyskytuje na bazolaterální membráně epitelových buněk distálního tubulu, spojovacího tubulu a sběrného kanálku ledvin, ve fetálních plicích a v plicních karcinomech. Na bazolaterální membráně distálního tubulu vazba ADH na tento receptor zahájí kaskádu procesů vedoucí k aktivaci AQP2. Prostřednictvím G-proteinu dochází k aktivaci adenylátcyklázy (AC) a následnému zvýšení intracelulárního cAMP. Dále se aktivuje proteinkináza A (PKA), která fosforyluje proteiny v membráně vezikul (cytoplasmatických váčků), ve které jsou umístěny rovněž AQP2. Tato fosforylace způsobuje přesun vezikul k apikální membráně a následné splynutí membrány vezikul s apikální membránou. Tím se zvýší počet AQP2 v apikální membráně tubulů a zvýší se její propustnost pro vodu (Boone, 2008). K zvýšenému prostupu vody dojde během 5 až 10 minut (Guyton, 2008).

Extrarenálních  $V_2$  receptory na endoteliálních buňkách se mohou podílet na vylučování von Willebrandova faktoru.

Gen pro tento receptor se nachází na chromosomu X, lokus Xq28 (Jabor et al., 2008).

## 2.5 Kontrola vodní rovnováhy

### 2.5.1 Potřeba vody

Vodní rovnováha se přesně kontroluje integrovaným systémem, který působí na příjem vody mechanismem žízně a na výdej vody řízeným vasopresinem. Průměrný člověk ztrácí denně 2,5-3 l vody a musí pro udržení rovnováhy stejné množství přijímat. Při volném přístupu k vodě celková tělesná voda jen vzácně kolísá o více než 1-2 %. Asi 1,2 l vody se přijímá v potravě nebo se poskytuje oxidativním metabolismem. Zbytek se pije jako voda či jiné tekutiny (Greenspan, 2003).

## 2.5.2 Regulace sekrece ADH

Nejhlavnější podněty regulace sekrece vasopresinu uvádí Tab. 1.

Tab. 1: Přehled podnětů, které ovlivňují sekreci vasopresinu (převzato z Ganong, 2002)

Zvýšení sekrece ADH	Snížení sekrece ADH
Zvýšení efektivního osmotického tlaku plasmy	Snížení efektivního osmotického tlaku plasmy
Snížení objemu extracelulární tekutiny	Zvýšení objemu extracelulární tekutiny
Bolest, emoce, stres, fyzická námaha	Alkohol, kofein, butorphanol, oxilphan
Nauzea, zvracení	
Morfín, nikotin, barbituráty	
Chlorpropamid, clofibrat, carbamazepin	
Angiotenzin II	

### 2.5.2.1 Regulace sekrece ADH pomocí osmoreceptorů

Když je koncentrovaný roztok elektrolytu podán do tepny, která prochází hypothalamem, neurony v supraoptickém a paraventriculárním jádře okamžitě předávají impuls do zadní hypofýzy k uvolnění velkého množství ADH do cirkulující krve. Někdy se sekrece ADH může zvýšit až na 20 násobek sekrece. Naopak injekce zředěného roztoku do této tepny způsobí zastavení sekrece ADH. Tak se může koncentrace v tělních tekutinách měnit od malých hodnot na velké a naopak (Guyton, 2000).

V blízkosti hypothalamu jsou tedy modifikované neuronové receptory zvané osmoreceptory (Guyton, 2000). Tyto osmoticky aktivní buňky byly poprvé popsány v hypothalamu, ale nyní je známo, že existují další osmoreceptory v cirkumventriculárních orgánech a v systémových vnitřnostech (Nussey et al., 2001).

Když je extracelulární tekutina příliš koncentrovaná přechází tekutina z osmoreceptorových buněk ven, sníží tak svoji velikost a zahájí v hypothalamu sekreci vasopresinu. Naopak, když je extracelulární tekutina příliš zředěná, voda osmózou se pohybuje v opačném směru (do buňky) a dochází ke snížení signálu pro sekreci ADH. (Guyton, 2000).

### **2.5.2.2 Regulace sekrece ADH pomocí změny objemu extracelulární tekutiny ECT**

Dalším stimulem pro sekreci ADH je snížení krevního objemu o 5-15 %. Sekrece je řízena tzv. napínacími receptory, které rozpoznávají změny v objemu/tlaku krve. Patří mezi ně baroreceptory a jiní receptory v kardiovaskulárním systému (Nussey et al., 2001).

Rozlišujeme nízkotlaké baroreceptory, které se nachází ve velkých žilách, v pravé i levé síni a v plicních cévách. Vysokotlaké receptory jsou obsaženy v karotických sinusech a v aortálním oblouku (Ganong, 2002). Podrážděné receptory inhibují sekreci vasopresinu, neexcitované v důsledku špatného plnění sekreci ADH zvyšují (Guyton et al., 2000).

Změna zvýšení osmolarity ECT menší jak 1 % vyvolává zvýšenou sekreci ADH. Zvýšení osmolarity o 2% a více dává silnou touhu pít. Jako odpověď na snížený objem ECT má rovněž vliv snížení produkce moče a zvýšení vstřebávání tekutin. Zmírnění nízkého krevního tlaku také podmiňuje vazokonstrikční vliv ADH. Vysokotlaké receptory pomáhají zvýšit TK zvýšením sympatické činnosti srdce a cév. Kromě toho sympatická činnost přispívá k pocitu žízně a zvýšení aktivity ADH. Naopak aktivita ADH a žížeň jsou inhibovány, když je objem ECT a TK zvýšen. TK se obnoví do normální hodnoty pomocí potlačení příjmu vody, spolu s odstraněním nadměrného objemu ECT v moči (Sherwood, 2008).

Dalším podmětem pro zvyšování žízně a sekrece vasopresinu je angiotenzin II. Aktivací renin-angiotenzinogenního systému dochází k stimulaci sekrece reninu a následně tvorbě angiotenzinu II. Ten stimuluje sekreci aldosteronu, což vede k nutkání pít. Současně stimuluje ADH k reabsorbci vody v ledvinách (Sherwood, 2008).

### **2.5.2.3 Další faktory ovlivňující sekreci ADH**

K ostatním stimulantům vylučování ADH patří emociální stres, bolest, akutní infekce, trauma, nevolnost, zvracení a různé léky (včetně morfinu, nikotinu a vysokých dávek barbiturátů). Naproti tomu alkohol, kofein a antagonisté opiátů jsou silnými inhibitory uvolňování ADH (Nussey et al., 2001, Ganong, 2002).

## 2.6 Aquaporiny

Aquaporiny (AQP) jsou integrální homotetramerní membránové proteiny exprimované ve všech organismech. Hrají zásadní roli v regulaci transportu vody v buňce v režii osmotického gradientu. U savců bylo prozatím zjištěno 13 různých AQP (AQP0 - AQP12) (Tab. 2), které jsou zapojeny do fyziologických procesů zahrnujících žízeň, koncentraci moče v ledvinách, trávení, regulaci tělesné teploty, sekreci a vstřebávání spinální tekutiny, rozmnožování, sekrece slz, slin, potu a žluči (Lewin, 2007, Boone et al., 2008)). Odhadovaná selektivní permeabilita jednoho kanálu pro vodu je kolem 3 miliard molekul vody za sekundu (Jabor a kol., 2008). AQP také zprostředkovávají přepravu různých malých molekul, jako je peroxid vodíku, močovina, glycerol a anionty. Lze je tedy rozdělit do dvou hlavních skupin: klasické aquaporiny a aquaglyceroporiny (Offermanns et al., 2008).

AQP0, 1, 2, 4 a 5 patří mezi klasické aquaporiny, propustné pouze pro vodu, zatímco AQP3, 7, 9, 12 jsou aquaglyceroporiny (Bonne et al., 2008).

### 2.6.1 Regulace AQP

K regulaci AQP dochází přinejmenším třemi mechanismy. První je změna exprese proteinu, druhý je mechanismus externalizace „spící“ formy aquaporinů v cytoplazmatických váčcích (zprostředkováno např. ADH) a třetí je vrátkování (gating). Vrátkování zprostředkuje například změna intracelulárního pH (změna extracelulárního pH je bez efektu na permeabilitu kanálu). Snížením pH se blokuje transport vody prostřednictvím AQP2. Zcela opačně se chová AQP6, kdy pokles pH zvyšuje permeabilitu (Jabor et al., 2008).

Tab. 2: Klasifikace AQP (údaje převzaty z Jábtor et al., 2008 a Bonne et al., 2008)

AQP	Synonyma	Genový lokus	Počet AMK	Lokalizace	Substrát	Regulace
AQP0	Major intrinsic protein	12q13	263	oční čočka	voda	
AQP1	Channel-like integral protein of 28 kDa	7p14	269	ledviny, endotel kapilár a cév, GIT, erytrocyty, muž. pohlav. systém, oči	voda	hormonální
AQP2	WCH-CD, AQPCD	12q13	271	ledviny, varlata	voda	ADH, PGE <sub>2</sub>
AQP3	Glycerol-transporting integral protein	9p13	285	ledviny, epitel moč. měchýře, GIT, dých. cesty, oči, mozek, kůže	voda, glycerol, močovina	ADH, změna ECT pH
AQP4	Mercury insensitive water channel	18q11.2-q12.1	307	CNS, ledviny, dých. cesty, kosterní sval, žaludek, sítnice, uši	voda	neregulovaný
AQP5		12q13	282	plíce, GIT, slzné a potní žlázy	voda	ano
AQP6	Water channel protein3	12q13	279	ledviny	voda, chloridy	ano
AQP7		9q13	269	ledviny, varlata, GIT, nezralé dendrit. buňky, uši, adipocyty, srdce	voda, glycerol, močovina, soli těžkých kovů	nejasnost regulace
AQP8		16p12	263	GIT, varlata, srdce, ledviny, plíce, placenta, mitochondrie	voda, močovina, peroxid vodíku	nejasnost regulace
AQP9		15q22.1-q22.2	295	játra, leukocyty, ledviny, plíce, slezina, mozek	voda, glycerol, močovina, soli těž. kovů, linear. polyoly, puriny, pyrimidiny, nukleosidy	nejasnost regulace
AQP10		1q22	264	tenké střevo	voda	
AQP11		11q13.4	271	ledviny, mozek, pancreas	voda	
AQP12		2q37.3	295	pancreas	voda	



## 2.6.2 Struktura AQP

Struktura všech aquaporinů je podobná, jde o proteiny s molekulovou hmotností 28 000 g/mol (28 kDa, pouze peptidový skelet bez glykosylace). Obsahuje šest válcových transmembránových domén (N- i C-terminus jsou umístěny intracelulárně). První a čtvrtá válcová transmembránová doména naléhá na lipidovou dvojvrstvu, ostatní čtyři jsou propojeny kličkami, které vytvářejí póry pro vodu připomínající přesýpací hodiny. V nejužším místě jsou v kličkách dvě trojice aminokyselin – Asn-Pro-Ala (NPA). Tato struktura je předpokladem selektivity vodního kanálu pro vodu, kdy jsou transportovány pouze molekuly vody a není možný průchod hydroxoniového kationtu  $\text{H}_3\text{O}^+$  (Jabor et al., 2008).

## **3 Patologické stavy vyvolané nedostatečnou nebo nadměrnou sekrecí ADH**

### **3.1 Syndrom neadekvátní sekrece ADH (SIADH)**

SIADH nazývaný také jako syndrome of inappropriate ADH secretion, SIAD-syndrome of inappropriate antidiuresis nebo syndrom Schwartzův-Bartterův. Při tomto syndromu dochází k dysproporčně vysoké sekreci ADH, jejímž následkem je zvýšená reabsorpce vody v distálních tubulech ledvin. Dochází tak k hypoosmolalitě extracelulární tělesné tekutiny (pod 275 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) a současně k dysproporčně vysoké osmolalitě moči (nad 100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Takto nízká osmolalita plazmy vede k přesunu tekutiny z extracelulárního prostoru do intracelulárního. Hypoosmolalita je spojena s euvolémií, nedochází tedy ke změnám krevního volumu (Marek et al., 2002). Expanze extracelulárního objemu však vede ke zvýšené hladině atriálního natriuretického faktoru a ke snížení reabsorpce sodíku v proximálním tubulu ledvin (Bureš et al., 2003). To se projeví jako hyponatremie a hypochloremie (Marek et al., 2002). SIADH je obvykle spojen s nízkou koncentrací kreatininu a močoviny, což je méně specifické pro starší pacienty, neboť s věkem stoupá hladina močoviny v plasmě a zároveň se snižuje její exkrece ledvinami. Plazmatické koncentrace hydrogenuhličitanů, draslíku a CO<sub>2</sub> zůstávají obvykle normální navzdory ředění SIADH. Anion gap (AG) se snižuje úměrně s velikostí ředění (Decaux et al., 2008).

Následkem těchto změn dochází k poruchám nervosvalového dráždění, poruchám činnosti mozku (mráкотné stavy, delirantní stavy, poruchy vědomí až koma) a poruchám krevního oběhu. Tento stav se označuje také jako otrava vodou a může vést k smrti (Stárka et al., 2005). Nemocní přitom mají normální funkci ledvin, nadledvin, štítné žlázy, srdce a jater (Decaux et al., 2008).

Lze rozlišit čtyři typy osmoregulačních defektů. U 20 % nemocných jsou velké nepravidelné změny ADH bez vztahu k osmolaritě séra (typ A). U 35 % pacientů je sekrece nadměrná, ale úměrná osmolalitě (typ B). Rovněž u 30 % nemocných dochází k vysoké basální sekreci, a ta se dále zvyšuje se zvyšující se osmolalitou séra (Typ C). U posledních 10 % pacientů s SIADH není identifikovatelná abnormalita v osmoregulaci sekrece ADH (Decaux et al., 2008). Hlavní příčiny tohoto onemocnění shrnuje tabulka 3 (Tab. 3).

Tab. 3: Příčiny SIADH (převzato od Zamrazil et al., 2004)

<p><b>Nádory</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchogenní karcinom (malobuněčný), mezotelion, thymon, karcinom duodena, pankreatu, ureteru, dělohy, leukémie</li> </ul>
<p><b>Onemocnění CNS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expanzivní léze (nádor, absces, hematom)</li> <li>• Záněty (encefalitida, meningitida, lupus)</li> <li>• Degenerativně-demyelizační procesy (Guillain-Bare, roztroušená skleróza)</li> <li>• Jiné (trauma, operace hydrocefalu, psychóza, delirium, subarachnoideální krvácení)</li> </ul>
<p><b>Navozené léky</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulace sekrece ADH (nikotin, tricyklická antidepresiva, fenothiaziny)</li> <li>• Potenciace účinku (adiuretin)</li> <li>• Obojí nebo nejasné (carbamazepin, extáze, chlorpropamid)</li> </ul>
<p><b>Plicní choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekční (TBC, bakteriální a virové pneumonie, aspergilóza)</li> <li>• Jiné (obstrukční choroba, akutní respirační insuficience)</li> </ul>
<p><b>Ostatní</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIDS</li> <li>• Dlouhodobé fyzické zatížení</li> <li>• Senilní atrofie</li> </ul>

Symptomatická těžká hyponatrémie vyžaduje korekci infúzní léčbou. Používá se izotonický nebo hypertonický (3-5 %) roztok NaCl podle stavu hydratace, při převodnění spolu s furosemidem. Hladina sodíku v séru nemůže stoupat rychleji než o 1 mmol/l za 2h, jinak hrozí vznik osmotického demyelizačního syndromu.

Chronickou asymptomatickou hyponatremii lze ovlivnit omezením příjmu tekutin na 800-1000 ml za den, což vede během 2-3dnů k váhovému úbytku 2-3 kg a k normalizaci natrémie a výdeje sodíku močí. Ztráty sodíku lze také ovlivnit chronickým podáváním furosemidu (40-80 mg) za současného zvýšeného přísunu sodíku. Z léků, působících proti účinkům ADH je u nás registrováno lithium, které je až lékem poslední volby pro řadu vedlejších příznaků (Bureš et al., 2003).

## 3.2 Diabetes insipidus

Jako diabetes insipidus (DI) označujeme ztrátu schopnosti adekvátně snížit vylučování vody močí (koncentrovat moč) při vzestupu osmolality séra. Klinicky nejnápadnějším projevem je polyurie, nemocný obvykle močí 8 až 12 litrů hypotonické moče (pod 200 mOsm/l), vzácně i přes 20 l, jejíž hustota se pohybuje mezi 1003 až 1008 g/l. Pokud se tato polyurie kompenzuje dostatečným přívodem tekutin (polydipsií), nedochází k žádným dalším chorobným změnám (Stárka et al., 2005; Marek et al., 2002). Pokud se však s nějakého důvodu sníží pocit žízně a tím i příjem tekutin, hrozí smrtelná dehydratace (Ganong, 2002). Častější je inkompletní insipidus, který může někdy jen mírně zvyšovat denní diurézu nad horní hranici normy (2,5 l) (Marek et al., 2002).

Při DI je obvykle snížen krevní tlak, objevuje se tachykardie, vzestup hematokritu a koncentrace sérových bílkovin. V pokročilých fázích dochází ke změnám EKG, EEG, nervosvalové dráždivosti, hypotonii bulbů a kůže (Stárka et al., 2005).

Rozlišují se čtyři základní příčiny tohoto onemocnění: (1) Nedostačující sekrece ADH, což je nejčastější závada. Označuje se jako centrální, neurohypofyzární nebo neurogenní DI. (2) Necitlivostí renálních tubulů na normální hladiny ADH, známá jako nefrogenní diabetes insipidus (NDI). (3) Polydipsie, která je způsobena nadměrným příjmem vody, který může vyústit v polyurii. (4) Gestační DI, který je charakterizovaný zvýšením metabolismu vasopresinu během těhotenství (Fujiwara et al., 2008).

### 3.2.1 Diabetes insipidus centralis

Etiologie centrálního diabetes insipidus zůstává asi ve 30 % případů neznámá (idiopatická), ve 25 % je příznakem maligního nebo benigního nádoru (nejčastěji kraniofaryngeomu, metastatického nádoru) nebo granulomatózního procesu, 16 % případů je posttraumatických a 20 % důsledkem operace, nejčastěji na hypofýze. Vzácné jsou dědičné formy DI (Zamrazil et al., 2007).

Familiární diabetes insipidus (FNDI) je autozomálně dominantní onemocnění způsobené mutací genu pro prekurzor ADH. První příznaky se objevují mezi 1 – 6 rokem života. Snížená koncentrace ADH na úrovni jeho syntézy může být doprovázena atrofií neurohypofýzy a sníženým počtem neuronů nucleus supraopticus a nucleus paraventricularis (Christensen, 2004). V plazmě je snížené množství osteokalcinu a dochází k snížení denzity skeletu.

Další dědičnou formou s příznaky DI je autozomálně recesivní Wolfranův syndrom. Mezi jeho základní příznaky patří diabetes insipidus, diabetes melitus 1. typu, atrofie optického nervu se slepotou a hluchotou. Dochází k mutaci integrálního proteinu wolframinu, jehož gen WFS1 má lokus 4p16.1 (Jabor et al., 2008).

Při léčbě centrálního diabetu insipidu se používá substituční terapie syntetickým analogem antidiuretického hormonu desmopresinem (1-deamino-8-D-argininvasopresin) s cílem snížit diurézu obnovením zpětné reabsorpce vody v ledvinách. Desmopresin (DDAVP) vzniká jednak deaminací molekuly arginin-vasopresinu, což prodlužuje jeho antidiuretické účinky o 8-10 hodin v důsledku pomalejšího enzymatického štěpení, jednak nahrazením L-argininu za D-arginin, což téměř eliminuje vasokonstrikční efekt. K dispozici je několik forem tohoto preparátu, kapková, tabletová, sprejová a injekční (Zamrazil et al., 2004).

U obou typů DI léčba vyžaduje infúzní terapii ke korekci objemu a doplnění vody. Deficit vody lze vypočíst podle vzorce (Zamrazil et al., 2007) :

$$\text{Vodní deficit} = 0,6 \times \text{hmotnost} \times \left(1 - \frac{140}{\text{natrémie}}\right)$$

### 3.2.2 Nefrogenní diabetes insipidus (NDI)

Získaný NDI podle nejčastějších příčin lze rozdělit do tří skupin: (1) Elektrolytové poruchy, mezi které patří hypokalemie a hyperkalcemie; (2) Obstrukce močových cest - jde o závažný klinický stav, který se u dětí vyskytuje obvykle z důvodu vrozené vady ledvin a močových cest, zatímco u dospělých je většinou způsobeno kameny, zvětšením prostaty a nádory (Robben et al, 2008); (3) Farmaka - například lithiumkarbonát snižuje citlivost renálních tubulů na ADH tím, že inhibuje adenylátcyklasu sensitivní na ADH (Greenspan, 2003).

Vrozený NDI lze rozdělit na X-vázaný, autozomálně recesivní a dominantní. X-vázaný NDI je nejvýznamnější forma vrozeného NDI, která je způsobena mutací genu *AVPR<sub>2</sub>* kódující V<sub>2</sub> receptor (Fujiwara, 2008). Autozomální formy NDI jsou způsobeny mutacemi genu pro AQP2.

Pokud je to možné, má se léčit základní onemocnění. Je důležité rozpoznat časně familiární formy, protože novorozenci jsou obzvláště citliví co do vzniku neurologického postižení z dehydratace. Podávají se diuretika současně s omezením soli

v potravě. Nemocné s parciální necitlivostí na vasopresin je možné léčit velkými dávkami DDAVP (Greenspan, 2003).

### **3.2.3 Primární polydipsie**

Lze jí nazývat také jako psychogenní polydipsie. Jedná se o poruchu žízně způsobenou buď psychogenními příčinami, nebo změnami osmotické i neosmotické regulace žízně. Nemocní nadměrně pijí, obvykle více než 5 l vody denně, a to vede k diluci extracelulární tekutiny, inhibici sekrece vasopresinu a vodní diuresi (Greenspan, 2003).

## 4 Biochemické markery SIADH a DI

Při stanovení diagnózy SIADH a DI je důležité sledovat vybrané biochemické markery a renální funkční parametry (Tab. 4). Hodnotí se samotné hodnoty těchto parametrů, ale i vztahy mezi nimi. V diferenciální diagnostice je nutné odlišit diabetes melitus, hyperparathyrosu, hyperthyreosu, Connův syndrom a psychogenní polydipsii (internet 5). Dále je nutno uvažovat i vlivy, které mohou nálezy typické pro jednotlivé poruchy měnit. Mezi tyto vlivy patří stav hydratace, oběhové poměry, suplementace vody a iontů, diuretická léčba a orgánová funkce (internet 4, internet 5). Nevedou-li níže uvedené hodnoty testů k vysvětlení polyurie provádí se test odnětí tekutin, DDAVP test nebo Hickey- Hareův test (Bureš et al., 2003).

Tab. 4: Laboratorní rozlišení syndromu SIADH a DI (převzato od Racek et al., 2006).

Laboratorní vyšetření	Fyziologické hodnoty	SIADH	DI
Diuréza (l)	1,5	N- ↓	↑
S-Na <sup>+</sup> (mmol/l)	132-145	< 135	>145
S-osmolalita (mmol/kg)	275/295	< 280	>295
U-Na <sup>+</sup> (mmol/l)	25	>25	<25
dU-Na <sup>+</sup> (mmol)	120-240	< 100-150 >	<příjem Na <sup>+</sup>
U-osmolalita/S-osmolalita	1	>1	<1
FE H <sub>2</sub> O	0,01-0,02	N- ↓	↑
FE Na <sup>+</sup>	0,004-0,012	N- ↓	N-↓
Clarence kreatininu (ml/l)	1,3-2,8	↑	N
ADH (pg/l)	1-2	N- ↑	↓

N = normální, ↑ = zvýšená, ↓ = snižená, S- sérum, U – moč, FE- frakční exkrece

### 4.1 Stanovení sodíku

Preanalytická příprava pacienta probíhá bez speciálních příprav, musí pouze být nalačno. Biologický materiál potřebný pro stanovení je sérum, plazma, plná krev a moč. Moč se sbírá za 24 (12) hodin do plastové nádoby bez konzervačních přísad s přesností objemu na 10 ml. Po odběru materiálu je nutno dodržet 24 hodinovou dodací lhůtu do laboratoře, kde je nutno v případě séra oddělit do 1 hodiny krevní elementy a krevní sraženinu. Používané metody pro analýzu sodíku jsou iontově-selektivní elektroda ISE (plazma, sérum, moč), přímá potenciometrie (plná krev) a nepřímá potenciometrie

(sérum, plazma moč). Výsledek může být nepatrně ovlivněn interferencí s hemolýzou (internet 6).

## 4.2 Osmolalita

V preanalytické fázi není nutno pacienta nějak speciálně připravovat. Osmolaritu lze stanovovat v plazmě (Li-heparin), v séru a v jednorázové moči. Dodací lhůta vzorku do laboratoře je 2 hodiny při skladování v 4-8 °C. Vyšetření se provádí pomocí kryometrie. Stanovení v moči ovlivňuje pitný režim a cirkadiální rytmy (internet 7).

## 4.3 Frakční exkrece

U většiny látek je jejich množství profiltrované v glomerulech dále modifikováno v tubulárním systému ledvin resorpcí či sekrecí. Platí vztah, že profiltrované množství (glomerulární filtrace, GF) se rovná součtu množství vyloučeného (frakční exkrece) a vstřebaného v tubulech (tubulární resorpce, TR).

FE je podíl dané látky z množství profiltrovaného v glomerulech, který je za stejnou časovou jednotku vyloučen z definitivní moči. Jiná definice říká, že FE dané látky se rovná podílu její clearance a glomerulární filtrace. Pro určení průběhu GF stačí sledovat pouze hodnoty FE: Jeli její hodnota vyšší než 1,0 (nebo-li > 100%), znamená to, že se daná látka v tubulech více secernuje, než vstřebává. Je-li FE = 0 je látka v tubulech kompletně resorbována, je-li FE = 1, odpovídá vyloučené množství profiltrovanému (Racek, 2006).

## 4.4 Clearance kreatininu

Pro stanovení glomerulární filtrace se také používají nízkomolekulární látky, které se bez omezení filtrují v glomerulech a nepodléhají přitom tubulární sekreci ani resorpci. V klinické praxi se glomerulární filtrace odhaduje pomocí clearance kreatininu, který vzniká přeměnou tělesného kreatinu, obsaženého v mozku a především ve svalech. Clearance kreatininu se vypočítá podle vzorce: ( $U_{kr}$  = koncentrace kreatininu v moči,  $P_{kr}$  = koncentrace kreatinu v plazmě a  $V$  = diuréza v ml/s).

$$Cl_{kr} = [ml/s] = \frac{U_{kr}}{P_{kr}} \approx GF$$



Aby se vyloučil vliv nestejně velikosti těla, hmotnosti a konstituce, přepočítává se tato hodnota ( $GF_{cor}$ ) na ideální povrch těla, tj.  $1,73 \text{ m}^2$ . Skutečný povrch těla  $S$  ( $\text{m}^2$ ) se odečítá z monogramu nebo se vypočítá s hmotností pacienta  $m$  (kg) a jeho výšky  $h$  (cm), např.:

$$GF = \frac{GF}{S} \times 1,73$$
$$S = 0,0167 \times \sqrt{m \times h}$$

Clearance kreatininu se vyšetřuje jako jednorázová (moč se sbírá v jednom sběrném období, obvykle za 24 hodin) nebo frakcionovaná (moč se sbírá ve více intervalech, obvykle jsou čtyři tříhodinové intervaly přes den a tři čtyřhodinové intervaly v noci) (Racek, 2006).

## 4.5 ADH a kopeptin

Vasopresin se v krvi váže na krevní destičky a je rychle degradován. Pro jeho velkou nestabilitu není v běžné rutinní klinické praxi stanovován. Při sekreci vasopresinu se však ekvimolárně uvolňuje kopeptin, který se považuje za možný ukazatel sekrece ADH. Kopeptin je peptid s neznámou biologickou aktivitou (pravděpodobně bez aktivity), který pochází z C-terminální části molekuly pro-vasopresinu. Molekulová hmotnost s navázanými sacharidovými jednotkami je kolem  $5000 \text{ g/mol}$  (cca  $5 \text{ kDa}$ ).

Referenční hodnoty kopeptinu nepřesahují  $14 \text{ pmol/l}$  (97,5 percentil  $13,8 \text{ pmol/l}$ ), medián je  $4,2 \text{ pmol/l}$  ve věku 18-80 let (bez věkové závislosti) s nižšími hodnotami u žen (medián u mužů  $5,2 \text{ pmol/l}$ , medián u žen  $3,7 \text{ pmol/l}$ ). Rozložení u mužů je v referenční populaci spíše gaussovské, u žen nikoli. U mužů se může projevit výrazně větší odpověď na zátěž vodou (pokles koncentrace kopeptin) a potravou (zvýšení koncentrace). Po fyzické zátěži se koncentrace kopeptinu zvyšuje, nepřesahuje ale trojnásobek výchozích hodnot. U septických pacientů se koncentrace zvyšuje na hodnoty kolem  $80 \text{ pmol/l}$  s rozmezím asi  $11 - 228 \text{ pmol/l}$ . Korelace s plazmatickou koncentrací ADH je  $0,78$  (Morgenthaler, 2006).

Metoda stanovení (immunoassay) má uspokojivé analytické znaky s mezí detekce  $1,7 \text{ pmol/l}$ , reprodukovatelností (mezilaboratorní) pod  $20 \%$  při koncentraci nad  $2,25 \text{ pmol/l}$ . Analyt je poměrně stabilní, ztráta pod  $20 \%$  koncentrace je 7 dnů při pokojové teplotě, 14 dnů při  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  (Jabor et al., 2008).

## 4.6 Test odnětí tekutin

Jeho principem je odnětí tekutin na tak dlouhou dobu, až osmolalita séra stoupne bezpečně nad osmotický práh pro vyplavení ADH (ten je 280 mOsmol/kg, při testu se požaduje 300 mOsmol/kg). Nemocný nepije od večera a druhý den se sleduje osmolalita séra a moči každé dvě hodiny tak dlouho, dokud osmolalita séra nepřesáhne požadovaných 300 mOsmol/kg (nebo natrémie 150 mmol/l). Poté se podají intravenózně 4  $\mu$ g desmopresinu a za hodinu se změří poslední osmolalita moči. Doba potřebná k dosažení uvedené hyperosmolality séra je krátká u kompletního DI (4 h), naopak může být dlouhá u nemocných s psychogenní polydipsii (18 h) (Bureš et al., 2003).

## 4.7 DDAVP test

Pacientovi se podá intranazálně 10  $\mu$ g DDAVP (tj. 2 kapky do každé nosní dírky). Následuje sběr moči ve čtyřech hodinových intervalech a změří se osmolalita. Test ukazuje schopnost distálního tubulu a sběrného kanálku reagovat na ADH produkcí koncentrované moči (Racek et al., 2006). S centrálním DI se osmolalita moče zvýší o více než 50 %, u nemocných s NDI o méně než 50% a u pacientů s primární polydipsii pod 9 % (Greenspan, 2003).

## 4.8 Hickey-Hareův test

Tento test se provádí pro odlišení psychogenní polydipsie a DI. Pacientovi se intravenózně aplikuje hypertonický roztok NaCl, u pacientů s psychogenní polydipsií fyziologicky dochází k aktivaci ADH a poklesu diurézy. U pacientů s DI k poklesu diurézy nedojde (Internet 8).

## 5 Závěr

Účinky ADH můžeme rozdělit a renální a extrarenální. V ledvinách ADH působí prostřednictvím  $V_2$  receptorů na buňky distálních tubulů a sběrných kanálků. Dochází zde k zvýšení permeability laminární membrány prostřednictvím zvýšeného počtu aquaporinů, čímž dochází ke koncentraci moči. Mezi extrarenální účinky zejména patří kontrola krevního tlaku, teploty, ztrát vody v bezvědomí a vylučování ACTH. Většina těchto funkcí probíhá pomocí  $V_{1A}$  a  $V_{1B}$  receptorů.

Nejčastěji vyskytující se patologické stavy spojené s vasopresinem jsou vyvolány nedostatkem ADH (diabetes insipidus) nebo jeho nadbytkem (syndrom neadekvátní sekrece SIADH). DI lze dále rozdělit na dva typy, na centrální diabetes insipidus způsobený nedostatečnou tvorbou ADH a nefrogenní diabetes insipidus, který vzniká v důsledku necitlivostí renálních tubulů na normální hladiny ADH.

Při diagnostice těchto patologických stavů je nutno posoudit hodnoty Na a osmolality v séru a moči, clearance kreatininu, FE  $H_2O$  a denní diurézu. Samotné stanovení ADH se v klinické praxi neprovádí z důvodů jeho rychlé degradace v krvi.

## 6 Seznam použitých zkratek

AC	adenylatcyklaza
ACTH	adrenokortikotropin
ADH	antidiuretický hormon
AQP	aquaporin
AMK	aminokyselina
ANP	atriový natriuretický peptid
AVP	arginin-vasopresin
CNS	centrální nervová soustava
C <sub>EL</sub>	koncentrace elektrolytů
DDAVP	desmopresin (1-deamino-8-D-argininvasopresin)
DI	diabetes insipidus
ECT	extracelulární tekutina
EEG	elektroencefalograf
EKG	elektrokardiograf
EWC	clearance bezelektrolytové vody
FDI	familiární diabetes insipidus
FE	frakční exkrece
GF	glomerulární filtrace
ISE	iontově-selektivní elektroda
PAK	proteinkinaza
MAP-kinaza	mitogen aktivující protein kinaza
NDI	nefrogenní diabetes insipidus
NPA	asparagin-prolin-alanin
SIDH	syndrom neadekvátní sekrece
TBC	tuberkulóza
TR	tubulární resorpce
TK	tlak krve

## 7 Literatura

- BOONE M., Tamma G., Deen P. (2008) Aquaporins In: Offermanns S., Rosenthal W. (eds.) Encyclopedia of Molecular Pharmacology. 2. vydání, Springer, New York, str. 213-214
- BUREŠ J., Horáček J. (2003) Základy vnitřního lékařství. Endokrinologie. 1. vydání, Galén, Praha, str.537-537
- DECAUX G., Musch W. (2008) Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 3: 1175-1184
- FUJIWARA T. M., Bichet D. G. (2005) Diabetes Insipidus. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 16: 2836-2846
- GANONG W. A. (2002) Přehled lékařské fyziologie. Centrální řízení viscerálních funkcí, 2 .vydání,Nakladatelství H & H, Jinočany, str.199-203
- GRANNER D. K. (2002) Hormony hypofyzy a hypothalamu. In: Murray R. K., Granner D. K., Mayes P: A., Rodwell V. W. (eds.) Harperova biochemie. 4. české vydání, Nakladatelství H & H, Jinočany, str. 523-533
- GREENSPAN F. S. (2003) Základní a klinická endokrinologie. Hypothalamus a hypofyza. 1. české vydání, Nakladatelství H & H, Jinočany, str. 125-133
- GUYTON C., Hall J. E. (2005) Text Book of Medical Physiology. The pituitary Hormones and Their Control by the Hypothalamus. 11. vydání, Elsevier science, str. 840-856
- HOLMES CL. Landry DW, Granton JT.(2003) Vasopressin and the Cardiovascular system. Science review 7: 427-434
- JABOR a. kol. (2008), Vnitřní prostředí, Základní regulační molekuly a systémy. 1. vydání, Grada, Praha, str. 157-228, str. 424-436
- KETTYLE W. M. (1998) Endocrine Pathophysiology, Posterior Pituitary. 1. vydání, Lippincott's series, New York, str. 53-69

- LENHART S., Marks A. R. (2007) Membranes and Transport Mechanisms In: Lewin B., Cassimeris L., Lingapaa R., Plopperg G. (eds.) Cells .Jones and Bartlett, Sudbury, str. 30-204
- MAREK J., Brodanová M. (2002) Endokrinologie, poruchy metabolismu a výživy. Onemocnění hypothalamo-hypofyzárního systému. 4. vydání, Galén, Praha, str. 32-38
- MORGENTHALER N. G., Struch A. Ch., Bergmann A. (2006) Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. Clinical Chemistry 52:1, 112-119
- NUSSEY S. S., Whitehead S. A. (2001) Endocrinology. The Pituitary Gland. 1.vydání, Bios Scientific Publishers Ltd., London, str. 283-331
- RACEK L. (2006) Klinická biochemie. Metabolismus vody, sodíku, draslíku a chloridů. Osmolalita. 2. vydání, Galén, Praha, str. 91-105
- ROBBEN J. H., Knoers N. V. A. M., Deen P. M. T. (2006) Cell Biological Aspects of the Vasopressin Type-2 Receptors and Aquaporin 2 Water Channel in Nephrogenic Diabetes Insipidus. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 291: F257-F270
- ROBERTSON G. L. (2001) Neurohypophysial System In: Becker K. L. (editor) Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3. vydání, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, str. 276-284
- ROSE (1994) Funkce Vasopresinu In: Jabor a kol. (2008)Vnitřní prostředí. 1. vydání, Grada, Praha, str. 159
- SHERWOOD L. (2010) Human Physiology: From Cell to Systems. Fluid and Acid-base Balance, 7. vydání, Books/cole, Belmont, str. 557-589
- STÁRKA L., Zamrazil V. (2005) Základy klinické endokrinologie. Onemocnění hypofýzy. 2. vydání, Maxdorf, Praha, str. 348-354
- ZAMRAZIL V., Pelikánová T. a kol. (2007) Akutní stavy v endokrinologii a diabetologii. Akutní stavy při onemocnění hypofýzy a hypothalamu. 1. vydání, Galén, Praha, str. 64-66

## 7.1 Internetové zdroje

- Internet 1      Desmopresin <http://www.minirin.cz/desmopresin/> [cit. 21.2 2010]
- Internet 2      <http://www.abcbodybuilding.com/exercisestress2.php>. [cit. 15.11 2009]
- Internet 3      Bowen A., Histology of the neurohypophysis [http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/hypopit/histo\\_neuro.html](http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/hypopit/histo_neuro.html)  
[cit. 10.1 2010]
- Internet 4      Kazda A., Poruchy efektivní osmolality  
<http://www.mzti.kvalitne.cz/labtech/2005/osmolalita.ppt> [cit. 21.2 2010]
- Internet 5      Oral I., Seminář interní kliniky  
[www.bnzlin.cz/oddeleni/ikipvz/files/diabetesinsipidus.ppt](http://www.bnzlin.cz/oddeleni/ikipvz/files/diabetesinsipidus.ppt) [cit. 6.4 2010]
- Internet 6      Sodík <http://ukb.lf1.cuni.cz/web/lab-vysetreni/metody.html?task=detail&cid=190> [6.4 2010]
- Internet 7      Osmolalita <http://ukb.lf1.cuni.cz/web/lab-vysetreni/metody.html?task=detail&cid=190> [6.4 2010]
- Internet 8      Maruna P., Přehled testů žláz s vnitřní sekrecí  
[http://patf.lf1.cuni.cz/stumat/endokrin\\_vys.pdf](http://patf.lf1.cuni.cz/stumat/endokrin_vys.pdf) [cit. 6.4 2010]