

Adipocytokiny a další prediktory přežití u hemodialyzovaných pacientů s metabolickým syndromem

Vostrý M.¹, Rajdl D.¹, Eiselt J.², Malánová L.³, Pikner R.⁴, Trefil L.¹, Racek J.¹

¹Ústav klinické biochemie a hematologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

²1. interní klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

³Dialyzační středisko B. Braun Avitum, Plzeň

⁴Oddělení klinických laboratoří, Klatovská nemocnice, a. s.

SOUHRN

Cíl studie: Prozkoumat vztahy zavedených a zvažovaných prediktorů přežití u hemodialyzovaných pacientů a zjistit jejich spojitost s přítomností metabolického syndromu (MS).

Typ studie: Observační průřezová studie.

Název a sídlo pracoviště: Ústav klinické biochemie a hematologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň.

Materiál a metoda: 80 hemodialyzovaných pacientů (věk 67,0 [61,0–73,5] let, BMI 27,5 [22,7–33,0] kg/m²; medián [mezikvartilové rozpětí], 37 žen) bylo rozděleno do 2 skupin podle definice MS (NCEP ATP III) (39 pacientů s MS). Vylučovací kritérium: CRP > 30 mg/l. Vzorky séra a plazmy byly odebrány těsně před zahájením hemodialýzy. Sledovány byly následující parametry: adiponektin (včetně vysokomolekulární formy), leptin, TNF-alfa, PAI-1, ADMA, inzulin, CRP, albumin. K hodnocení rozdílů mezi skupinami byl použit Wilcoxonův dvouvýběrový test.

Výsledky: U adiponektinu a leptinu byly nalezeny rozdíly mezi pohlavími v rámci skupin. Koncentrace adiponektinu a podíl jeho vysokomolekulární (HMW) formy byly vyšší u žen ve skupině bez MS (95% CI pro rozdíl mediánů 0,45–10,33 mg/l, respektive 0,006–0,10, p < 0,05), ale mezi pohlavími u pacientů s MS se významně nelišily. Na druhou stranu, hladiny leptinu byly vyšší u žen pouze ve skupině s MS (CI 7,30–52,80 µg/l, p < 0,05). U pacientů s MS byly u obou pohlaví pozorovány nižší hladiny adiponektinu (CI 2,57–8,78 mg/l pro muže a 5,90–14,94 mg/l pro ženy, p < 0,001), nižší podíl HMW formy (CI 0,02–0,13 pro muže a 0,10–0,21 pro ženy, p < 0,001), vyšší hladiny leptinu (CI 11,50–48,10 µg/l pro muže a 31,60–78,40 µg/l pro ženy, p < 0,001) a vyšší hladiny inzulinu (CI 5,4–14,5 mIU/l, p < 0,001). U následujících parametrů nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi skupinami: ADMA (CI -0,32–0,13 µmol/l, p = 0,45), CRP (CI -1,55–3,05 mg/l, p = 0,59), PAI-1 (CI -0,7–6,3 µg/l, p = 0,16), TNF-alfa (CI -0,46–0,12 ng/l, p = 0,28) a albumin (CI -2,1–0,8 g/l, p = 0,41).

Závěr: Koncentrace adiponektinu a leptinu odrážely přítomnost MS, hladiny zavedených prediktorů přežití, CRP a albuminu, se ale překvapivě mezi skupinami nelišily. Tyto výsledky by nasvědčovaly omezenému významu MS v prognóze hemodialyzovaných pacientů.

Klíčová slova: metabolický syndrom X, adipokiny, ledviny – selhání chronické, hemodialýza.

SUMMARY

Vostrý M., Rajdl D., Eiselt J., Malánová L., Pikner R., Trefil L., Racek J.: Adipocytokines and other survival predictors in hemodialysis patients with metabolic syndrome

Objective: To explore the relationships of established or putative survival predictors in hemodialysis patients and their connection with the presence of the metabolic syndrome (MS).

Design: Observational, cross-sectional.

Settings: Department of Clinical Biochemistry and Hematology, Faculty Hospital and Charles University – Faculty of Medicine in Pilsen, Czech Republic.

Material and methods: 80 hemodialyzed patients (median [IQR] of age = 67.0 [61.0–73.5] years, BMI = 27.5 [22.7–33.0] kg/m², 37 females) were divided into 2 groups according to NCEP ATP III definition of the MS (39 patients with MS). Exclusion criterion: CRP level > 30 mg/l. Serum and plasma samples were taken prior to hemodialysis initiation. Following parameters were examined: adiponectin (including high-molecular weight form), leptin, TNF-alpha, PAI-1, ADMA, insulin, CRP, albumin. Comparison between groups was done using Wilcoxon rank-sum test for independent samples.

Results: Gender differences have been found in adiponectin and leptin levels within the groups. Adiponectin levels and the portion of its high-molecular weight (HMW) form were higher in females in the group without MS (95% CI for the difference of medians 0.45–10.33 mg/l and 0.006–0.10, p < 0.05), respectively, but were not different between sexes in the patients with MS. On the other hand, leptin levels were different (higher in females) only in the group with MS (CI 7.30–52.80 µg/l, p < 0.05). Both for males (M) and females (F), the group with MS showed lower adiponectin levels (CI 2.57–8.78 mg/l for M and 5.90–14.94 mg/l for F, p < 0.001), lower portion of HMW-adiponectin (CI 0.02–0.13 for M and 0.10–0.21 for F, p < 0.001), higher levels of leptin (CI 11.50–48.10 µg/l for M and 31.60–78.40 µg/l for F, p < 0.001) and higher levels of insulin (CI 5.4–14.5 mIU/l, p < 0.001). No statistically significant differences were found in ADMA (CI 0.32–0.13 µmol/l, p = 0.45), CRP (CI 1.55–3.05 mg/l, p = 0.59), PAI-1 (CI 0.7–6.3 µg/l, p = 0.16), TNF-alpha (CI 0.46–0.12 ng/l, p = 0.28) and albumin levels (CI 2.1–0.8, p = 0.41).

Conclusion: The concentration of adiponectin and leptin well reflected the presence of the metabolic syndrome. Surprisingly, levels of conventional survival predictors (CRP, albumin) did not vary between the groups. These findings may suggest a limited relevance of the MS concept in the prognosis of HD patients.

Key words: metabolic syndrome X, adipokines, kidney failure – chronic, renal dialysis.

Úvod

Pojem metabolický syndrom (MS) znamená společný výskyt abdominální obezity, dyslipidémie, zvýšeného krevního tlaku a poruchy metabolismu glukózy. Jedná se o stav spojený s předčasným rozvojem aterosklerózy, chronického onemocnění ledvin a zvýšenou kardiovaskulární (KV) mortalitou. Prevalence MS v populaci hemodialyzovaných (HD) pacientů je velmi vysoká, podle Younga et al. dosahuje 69 % [1], a právě KV onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí pacientů s chronickým selháním ledvin [2]. Tuto skutečnost však nelze vysvětlit pouze na základě tradičních rizikových faktorů (např. cholesterol, obezita), u HD pacientů jsou pozorovány dokonce reverzní epidemiologické vztahy ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin [3]. Obezita, považovaná za dominantní komponentu MS, může mít paradoxně určitý pozitivní vliv na KV riziko a přežívání HD pacientů. Vliv hormonů tukové tkáně, adipocytokinů, na inzulínovou rezistenci a oxidační stres je v poslední době zdůrazňován. Selhání funkce ledvin způsobuje snížení degradace těchto hormonů, jejich zadržování v organismu a tedy modifikaci jejich jak prospěšného, tak škodlivého metabolického působení [4]. Selhání ledvin *per se* je spojeno s inzulínovou rezistencí, charakteristickou dyslipidémií, zánětlivým stavem a hyperkoagulabilitou – vykazuje tak určitou biochemickou podobnost s MS [5]. Celkový efekt a klinický význam jejich společného výskytu je však nejasný. Nástin patofyziologického pozadí je na obrázku 1.

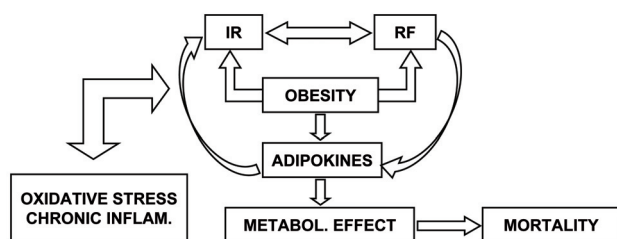


Fig. 1. Pathophysiological background of MS and renal failure (RF) co-occurrence

IR – insulin resistance

V této pilotní studii jsou hodnoceny laboratorní ukazatele, které mají zřejmý anebo údajný vztah k přežití HD pacientů. Adiponektin je hormon tukové tkáně vykazující protizánětlivé, antiaterogenní a inzulín-senzitizující účinky. Jeho vysokomolekulární (HMW) forma je považována za bioaktivní a lépe korelující s inzulínovou senzitivitou. Hypoadiponektinémie je novým KV rizikovým faktorem, výzkum vlivu adiponektinémie na mortalitu a KV výstupy u renálních pacientů však poskytuje nejednotné výsledky [6–8]. Oproti normální populaci jsou hladiny adiponektinu u HD pacientů výrazně zvýšené [9]. Leptin taktéž vykazuje mnohočetné metabolické účinky a v kontextu funkce ledvin se dává jeho zvýšená hladina do souvislosti s renální fibrózou a uremickou kachexií. U obézních jedinců leptin aktivuje sympatický a renin-angiotenzinový systém [9]. V HD populaci jsou jeho hladiny výrazně vyšší, relativně nižší hladina byla shledána prediktivní pro mortalitu [10]. Oba výše uvedené adipocytokiny vykazují mezipohlavní

rozdíly s koncentracemi vyššími u žen. Tumor nekrotizující faktor (TNF-alfa) a inhibitor plazminového aktivátoru 1 (PAI-1) nejsou produkovány výhradně tukovou tkání, lze je považovat za nespecifické adipocytokiny. TNF-alfa je produkován především makrofágy infiltrujícími tukovou tkáň, inaktivuje inzulínový receptor a snižuje produkci adiponektinu. PAI-1 je inhibitor fibrinolýzy, jeho hladiny jsou zvýšené u pacientů s metabolickým syndromem i renálním selháním a je pravděpodobně zodpovědný za pozorovaný prokoagulační stav [9]. Asymetrický dimethylarginin (ADMA) je endogenním inhibitorem syntázy oxidu dusnatého a jeho role v prognóze HD pacientů byla v poslední době intenzivně zkoumána. Výsledky studií ale nebyly zcela jednotné [11]. C-reaktivní protein (CRP) je nejužívanějším markerem zánětu a jeho pozitivní vztah k mortalitě HD pacientů byl mnohokrát potvrzen a je široce akceptován [12]. Hypoalbuminémie pozorovaná u HD pacientů je výsledkem zánětu a malnutrice a je rovněž silným prediktorem úmrtnosti v této populaci [13].

Cílem této práce je porovnat hladiny zavedených (CRP, albumin) a zvažovaných (adipocytokiny, asymetrický dimethylarginin) prediktorů přežití u hemodialyzovaných pacientů s metabolickým syndromem a bez něj a prozkoumat význam společného výskytu MS a terminální fáze selhání ledvin.

Metody

Do studie byli zahrnuti pacienti bez maligního onemocnění s minimální délkou hemodialyzační dialyzační léčby 3 měsíce. Prvotní výběr se uskutečnil na základě BMI (studijní skupina BMI > 30 kg/m² a kontrolní skupina BMI 19–25 kg/m²). Následně byli vyloučeni pacienti se známkami infekce (CRP > 30 mg/l). Zbylí pacienti (n = 80, věk 67,0 [61,0–73,5] let, BMI 27,5 [22,7–33,0] kg/m²; medián [mezikvartilové rozpětí], 37 žen) byli rozděleni do 2 skupin podle přítomnosti MS (39 pacientů s MS). Byla použita definice NCEP ATP III [14]. 30 % pacientů bylo anurických (diuréza < 100 ml/24 h), diuréza ostatních pacientů byla 1150 [700–1500] ml/24 h. Vzorky séra a plazmy byly odebírány po alespoň šestihodinovém lačnění, těsně před zahájením hemodialýzy (třisměnný režim). Kromě základních biochemických parametrů byly sledovány následující: adiponektin (včetně vysokomolekulární formy), leptin, TNF-alfa, PAI-1, ADMA, inzulín, CRP, albumin. Základní parametry (včetně albuminu a CRP > 10 mg/l) byly vyšetřeny na rutinním analyzátoru Olympus AU 2700. CRP < 10 mg/l byl stanoven setem firmy Orion Diagnostica na analyzátoru Olympus AU 400 (oba Olympus, Mishima, Japonsko). Ostatní parametry byly stanoveny pomocí následujících komerčních ELISA kitů: adiponektin (ALPCO, Windham, USA), leptin (BioVendor, Modřice, ČR), TNF-alfa (BioSource, Camarillo, USA), PAI-1 (Trinity Biotech, Bray, Irsko), ADMA (DLD Diagnostika, Hamburg, Německo), inzulín (BioSource, Camarillo, USA). K hodnocení rozdílů mezi skupinami byl použit Wilcoxonův dvouvýběrový test v prostředí programu MedCalc. Odhad rozdílu mediánů byl proveden

v prostředí programu R. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za signifikantní. Studie byla schválena společnou etickou komisí LF UK a FN v Plzni.

Výsledky a diskuse

Základní biochemické parametry jsou uvedeny v tabulce 1. Zastoupení mužů a žen uvnitř skupin je v nerovnováze, proto jsme zhodnotili hladiny měřených parametrů i s ohledem na pohlaví. Koncentrace adipocytokinů a dalších měřených parametrů jsou uvedeny v tabulce 2. Mezipohlavní rozdíly v rámci skupin byly nalezeny pouze u adiponektinu a leptinu, u kterých je to známou skutečností. Nicméně, koncentrace adipo-

nektinu a podíl jeho vysokomolekulární (HMW) formy byly vyšší u žen pouze ve skupině bez MS (95% CI pro rozdíl mediánů 0,45-10,33 mg/l, respektive 0,006-0,10, $p < 0,05$), ale mezi pohlavími u pacientů s MS se významně nelišily. Na druhou stranu, hladiny leptinu byly vyšší u žen pouze ve skupině s MS (CI 7,30 až 52,80 $\mu\text{g/l}$, $p < 0,05$). Statisticky významné mezipohlavní rozdíly byly tedy pozorovány pouze u skupiny, kde předpokládáme vyšší produkci daného adipocytokinů. Otázkou je, zda se jedná o statistický jev, nebo existuje rozdílná patofyziologie mezi pohlavími za různých podmínek. Adiponektin i leptin se částečně katabolizují v ledvinách, jejich případná zbytková funkce se může do hladin těchto adipocytokinů promítat. Reziduální diuréza, jako hrubý odhad reziduální funkce ledvin, se však mezi pohlavími uvnitř skupin nelišila.

Table 1. Basic characteristics of the study population

	WITHOUT MS (n = 41)		WITH MS (n = 39)	
Age (yr)	69	(62.3–76.3)	66	(61.0–71.8)
Gender male/female (%)	68.3 / 31.7		38.5 / 61.5	
Duration of HD (mo)	32	(15.5–72.3)	21	(9.3–36.3)
Diabetic patients (%)	29.3		51.3	
Anuric patients (%)	17.5		12.5	
Diuresis (ml/24 h) [†]	1150	(537–1500)	1150	(915–1500)
BMI (kg/m ²)	22.77	(21.2–24.1)	32.92	(31.0–35.5) **
Waist circumference (cm)	91	(86.5–98.5)	117	(110.0–123.5) **
HDL cholesterol (mmol/l)	1.01	(0.86–1.20)	0.95	(0.83–1.10)
Triglycerides (mmol/l)	1.32	(0.91–1.83)	2.25	(1.85–3.08) **
Glucose (mmol/l)	5.05	(4.53–5.70)	6.35	(4.94–7.81) *
Systolic pressure (mm Hg)	151	(130.0–162.3)	153	(135.5–160.8)
Diastolic pressure (mm Hg)	76	(68.80–82.30)	79	(69.3–82.0)

Data are presented as median (interquartile range). HD – hemodialysis, GFR – glomerular filtration rate, HDL – high density lipoprotein.

[†]In patients with urine output >100 ml/24 h

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ versus group without MS

Table 2. Adipocytokines and other mortality-related biochemical parameters

	WITHOUT MS (n = 41)		WITH MS (n = 39)		
ADPN - total (mg/l)	- males	12.77]*	(9.01–15.54)	5.92	(4.86–8.25) **
	- females	18.98]	(13.49–23.99)	8.70	(5.29–10.38) **
ADPN - HMW/total	- males	0.53]*	(0.48–0.55)	0.43	(0.39–0.50) **
	- females	0.57]	(0.53–0.62)	0.42	(0.36–0.50) **
Leptin ($\mu\text{g/l}$)	- males	4.05	(1.62–26.5)	37.80]*	(17.80–73.80) **
	- females	5.70	(2.50–15.45)	80.20]	(68.55–87.45) **
Insulin (mIU/l)		12.70	(10.37–15.90)	24.10	(15.45–37.78) **
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)		1.71	(1.23–1.97)	1.46	(1.16–1.94)
PAI-1 ($\mu\text{g/l}$)		13.83	(12.03–18.72)	17.33	(12.65–26.25)
TNF-alpha (ng/l)		2.58	(2.21–3.04)	2.466	(2.04–3.00)
CRP (mg/l)		4.44	(1.53–8.16)	5.19	(2.13–8.88)
Albumin (g/l)		42.2	(39.85–43.98)	41.90	(39.46–43.08)

Data are presented as median (interquartile range). ADPN – Adiponectin

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ versus group without MS

U pacientů s MS byly u obou pohlaví pozorovány nižší hladiny adiponektinu (CI 2,57–8,78 mg/l pro muže a 5,90–14,94 mg/l pro ženy, $p < 0,001$), nižší podíl HMW formy (CI 0,02–0,13 pro muže a 0,10–0,21 pro ženy, $p < 0,001$), vyšší hladiny leptinu (CI 11,50–48,10 $\mu\text{g/l}$ pro muže a 31,60–78,40 $\mu\text{g/l}$ pro ženy, $p < 0,001$) a vyšší hladiny inzulinu (CI 5,4–14,5 mIU/l, $p < 0,001$). Hladiny adiponektinu a leptinu jsou pro názornost zobrazeny na obrázku 2. U následujících parametrů nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi skupinami: ADMA (CI -0,32–0,13 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,45$), CRP (CI -1,55–3,05 mg/l, $p = 0,59$), PAI-1 (CI -0,7 až 6,3 $\mu\text{g/l}$, $p = 0,16$), TNF-alfa (CI -0,46–0,12 ng/l, $p = 0,28$) a albumin (CI -2,1–0,8 g/l, $p = 0,41$).

Relativní hypoadiponektinémii u skupiny s MS lze očekávat vzhledem ke známé asociaci s BMI. Za hlavní příčinu snížení hladiny adiponektinu se považuje lokální zánět, *in vitro* byla prokázána snížená exprese pod vlivem TNF-alfa a interleukinu 6. Mezi skupinami nebyl však nalezen rozdíl v koncentracích TNF-alfa ani CRP. V procesu multimerizace adiponektinu hrají významnou roli posttranslační modifikace [15]. Urémie je spojena s karbonylovým stresem a vyšší hladinou

glykoxydačních produktů [16]. U HD pacientů s MS by měly být glykoxydační procesy ještě výraznější a mohly by být zodpovědné za námi pozorované snížení podílu HMW formy adiponektinu. Nicméně, podle Shena et al. je frakce HMW formy u HD pacientů vyšší než u kontrol, nelze jí tedy vysvětlit vyšší inzulinovou rezistencí u těchto pacientů; je spíše adaptační odpovědí na uremické prostředí [17]. Zvýšení leptinu u skupiny s MS rovněž není překvapující, pozoruhodná je však vysoká variabilita koncentrace u mužů. Tradiční a široce akceptované ukazatele přežití u HD pacientů se mezi studijními skupinami statisticky významně nelišily. Tento fakt lze chápat jako „neschopnost“ metabolického syndromu rozdělit studovanou populaci s ohledem na prověřené rizikové faktory. Naše výsledky by tedy na základě tohoto úsudku podporovaly myšlenku, že metabolický syndrom má omezený dopad a pochybný klinický význam u hemodialyzovaných pacientů. Určitým omezením naší studie je diskontinuita studijní populace, zvláště s ohledem na možné chápání metabolického prostředí u selhání ledvin jako metabolického syndromu s malnutricí, respektive bez obezity [18]. Výsledky je proto nutné interpretovat striktně jako porovnání dvou subpopulací.

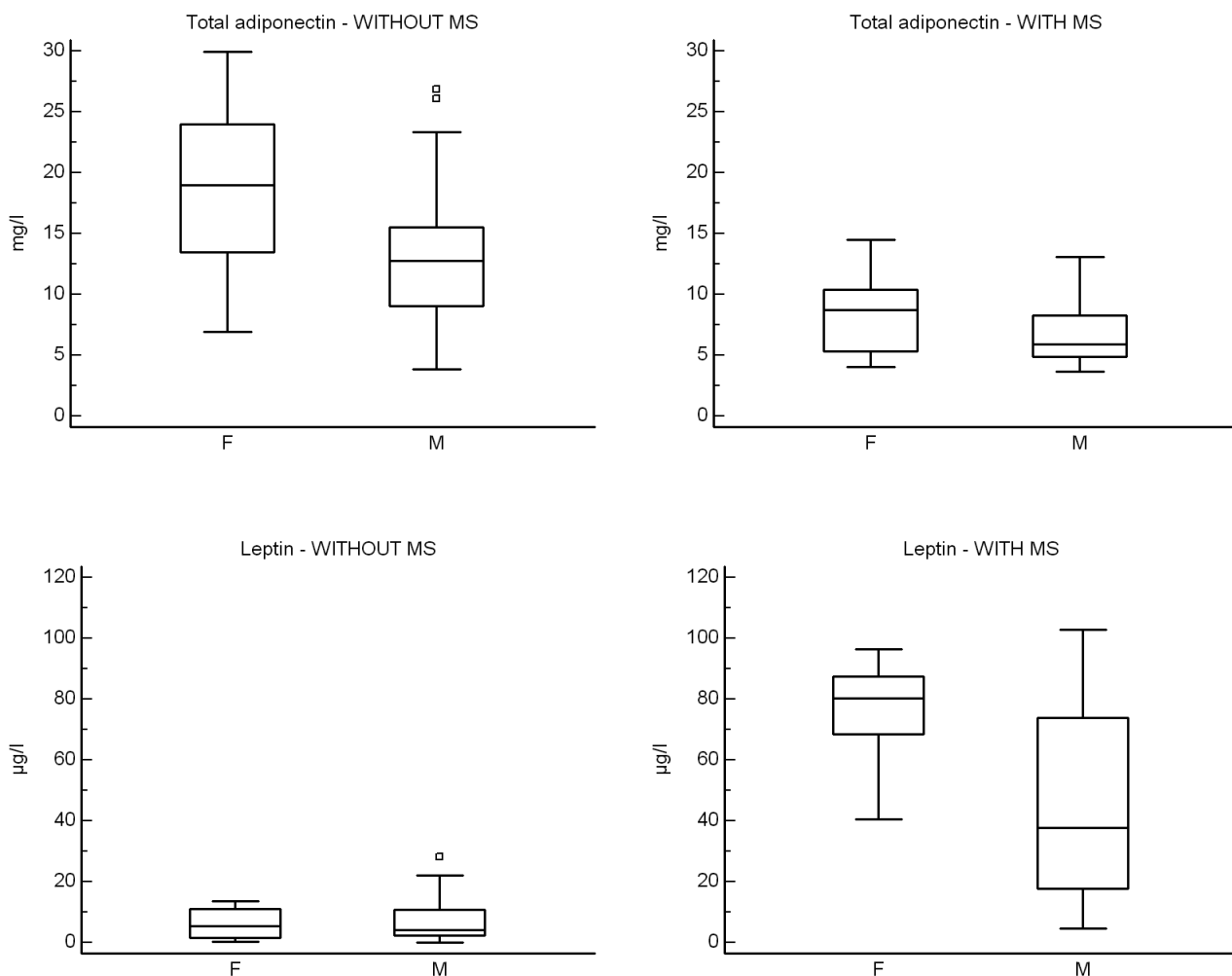


Fig. 2. Adiponectin and leptin levels

Horizontal lines of box-plots mean (bottom-top): lower quartile minus 1.5 interquartile range (IQR), 1st quartile, median, 3rd quartile, upper quartile plus 1.5 IQR. M = males, F = females.

Závěr

Hladiny adipocytokinů, adiponektinu a leptinu reflektivně rozdělily pacientů do skupin podle přítomnosti metabolického syndromu. Pouze ve skupinách s vyšší očekávanou hladinou jsme pozorovali mezipohlavní rozdíly. Koncentrace zavedených prediktorů přežití (CRP a albuminu) se mezi skupinami nelišily. Tyto výsledky nasvědčují omezenému významu konceptu metabolického syndromu u hemodialyzovaných pacientů.

Literatura

1. **Young, D.O. et al.** Prevalence of the metabolic syndrome in an incident dialysis population. *Hemodial. Int.*, 2007, 11, 1, p. 86–95.
2. **Johnson, D.W., Craven, A. M., Isbel, N. M.** Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial. Int.*, 2007, 11, 1, p. 1–14.
3. **Nurmohamed, S. A., Nube, M. J.** Reverse epidemiology: paradoxical observations in haemodialysis patients. *Neth. J. Med.*, 2005, 63, 10, p. 376–381.
4. **Axelsson, J., Stenvinkel, P.** Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2008, 17, 1, p. 25–31.
5. **Kaysen, G. A.** Metabolic syndrome and renal failure: similarities and differences. *Panminerva Med.*, 2006, 48, 3, p. 151–164.
6. **Menon, V. et al.** Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, 17, 9, p. 2599–606.
7. **Zoccali, C. et al.** Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13, 1, p. 134–141.
8. **Ohashi, N. et al.** Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients. *Intern. Med.*, 2008, 47, 6, p. 485–491.
9. **Chudek, J. et al.** The adipose tissue as an endocrine organ – a nephrologists' perspective. *Contrib. Nephrol.*, 2006, 151, p. 70–90.
10. **Scholze, A. et al.** Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity* (Silver Spring), 2007, 15, 6, p. 1617–1622.
11. **Jacobi, J., Tsao, P. S.** Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation limits? A systematic review. *Am. J. Nephrol.*, 2008, 28, 2, p. 224–237.
12. **Lacson, E. Jr., Levin, N. W.** C-reactive protein and end-stage renal disease. *Semin. Dial.*, 2004, 17, 6, p. 438–448.
13. **Don, B. R., Kaysen, G.** Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin. Dial.*, 2004, 17, 6, p. 432–437.
14. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 19, p. 2486–2497.
15. **Richards, A. A. et al.** Adiponectin multimerization is dependent on conserved lysines in the collagenous domain: evidence for regulation of multimerization by alterations in posttranslational modifications. *Mol. Endocrinol.*, 2006, 20, 7, p. 1673–1687.
16. **Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G.** AGEs and carbonyl stress: potential pathogenetic factors of long-term uraemic complications. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000, 15, Suppl. 2, p. 7–11.
17. **Shen, Y.Y. et al.** Up-regulation of adiponectin, its isoforms and receptors in end-stage kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22, 1, p. 171–178.
18. **Shoji, T., Nishizawa, Y.** Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition – need for strict control of risk factors. *Intern. Med.*, 2005, 44, 3, p. 179–187.

Studie byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021620819.

Do redakce došlo 2. 5. 2008.

Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Michal Vostrý

Ústav klinické biochemie a hematologie

Fakultní nemocnice Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: vostrym@fnplzen.cz