

Obezita a progrese chronické renální insuficience: česká dlouhodobá prospektivní randomizovaná dvojitě slepá multicentrická studie

V. Teplan^{1,2}, O. Schück^{1,2}, V. Hanzal¹, J. Hajný³, M. Horáčková⁴, M. Ryba⁵, I. Staněk⁶, S. Šurel⁷, M. Bret⁸, M. Štollová¹, D. Sasaková¹

¹ *Klinika nefrologie, Transplantační centrum IKEM, přednosta prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.*

² *Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha, vedoucí prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.*

³ *HDS Chrudim, vedoucí lékař MUDr. Jan Hajný*

⁴ *Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN v Motole, Praha, přednosta doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.*

⁵ *Krajská nemocnice Liberec, Department č. 1, vedoucí MUDr. Pavel Lang*

⁶ *Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, přednosta prim. MUDr. Pavel Havránek*

⁷ *Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.*

⁸ *Interní oddělení NsP Česká Lípa, přednosta prim. MUDr. Romana Balková*

Práce byla přednesena na Českém nefrologickém kongresu v Luhačovicích ve dnech 17.–19. 6. 2004 a na 12. mezinárodním kongresu Nutrice a metabolismus u chorob ledvin konaném v Padově ve dnech 18.–22. 6. 2004. V doplněné a rozšířené podobě pak na 27. Evropském kongresu pro parenterální a enterální výživu v Bruselu ve dnech 26.–31. 8. 2005.

Souhrn: Obezita představuje jeden ze závažných rizikových faktorů u nemocných v chronické renální insuficienci (CHRI). V 3leté prospektivní randomizované dvojitě slepé multicentrické studii jsme sledovali 66 nemocných s hodnotami glomerulární filtrace 0,41–0,62 ml/s (24,4–37,3 ml/min) a hodnotami BMI ≥ 30 kg/m², kteří byli dlouhodobě léčeni nízkobílkovinnou dietou (0,6 g bílkoviny/kg tělesné hmotnosti/den), ACE inhibitory + blokátory AT₁ receptoru. Dle randomizace dostávalo 34 nemocných ve skupině I ketoanalogu esenciálních aminokyselin, 32 nemocných v kontrolní skupině (skupina II) placebo. Během sledovaného období bylo zjištěno signifikantní snížení hodnot BMI a proteinurie ve skupině I spojené se zpomalením progrese CHRI (C_{in} $p < 0,01$). Současně byly zjištěny signifikantní změny v hladině albuminu a transferinu ($p < 0,02$), leucinu a WQ ($p < 0,01$ – $p < 0,02$), glykemie a HbA_{1c} ($p < 0,02$), triacylglycerolů ($p < 0,01$), leptinu a ObRe ($p < 0,01$), jakož i vybraných markerů endoteliální dysfunkce (ET₁, $p < 0,02$, TGFβ₁ $p < 0,02$). Významně se snížila ve skupině I hodnota PTH ($p < 0,01$). Úspěšné ovlivnění obezity může významně přispět k zlepšení dlouhodobé prognózy nemocných v CHRI.

Klíčová slova: obezita – renální insuficience – ketoanalogy esenciálních aminokyselin – progrese

Obesity and progression of chronic renal insufficiency: a Czech long term prospective double-blind randomised multicentre study

Summary: Obesity represents one of serious risk factors in chronic renal failure patients (CRF). In three years prospective double-blind randomised multicentre study we monitored 66 patients with advanced chronic renal insufficiency, GFR 24.4–37.3 ml/min (0.41 to 0.62 ml/s) and BMI ≥ 30 kg/m² on long term low-protein diet (0.6 P/kg BW/day) and ACEI + ARB. Thirty four randomly selected patients (group I) were treated with keto amino acids, 32 patients in control group (group II) with placebo. During the study period significant decrease of BMI, proteinuria and slowing in progression of renal failure (C_{in}) were found. Significant changes were also noted in parameters of albumin and transferrin ($p < 0.02$), leucin and WQ ($p < 0.01$ – $p < 0.02$), glycaemia and HbA_{1c} ($p < 0.02$), triglycerides ($p < 0.01$), leptin and ObRe ($p < 0.01$) and selected parameters of endothelial dysfunction (ET₁, $p < 0.02$, TGFβ₁, $p < 0.02$). Significantly also decreased PTH value ($p < 0.01$). Successful treatment of obesity can significantly improve long term prognosis in CRF patients.

Key words: obesity – renal insufficiency – keto amino acids – progression

Úvod

V České republice bylo léčeno v roce 2004 pro nezvratné selhání funkce

ledvin dialýzou 4 504 nemocných, 3 299 nemocných bylo po úspěšné transplantaci (770/milion obyvatel).

Dle dostupných údajů lze současně predikovat, že kolem 50 000 nemocných má různý stupeň snížení re-

nální funkce. Věkový průměr těchto nemocných se významně zvýšil, stejně jako podíl diabetiků 2. typu [1].

Obezita představuje jeden ze závažných rizikových faktorů u nefrologických nemocných spojených s možností vzniku renálního poškození i progresse již přítomné renální insuficience [2,3].

Přesné mechanismy vzniku a rozvoje progresse renální insuficience (CHRI) u obézních nejsou dosud objasněny. Dosud nečetné publikace dokládají význam glomerulární hyperfiltrace. Přesněji řečeno, zvýšení filtrační frakce při dilataci aferentní arterioly a zvýšeném transkapilárním tlakovém gradientu. Často může být spojena se závažnou systémovou hypertenzí, sympatikotonií a retencí Na při zvýšené tubulární resorpci [4,5].

Významnou roli však hrají i metabolické poruchy spojené s rozvojem metabolického syndromu [4–7].

Inzulínová rezistence se podílí na zvýšení rezistence aferentní arterioly. Hyperinzulinemie dále významně stimuluje systém renin-angiotenzin-aldosteron, aktivuje prorůstové faktory především IGF-1 a IGF-2. Hyperleptinemie vede k upregulaci cytokinu TGF β ₁, což se může významně podílet na akcentaci proteinurie. Hyperlipidemie ovlivňuje prostřednictvím LDL receptorů kaskádu profibrogenních cytokinů. Zvýšená hladina rezistinu a snížená adiponektinu přispívají k rozvoji inzulinorezistence [8–16].

Konzervativní léčba CHRI spojená s podáváním inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátorů AT₁ receptoru pro angiotenzin II (AT₁B) ovlivňuje významně především hemodynamické faktory (snížení intraglomerulární hypertenze a filtračního tlaku dilatací vaskulatury), zatímco nízkobílkovinná dieta vedle snížení dilatace vaskulatury ovlivňuje i faktory metabolické (metabolická acidóza, poruchy Ca-P metabolismu, sacharidový a lipidový metabolismus apod). Podmínkou

její účinnosti je však současný zvýšený příjem energie (kolem 145 kJ/kg/den, tj. 35 kcal/kg/den). Tento příjem energie je pro obézní nemocné nevhodný. Na druhé straně, při podávání nízkobílkovinné diety i u obézních nemocných s CHRI hrozí nebezpečí rozvoje katabolizmu. Ketoanaloga esenciálních aminokyselin svým základem do metabolismu proteinů, sacharidů i lipidů, ale i acidobazické rovnováhy významně zvyšují reutilizaci přijatých živin a umožňují udržení vyrovnané metabolické bilance i při sníženém příjmu energie [17–24].

Cílem naší multicentrické studie bylo dlouhodobé sledování metabolického efektu a compliance nízkobílkovinné diety doplněné ketoanalogy esenciálních aminokyselin u obézních nemocných a sledování rychlosti progresse CHRI.

Pacienti a metodika

V dlouhodobé randomizované placebem kontrolované dvojité slepé prospektivní metabolické studii jsme sledovali celkem 66 nemocných (30 mužů a 36 žen) ve věku 26–74 let (průměrný věk 52 $\pm$ 7), po dobu 36 měsíců. Všichni nemocní byli v chronické renální insuficienci (CHRI) stadium 3–4 dle K/DOQI guidelines [27] a v době zahájení studie se hodnoty jejich glomerulární filtrace pohybovaly mezi (0,50–0,66 ml/s) 30 až 40 ml/min/1,73 m². Nemocní měli korigovanou metabolickou acidózu. Podmínkou zařazení do studie byla dobrá compliance a adherence k podávané dietě v předchozích 4 týdnech (měřené odpady urey a fosfátů do moči v mmol/24 h).

Z hlediska základního onemocnění mělo 20 nemocných diabetickou nefropatii při diabetu 2. typu, 20 chronickou tubulointersticiální nefritidu, 10 chronickou biopticky verifikovanou glomerulonefritidu a 6 nefrosklerózu. Všichni nemocní měli hodnotu body mass indexu BMI $\geq$ 30 kg/m², známky centrální obezity (index

pas/boky > 0,9 u mužů a > 0,85 u žen). Během studie nebyla měněna úvodně nastavená antihypertenzní léčba (ACE inhibitory + blokátory AT₁ receptoru pro angiotenzin II), pouze se upravovala její dávka při monitorování tlaku s cílovými hodnotami 125/80 mm Hg. Proteinurie se pohybovala v rozmezí 2,5–5,5 g/24 h. Všem nemocným byla dlouhodobě podávána nízkobílkovinná dieta obsahující 0,6 g proteinu/kg tělesné hmotnosti/den (poměr živočišných a rostlinných bílkovin byl 1 : 1) s nízkým obsahem energie: energetický příjem činil prvních 6 měsíců 120 až 125 kJ/den (< 30 kcal/kg/den), dále 125–130 kJ/kg tělesné hmotnosti/den. Dieta obsahovala standardně kolem 100 mmol Na (2 300 mg), 50 mmol K (1 950 mg) a 30 mmol P (930 mg). Příjem tekutin je volný.

Nemocní byli randomizováni do 2 skupin: **skupina I** (sk. I) zahrnovala 34 nemocné a byla léčena nízkobílkovinnou dietou (NBD) s ketoanalogy esenciálních aminokyselin v dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti/den (KA).

Kontrolní **skupina II** (sk. II) se skládala z 32 nemocných, kteří dostávali stejnou NBD a placebo. Nemocní byli sledováni na začátku studie za bilančních podmínek 3 dny na klinickém oddělení a vždy po 6 měsících po dobu 3 let byli vyšetřeni včetně antropometrické analýzy s hodnocením testu compliance. V mezidobí byli pravidelně ambulantně kontrolováni ve 4týdenních intervalech. Laboratorně byli vyšetřeni navíc tyto parametry: clearance inulinu (polyfruktosan) stanovena metodou s antronem dle katalogu firmy Eppendorf AV 1600, aminogram v séru a v moči (HPLC Biotronic) a 24hodinové monitorování TK pomocí tonoportu (Oscar 2, Medisap). Ostatní biochemická vyšetření byla provedena na autoanalyzátoch Hitachi 912, Olympus 800 a testovacích kitech metodou ELISA. Pro porovnání hodnocení glomerulární filtrace byly

současně stanoveny i hodnoty clearance kreatininu a močoviny. Současně byla vypočítána i hodnota clearance kreatininu dle Cockcrofta a Gaulta:

$$\frac{(140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost}}{49 \times S_{\text{kr}}}$$

(u žen se takto vypočítaná hodnota násobí koeficientem 0,85) a glomerulární filtrace dle korigované MDRD formule [27,28]:

$$GF = 2,83 \times (S_{\text{kr}} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{věk}^{-0,176} \times (S_{\text{urea}} \times 2,8)^{-0,170} \times (\text{Salb})^{0,318}$$

(u žen se takto vypočítaná hodnota násobí koeficientem 0,762).

Všechny hodnoty jsou přepočítány též na hodnotu ml/min.

Ke statistickému hodnocení byla použita regresní analýza, analýza rozptylu (ANOVA) s Bonferriho korekcí signifikance, dvouvýběrový a párový Studentův t-test.

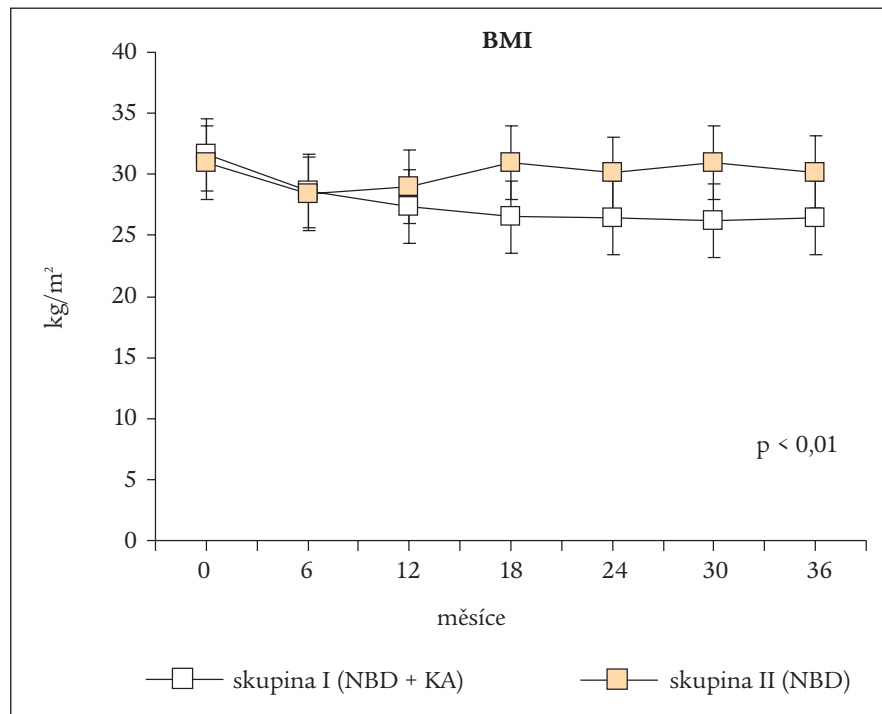
Byly srovnány výsledky obou souborů na začátku, na konci sledování a mezi sebou vzájemně.

Výsledky

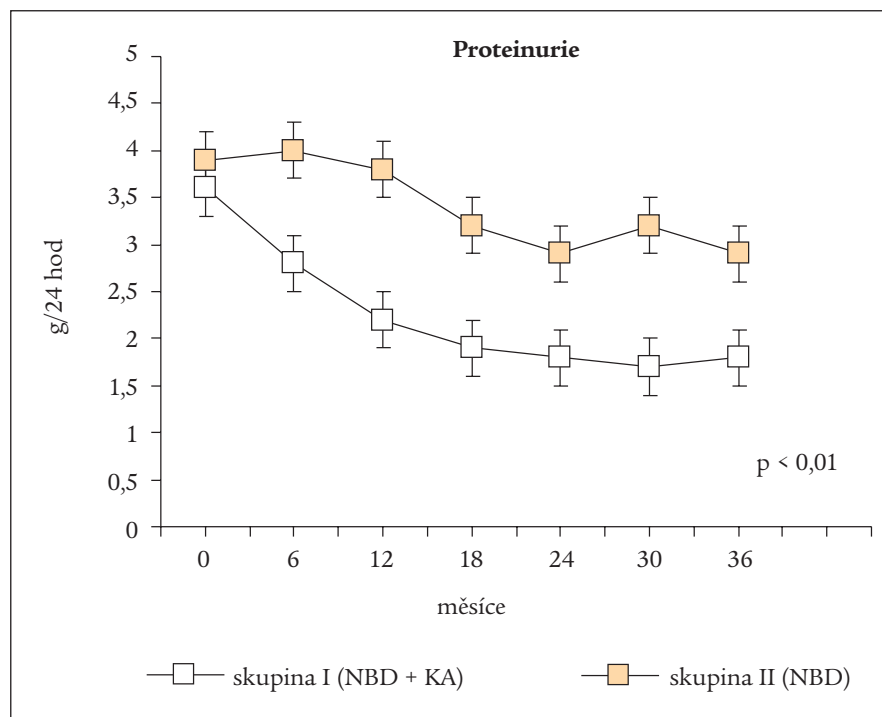
Podávání NBD s ketoanalogy esenciálních aminokyselin bylo spojeno ve skupině I s poklesem BMI ($p < 0,01$), zatímco ve skupině II byly změny nesignifikantní. Mezi oběma skupinami byl signifikantní rozdíl ($p < 0,01$, t-test) (obr. 1).

V obou skupinách se snížila proteinurie, avšak pouze ve skupině I byl pokles signifikantní ($p < 0,01$, t-test) (obr. 2).

Během sledovaného údobí se lehce snížila hodnota glomerulární filtrace měřená pomocí clearance inulinu. Při statistickém hodnocení byl zjištěn signifikantní rozdíl v rychlosti poklesu mezi skupinou I a skupinou II ($p < 0,01$, regresní analýza, t-test) (obr. 3). Další hodnocení renálních funkcí zachycuje tab. 1. Z tab. 1 je dále zřejmé, že se současně významně zvýšily hodnoty albuminu, transferinu,



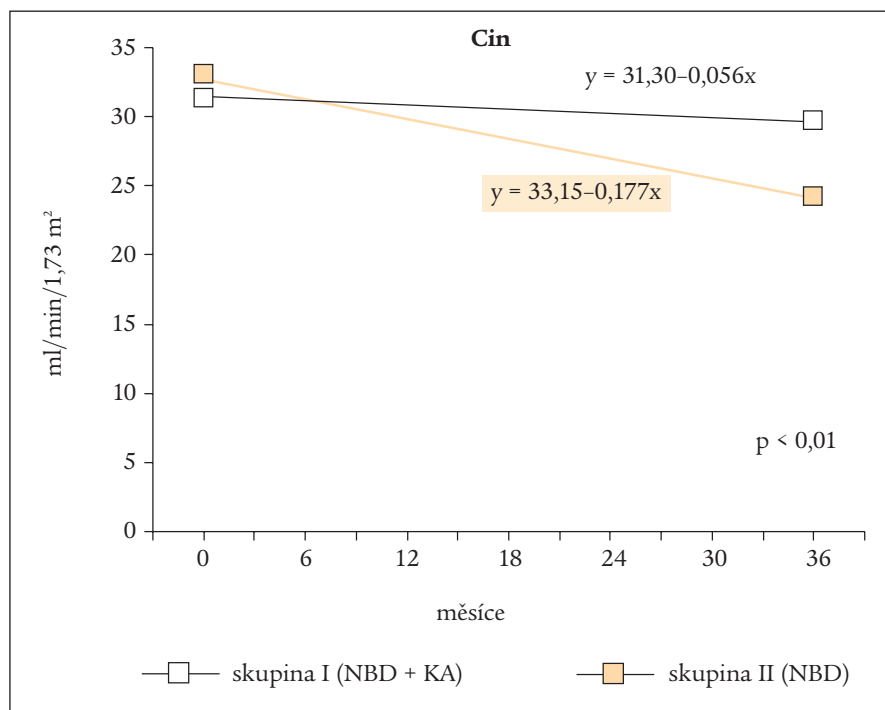
Obr. 1. Hodnoty body mass indexu (BMI) ve skupině I a skupině II během sledovaného údobí.



Obr. 2. Proteinurie ve skupině I a skupině II.

leucinu a snížila se hodnota White-Headova kvocientu (WQ). Mezi oběma skupinami byl vysoce signifikantní rozdíl ($p < 0,01$ – $p < 0,02$, t-test). Nemocní ve skupině I měli signifikantně lepší parametry sacharidového

metabolizmu (glykemie nalačno, glykovaný hemoglobin HbA_{1c}, $p < 0,02$, t-test). Současně byly zjištěny i změny lipidového spektra, LDL-cholesterolu ($p < 0,025$), ale především triacylglycerolů ($p < 0,01$, t-test).



Obr. 3. Hodnoty clearance inulinu (Cin) ve skupině I a skupině II ve sledovaném údobí.

Signifikantní rozdíl byl mezi oběma skupinami na konci sledování zjištěn i v hodnotách leptinu a jeho solubilního receptoru ObRe ($p < 0,01$). Byl zjištěn i signifikantní pokles endotelinu (ET₁) ve skupině I na konci sledovaného období ($p < 0,02$) a současně i TGFβ₁ ($p < 0,02$).

Velmi významný byl i pokles hladiny parathormonu (PTH) ve skupině I ($p < 0,02$, t-test).

Diskuse

Četné studie ukazují, že obezita – především spojená s metabolickým syndromem – představuje závažné riziko pro rozvoj endoteliální dysfunkce. Tuková tkáň má významnou endokrinní a metabolickou aktivitu, a proto je obezita tak často spojena s inzulinorezistentní hyperglykemií, hyperlipidemií a hypertenzí. Na progresi renální insuficience se nepochybně podílí proces intraglomerulární hypertenze s aktivací prorůstových cytokinů a rozvojem proliferativních procesů. U obézních roste filtrační frakce při dilataci aferentní arterioly a zvýšeném transkapilárním tlako-

vém gradientu. Zvýšený tonus aferentní arterioly je spojován i s inzulinorezistencí. Hyperglykemie a hyperinzulinemie stimulují syndrom RAS a prorůstové cytokiny (IGF-1, IGF-2). Hyperleptinemie vede k upregulaci významně proliferativního TGFβ₁ a ovlivňuje proteinurii. Nepochybně významnou roli hraje hypertenze často spojená se zvýšenou sympati- kotomií a zvýšením resorpce Na v proximálním tubulu.

Jedním ze základních léčebných postupů u obézních nefrologických nemocných jsou opatření režimová, tj. dosáhnout snížení tělesného tuku snížením příjmu energie ve stravě (fyzickou aktivitu při výrazně snížené renální funkci můžeme doporučit jen v omezené míře, neboť vede ke zvýšení proteinurie, či dokonce zhoršení renální funkce).

Nemocní s CHRI užívají dietu se sníženým příjmem bílkovin (v rozsahu 0,6–0,8 g proteinu/kg tělesné hmotnosti/den), která však z metabolických důvodů obsahuje vysoký příjem energie (kolem 145 kJ/kg tělesné hmotnosti/den, tj. 35 kcal/kg

tělesné hmotnosti/den). Pokud je příjem energie nižší, nedochází k reutilizaci aminoskupin z neesenciálních aminokyselin, akcentuje se malý Krebsův cyklus, stoupá hladina urey a glukoneoplastické aminokyseliny jsou využívány jako zdroj energie. Možnou cestou, jak tomu zabránit a udržet vyrovnanou dusíkovou bilanci i přes energeticky redukční NBD, je podávání ketoanalog esenciálních aminokyselin. Při jejich metabolickém využití dochází nejprve k reverzibilní transaminaci keto- či hydroxy-aminokyselin, leucinu, izoleucinu, valinu, fenylalaninu či metioninu na plnohodnotné aminokyseliny. Při současném stabilizování acidobazické rovnováhy (snížení příjmu fosfátů, zlepšení tvorby bikarbonátu v tubulech), klesá i energetická potřeba na reutilizaci a nemocný zůstane ve vyrovnané bilanci či dokonce se dostane do stadia anabolismu, o čemž svědčí hladiny albuminu a transferinu ve skupině I naší studie.

Změny v metabolismu a močovém vylučování proteinů a aminokyselin reziduálními nefrony v CHRI jsou nepochybně komplexní etiologie. Významnou roli hrají hemodynamické faktory ovlivňující jak renální proteinurii, tak aminoacidurii změnou permeability glomerulární membrány při intraglomerulární vazodilataci a hypertenzi. Velmi významnou roli hrají též tubulární procesy. Četné studie doložily, že resorbovaný protein významně ovlivní metabolismus tubulární buňky. Zvýšený příjem aminokyselin vede ke zvýšení glomerulární filtrace spojené s intraglomerulární hypertenzí.

Naopak výrazné snížení příjmu proteinů ovlivní renální hemodynamiku a vede ke snížení proteinurie.

Substituce ketoanalogy esenciálních aminokyselin má nejen pozitivní proteoanabolický účinek vedoucí ke zlepšení proteinového metabolismu a zvýšení sérové hladiny esenciálních aminokyselin, ale na základě

Tab. 1. Sledované parametry za začátku (a) a na konci (b) studie po 36 měsících.

Parametr	Skupina I.		Skupina II.		stat. signifikance sk I. vs sk II.
	a	b	a	b	
Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	35,3 ± 19,3	33,7 ± 17,6	37,3 ± 17,0	26,6 ± 13,7	p < 0,02
Clearance inulinu (ml/min/1,73 m ²)	31,3 ± 11,9	29,7 ± 9,9	33,1 ± 13,2	24,2 ± 9,7	p < 0,01
C _{kr} + C _{urea} /2 (ml/min/1,73 m ²)	33,5 ± 16,4	31,2 ± 14,4	34,4 ± 17,1	27,4 ± 15,1	p < 0,02
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	34,7 ± 14,7	33,7 ± 16,1	35,2 ± 15,4	28,8 ± 14,7	p < 0,02
Cocckcroft-Gault (ml/min/1,73 m ²)	34,7 ± 17,1	30,4 ± 16,1	33,6 ± 16,8	27,8 ± 14,9	p < 0,05
S _{kr} (μmol/l)	267 ± 101	283 ± 108	248 ± 162	305 ± 148	p < 0,05
BMI (kg/m ²)	31,6 ± 4,2	26,4 ± 3,3	31,0 ± 3,7	30,0 ± 4,1	p < 0,01
Proteinurie (g/24 h)	3,0 ± 1,4	1,8 ± 1,5	3,9 ± 2,3	2,9 ± 1,7	p < 0,01
TK (mm Hg)	135/85	122/78	138/86	127/84	nesignifikantní
S _{albumin} (g/l)	38,4 ± 5,4	41,5 ± 3,5	40,7 ± 3,9	32,4 ± 4,0	p < 0,02
S _{transferin} (μmol/l)	24,1 ± 8,4	38,2 ± 9,7	24,8 ± 7,1	25,2 ± 8,0	p < 0,02
S _{leucin} (μmol/l)	124 ± 32	148 ± 26	120 ± 21	98 ± 22	p < 0,01
gly + glu + ser + tau le + ile + val + met (WQ)	1,8 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,7 ± 0,2	2,0 ± 0,3	p < 0,02
glykemie (mmol/l)	6,7 ± 1,7	5,2 ± 1,1	6,6 ± 1,8	7,2 ± 1,9	p < 0,02
HbA _{1c} (%)	7,4 ± 1,5	5,0 ± 1,6	7,3 ± 2,2	7,5 ± 3,0	p < 0,02
Cholesterol (mmol/l)	5,7 ± 1,4	5,2 ± 1,3	5,8 ± 1,3	6,0 ± 2,2	p < 0,05
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,6 ± 0,4	3,6 ± 0,6	3,5 ± 0,4	3,9 ± 1,0	p < 0,025
Triacylglyceroly (mmol/l)	2,7 ± 0,9	2,1 ± 0,6	2,9 ± 0,9	3,4 ± 1,0	p < 0,01
HDL-cholesterol (mmol/l)	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,1	p < 0,05
Leptin (ng/l)	52,1 ± 14,2	13,6 ± 7,1	44,7 ± 9,9	64,2 ± 15,4	p < 0,01
ObRe (U/ml)	9,7 ± 1,7	16,9 ± 4,4	10,4 ± 2,4	7,4 ± 1,8	p < 0,01
ET ₁ (pmol/l)	19,9 ± 7,2	13,2 ± 7,2	17,4 ± 8,2	20,1 ± 7,7	p < 0,02
TGFβ ₁ (ng/ml)	13,2 ± 4,1	6,8 ± 1,2	12,1 ± 3,1	10,7 ± 3,7	p < 0,02
PTH (ng/l)	142,5 ± 62,1	70,2 ± 52,4	136,4 ± 72,2	153,4 ± 72,2	p < 0,01

Skupina I = nemocní léčení NBD + KA, skupina II = nemocní léčení NBD + placebo.

Uvedené hodnoty představují průměr ± SD, statistické hodnocení provedeno dvourýběrovým a párovým t-testem.

našich předchozích studií ovlivňuje příznivě i metabolismus tubulárních buněk. Může se podílet na snižování proteinurie tubulárním mechanismem. Dle našich výsledků je zřejmé, že NBD se sníženým obsahem energie doplněná ketoanalogy esenciálních aminokyselin byla v dlouhodobém sledování ve skupině I spojena s poklesem tělesné hmotnosti, především tuku, při vyrovnaném metabolismu proteinů a aminokyselin. Významný je i pokles hladiny PTH ve skupině I, který souvisí i se změnou transportu P ve střevě při podávání ketoanalog a který byl opa-

kovaně prokázán v našich studiích [24]. Současně se významně snížila i proteinurie a byly ovlivněny faktory přispívající k rozvoji endoteliální dysfunkce (leptin, hyperlipidemie, inzulinorezistence), což vedle plné kompenzace hypertenze přispívá i ke zpomalení progresu CHRI.

Studie byla podpořena grantem IGA NR/8509-3.

Literatura

1. Lachmanová J. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice. Praha: Česká nefrologická společnost 2004.

2. Praga M. Obesity – a neglected culprit in renal disease. Nephrol Dial Transpl 2002; 17: 1157–1159.

3. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity – related glomerulopathy: An emerging epidemic. Kidney Int 2001; 59: 1498–1509.

4. Klassen A, Sebekova K, Heidland A et al. Obesity – a neglected risk factor of the Kidney. Nieren und Hochdruckkrankheiten 2003; 32: 189–196.

5. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112: 1785–1788.

6. Agnami S, Vachharajani VT, Gupta R et al. Does treating obesity stabilize chronic kidney disease? BMC Nephrology 2005; 6: 1–4.

7. Pelikánová T. Metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2003; 49: 900–906.
8. Wiecek A, Kokot F, Chudek J et al. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17: 191–195.
9. Axelsson J, Heimbrger O, Lindholm B et al. Adipose tissue and its relation to inflammation the role of adipokines. *J Renal Nutr* 2005; 15: 131–136.
10. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R et al. Adiponectin in renal disease: Relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004; 65: 274–281.
11. Andrlová K, Haluzík M. Tuková tkáň a insulinová rezistence. *Diab Met Endrokrin Výživa* 2005; 8: 87–96.
12. Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V et al. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 84): 98–102.
13. Zoccali C, Mallamaci F, Tripetpi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus and-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 84): 65–68.
14. Xu H, Barnes GT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role: In the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821–1830.
15. Olšovský J. Obezita a diabetes. *Vnitř Lék* 2003; 49: 956–957.
16. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111–1119.
17. Mitch W. Are supplements of ketoacids and amino acids useful in treating patients with chronic renal failure? *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 863–864.
18. Teplan V, Schück O, Horačková M et al. Effect of keto acid-amino acid supplement on the metabolism and renal elimination of branched-chain amino acids in patients with chronic renal insufficiency on a low protein diet. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 876–881.
19. Teplan V, Schück O, Votruba M et al. Metabolic effect of keto acid-amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin – A randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 661–669.
20. Teplan V, Schück O, Knotek A et al. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: Suppl 1: 26–30.
21. Di Iorio BR, Minutolo R, de Nicola LD et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1822–1828.
22. Meloni C, Taangelo P, Cipriani S et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14: 208–213.
23. Prakash S, Prasad Pande D, Sharma S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of keto diet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14: 89–96.
24. Teplan V. Pharmacological features of keto amino acid therapy. *Am J Nephrol* 2005; 25(Suppl 1): 13–14.
25. Chauveau P, Vendrely B, Haggan W et al. Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *J. Ren Nutr* 2003; 4: 282–287.
26. Schück O, Teplan V, Štollová M et al. Estimation of glomerular filtration rate in obese patients with chronic renal impairment based on serum cystatin C levels. *Clin Nephrol* 2004; 62: 92–96.
27. Clinical Practice guidelines for chronic kidney disease (K/DOQI) National Kidney Foundation. New York 2002.
28. Schück O, Smrčková J, Teplan V et al. Nová metoda stanovení glomerulární filtrace na podkladě sérové koncentrace kreatininu, močoviny a albuminu (MDRD). *Vnitř Lék* 2004; 50: 507–509.

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.
www.ikem.cz
e-mail: vladimir.teplan@medicon.cz

Doručeno do redakce: 7. 11. 2005
Přijato po recenzi: 14. 2. 2006

www.praktickagyneekologie.cz