

Adiponektin a ateroskleróza

D. Haluzíková^{1,2}, T. Roubíček¹, M. Haluzík¹

¹ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

² Ústav tělovýchovného lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Zdeněk Vilikus, CSc.

Souhrn: Obezita je v kombinaci s dalšími složkami syndromu inzulinové rezistence výrazným rizikovým faktorem aterosklerózy a jejích komplikací. Přesné mechanismy propojení uvedených onemocnění jsou dosud objasněny pouze zčásti. Jedním z možných pojitků je porucha endokrinní funkce tukové tkáně, která při obezitě produkuje zvýšené množství prozánětlivých a proaterogenních hormonů a cytokinů a méně faktorů protektivních. Prakticky jediným z hormonů tukové tkáně s prokázaným protizánětlivým a antiaterosklerotickým účinkem je hormon adiponektin. Tento hormon je produkován převážně adipocyty a jeho hladiny jsou sníženy právě u pacientů s obezitou, inzulinovou rezistencí a aterosklerózou. Cílem tohoto článku je shrnout současné experimentální a klinické poznatky o vztahu adiponektinu k ateroskleróze a diskutovat možné využití tohoto hormonu v predikci aterosklerózy a případné perspektivy jeho využití v prevenci a léčbě tohoto onemocnění.

Klíčová slova: adiponektin – ateroskleróza – syndrom inzulinové rezistence – obezita

Adiponectin and atherosclerosis

Summary: Obesity combined with other components of the insulin resistance syndrome is an important risk factor for atherosclerosis and its complications. The exact mechanisms through which the above diseases are linked have not yet been fully elucidated. One of the possible links may be a disturbance of the endocrine function of the adipose tissue of obese persons which produces an increased amount of proinflammatory and proatherogenic hormones and a lower amount of factors protecting against such pathologies. Adiponectin is the only hormone produced by the adipose tissue with a proven antiinflammatory and antiatherosclerotic effect. This hormone is predominantly produced by adipocytes and its concentrations are decreased in patients with obesity, insulin resistance and atherosclerosis. The objective of the article is to summarize current experimental and clinical knowledge of the links between adiponectin and atherosclerosis and to discuss possible utilization of adiponectin as a marker for atherosclerosis, and the potential for its exploitation in the prevention and/or treatment of atherosclerosis.

Key words: adiponectin – atherosclerosis – insulin resistance syndrome – obesity

Úvod

Rostoucí prevalence obezity představuje jeden z nejzávažnějších zdravotnických problémů současnosti prakticky ve všech vyspělých zemích světa včetně České republiky. Obezita se mimoto často sdružuje s dalšími onemocněními (arteriální hypertenzí, dyslipidemií, inzulinovou rezistencí, hyperkoagulačním stavem atd.) v rámci tzv. syndromu inzulinové rezistence [1]. Přestože v současné době probíhá intenzivní diskuse o tom, zda onemocnění sdružená v tomto syndromu mají společný etiopatogenetický podklad nebo zda jde jen o náhodnou koincidenci různých nemocí, není pochyb, že kombinace těchto onemocnění velmi výrazně zvyšuje riziko výskytu aterosklerózy a jejích komplikací [2,3].

Endokrinní funkce tukové tkáně a její význam v metabolických regulacích

Jedním z možných pojitků mezi všemi složkami syndromu inzulinové rezistence je změna metabolických a endokrinních charakteristik tukové tkáně. Tuková tkáň byla až do počátku 90. let 20. století považována za pasivní místo pro ukládání energie bez přímého vlivu na metabolické děje. V polovině 90. let minulého století však bylo zjištěno, že tato tkáň produkuje řadu hormonů a cytokinů s významnými systémovými metabolickými účinky [4]. Prvním objeveným hormonem tukové tkáně byl leptin – proteinový hormon produkovaný adipocyty s významným regulačním vlivem na energetickou homeostázu [5]. Objev

leptinu odstartoval intenzivní výzkumy zaměřené na možnost, že tuková tkáň přímo produkuje další působky částečně vyvolávající či zprostředkující negativní metabolické důsledky obezity.

Dnes víme, že tuková tkáň produkuje velké množství hormonů a cytokinů, z nichž pouze malá část je tvořena přímo adipocyty. Velmi významnými producenty adipocytárních hormonů jsou také další buňky vyskytující se v tukové tkáni – především makrofágy a v menší míře také endoteliální buňky, fibroblasty a jiné [6,7]. Endokrinní funkce tukové tkáně je velmi zásadně ovlivňována nutričním stavem a celkovým obsahem tuku v organismu. Obezita vede k významnému zvýšení infiltrace tukové tkáně makrofágy a jinými imunokompetentními

buňkami, což vyvolává lokální zánětlivou reakci a zvýšení produkce prozánětlivých faktorů typu interleukinu 6, TNF α , rezistinu a řady dalších [6,7]. Tato lokální subklinická reakce, ke které pravděpodobně primárně dochází v metabolicky „škodlivější“ viscerální tukové tkáni, je zřejmě jednou z příčin systémové subklinické zánětlivé reakce, se kterou se setkáváme u pacientů s obezitou, inzulinovou rezistencí, diabetes mellitus 2. typu a aterosklerózou. Řada rozsáhlých klinických studií prokázala, že přítomnost tohoto subklinického zánětu se přímo podílí na vzniku a rozvoji endoteliální dysfunkce respektive aterosklerózy a jejich komplikací [8]. Zatímco faktory s prozánětlivými účinky produkované tukovou tkání lze počítat na několik desítek, existuje prakticky jediný adipocytární hormon, u kterého byly jednoznačně popsány účinky protizánětlivé a inzulin-senzitizující. Tímto působkem je proteinový hormon adiponektin, který je podobně jako leptin produkován převážně adipocyty [9]. Na rozdíl od prozánětlivých faktorů i leptinu, jejichž produkce je u obezity zvýšena, jsou hladiny adiponektinu sníženy nejen u pacientů s obezitou, ale také u diabetiků 2. typu a pacientů s aterosklerózou [10]. Cílem tohoto sdělení je shrnout nejnovější poznatky o regulaci produkce adiponektinu, jeho změnách za různých patologických stavů a jeho možného podílu na vzniku aterosklerózy v kontextu syndromu inzulinové rezistence.

Adiponektin: základní údaje a regulace produkce

Adiponektin byl identifikován nezávisle na sobě několika výzkumnými skupinami, proto také dostal řadu odlišných názvů – adiponektin, ACRP30, adipoQ a APM1 a řadu dalších [11–13]. Jde o polypeptidový hormon složený z 244 aminokyselin. Strukturally patří tento hormon do rodiny proteinů obsahujících sekvence homologní s C1q globulární doménou. Zajímavým faktem je, že biologický

význam většiny peptidů z této rodiny dosud není znám. Adiponektin je produkován převážně adipocyty. Některé experimentální studie včetně našich výsledků prokázaly, že za určitých okolností může být adiponektin produkován i v příčně pruhovaném svalu [14]. Zajímavým faktem je, že adiponektin je kvantitativně nejvýznamnějším proteinem produkovaným v tukové tkáni, rovněž jeho hladiny jsou až 1 000násobně vyšší než u jiných hormonů [15]. Adiponektin se v cirkulaci vyskytuje v řadě izoform o různé molekulové hmotnosti [16]. Základní strukturální formou je homotrimer, který může asociací vytvářet hexamery a také komplexy o větší molekulární hmotnosti, nazývané HMW adiponektin (z anglického high molecular weight). Tkáňové účinky adiponektinu jsou zprostředkovány pomocí dvou subtypů adiponektinových receptorů [17]. AdipoR1 se vyskytuje nejvíce v příčně pruhovaném svalu, zatímco AdipoR2 v jaterní tkáni, oba se však vyskytují v menší míře i v řadě dalších tkání a orgánů včetně centrálního nervového systému. Zdá se, že existují určité rozdíly v afinitě těchto 2 receptorů k různým izoformám adiponektinu.

Jak bylo zmíněno výše, hladiny adiponektinu mají úzký vztah k obsahu tuku v organismu. Jeho exprese i sérové koncentrace klesají u obezity, inzulinové rezistence a diabetes mellitus 2. typu. Tvorbu adiponektinu dále snižují glukokortikoidy, β -adrenergní agonisté a TNF α [18–20]. Hladiny adiponektinu jsou naopak zvýšeny u subjektů štíhlých, u některých typů malnutric jako je mentální anorexie, dále vlivem chladu, po adrenalectomii a působením IGF-1 (inzulin like growth factoru 1) [21]. Inzulin může mít na tvorbu adiponektinu jak vliv stimulační, tak i inhibiční v závislosti na délce expozice i dalších spolupůsobících vlivech [22].

Fyziologický význam adiponektinu v organismu je stále předmětem určitých dohadů. Zatím je sporné, zda jeho inzulin-senzitizující a protizánětlivé

účinky, které jsou v současné době nejvíce zdůrazňovány, opravdu představují jeho primární funkci. Zásadním pokrokem v objasnění účinků adiponektinu bylo vytvoření transgenních myší s knockoutem genu pro adiponektin [23,24]. Tato zvířata mají vcelku nepříliš výrazný fenotyp, vyznačují se však inzulinovou rezistencí mírného až středního stupně a také zvýšenou citlivostí k rozvoji aterosklerózy.

Adiponektin a ateroskleróza: experimentální studie

Adiponektin má významné inzulin-senzitizující a antiaterosklerotické účinky. Obojí může mít přímý vliv na rozvoj endoteliální dysfunkce respektive aterosklerózy. V řadě studií bylo totiž prokázáno, že pacienti s metabolickým syndromem se kromě inzulinové rezistence vyznačují přítomností subklinické zánětlivé reakce, která má důležitý etiopatogenetický význam při vzniku a rozvoji aterosklerózy a jejích komplikací. Na antiaterogenních účincích adiponektinu se tak podílí jak jeho vlastnosti inzulin-senzitizující, tak i protizánětlivé.

Podávání adiponektinu v dávkách normalizujících jeho hladiny u experimentálních myších modelů obezity a aterosklerózy inhibuje TNF α -indukované zvýšení endoteliální exprese E-selektinu, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) a ICAM-1 (intracellular cell adhesion molecule 1) [25]. Mechanismus účinku zde pravděpodobně spočívá v supresi prozánětlivé signální kaskády NF- κ B (nukleární faktor κ B) prostřednictvím aktivace cAMP protein-kinázy. Dalším popsaným účinkem adiponektinu je potlačení transformace makrofágů v pěnové buňky inhibicí makrofágového scavengerového receptoru třídy A [26]. Adiponektin dále inhibuje proliferaci a migraci buněk hladké svaloviny cévních stěn vyvolané destičkovým růstovým faktorem (PDGF) respektive proliferaci myelomonocytárních buněk v makrofágy. Tento hormon navíc přímo suprimuje některé funkce zralých makrofágů

jako je fagocytóza nebo produkce TNF α [27]. V další studii bylo prokázáno, že adiponektin snižuje expresi heparin-vázajícího epidermálního růstového faktoru (HB-EGF), který je významným stimulatorem proliferace a migrace buněk hladké svaloviny cévní stěny [23]. Dalším významným účinkem adiponektinu je jeho stimulační vliv na produkci oxidu dusnatého – významného vazodilatačního faktoru cévní svaloviny [23]. Význam adiponektinu při rozvoji aterosklerózy byl přímo prokázán na transgenních myších s knockoutem adiponektinového genu, které zcela postrádají adiponektin [23,24]. U těchto myší byla prokázána zvýšená tvorba neointimy a proliferace hladkých svalových buněk cévní stěny v reakci na experimentální cévní lézi. Substituce adiponektinu uvedených změn zcela potlačila. Podobně u transgenních myší s deficitem apolipoproteinu E vedlo podávání adiponektinu ke snížení progresu aterosklerotických lézí [28]. Imunohistochemicky byla v této studii prokázána migrace adiponektinu do pěnových buněk v aterosklerotických lézích. V jiné studii bylo podávání adiponektinu in vivo spojeno podobně jako ve výše uvedených in vitro studiích se snížením exprese VCAM-1 a TNF α v aortě [29]. Ve studii Shibaty et al [30] bylo zjištěno, že u transgenních myší s knockoutem adiponektinového genu je zvětšen rozsah myokardiální léze, apoptózy myokardiálních buněk a exprese TNF α ve srovnání s kontrolními zvířaty. Podání adiponektinu zmenšilo rozsah nekrózy myokardu nejen u transgenních myší, ale také u kontrolní skupiny. Mechanismus účinku adiponektinu v tomto experimentu velmi pravděpodobně spočívá v aktivaci cAMP kinázy (potlačení apoptózy) a v indukci cyklooxygenázy s následnou produkcí syntézy prostaglandinu E2.

Adiponektin a ateroskleróza: klinické studie

Zatímco v experimentálních studiích bylo možno přímo prokázat jak vý-

znam úplného chybění či snížení adiponektinu, tak i účinky jeho substituce, údaje z klinických studií jsou zatím převážně korelativní. Dosud tedy nebyly publikovány studie, které by sledovaly účinky podávání adiponektinu u lidí.

Řada studií se zabývala vztahem endoteliální dysfunkce – tedy funkční poruchy cévní stěny předcházející rozvoji strukturálních aterosklerotických změn – a sérových koncentrací adiponektinu. První skupina studií se zabývala vztahem tzv. forearm blood flow – průtokové rychlosti krve v oblasti předloktí a hladin adiponektinu [31]. V těchto studiích byla prokázána pozitivní korelace mezi oběma parametry. V jiných studiích byly hladiny adiponektinu významným prediktorem intimomediální tloušťky karotid – u pacientů s nižšími koncentracemi adiponektinu byl tento parametr zvýšen [32].

Řada průřezových studií sledovala koncentrace adiponektinu u pacientů s obezitou, s diabetes mellitus 2. typu, respektive s aterosklerózou [33–35]. Obecně lze říci, že ve většině studií jsou hladiny sníženy u pacientů s obezitou oproti štíhlým subjektům. Pokud se obezita kombinuje s diabetes mellitus 2. typu případně s prokázanými aterosklerotickými změnami typu ischemické choroby srdeční, klesají hladiny adiponektinu ještě výrazněji [36]. Asociace mezi hladinami adiponektinu a ischemickou chorobou srdeční se zdá být velmi silná a nezávislá na dalších spolupůsobících faktorech. Velmi zajímavým a opakovaně popsáným faktem byl vzestup hladin adiponektinu po podávání glitazonů neboli thiazolidindionů [37,38]. Tyto léky jsou používány jako inzulin-senzitizující látky v terapii diabetes mellitus 2. typu. Vzestup hladin adiponektinu po podávání thiazolidindionů, který může dosáhnout až 50 i více procent, je považován za jeden z důležitých mechanismů jejich pozitivních účinků. Interpretace antiaterosklerotických vlivů adiponektinu je zde však komplikována některými ne-

žádoucími účinky thiazolidindionů, jako je zvýšená retence tekutin či vzestup hmotnosti [39].

Podobně jako u vztahu adiponektinu k inzulinové senzitivitě není z výše uvedených studií zjevné, zda pokles adiponektinu je příčinou či spíše důsledkem probíhajícího aterosklerotického procesu. Tuto otázku pravděpodobně mohou vyřešit až studie s podáváním rekombinantního adiponektinu.

Perspektivy využití adiponektinu v klinické praxi

V současné době se ve vztahu k ateroskleróze rýsují dvě možné oblasti využití adiponektinu. První možností je jeho využití jako markeru či prediktora aterosklerotických změn. I přes řadu provedených studií zatím není jasné, zda by použití adiponektinu mělo zásadní výhodu oproti dosud používaným parametrům.

Zřejmě podstatně zajímavější perspektivou je substituce adiponektinu pacientům s aterosklerózou ať již preventivně či léčebně. Experimentální výsledky ukazují velmi pozitivní účinky nejen na supresi aterosklerotických změn, ale také například u reperfuze poškození při ischemii myokardu. Problémem zatím zůstává forma adiponektinu, která by měla být podávána (vysokomolekulární vs jiné izoformy). I toto je zřejmě důvodem, proč zatím nebyla uskutečněna žádná klinická studie zabývající se touto problematikou v klinické studii na lidských subjektech. Podstatně schůdnější se tak jeví podávání léků stimulujících produkci adiponektinu v lidském organismu. Dosud jedinou skupinou léků, která konzistentně výrazně zvyšuje hladiny adiponektinu, jsou glitazony neboli thiazolidindiony. Interpretace antiaterosklerotických účinků adiponektinu je zde však komplikována komplexností účinků glitazonů včetně některých účinků nežádoucích. Celkově je adiponektin zatím nepochybně nejperspektivnějším adipocytárním hormonem z hlediska substituce

pacientům se sníženými hladinami. V blízké době budou nepochybně provedeny klinické studie zaměřené na otázku, zda jeho podávání může skutečně významně pomoci pacientů s aterosklerózou či dalšími složkami metabolického syndromu.

Poděkování

Podpořeno MZO 00064165.

Literatura

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
2. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
4. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51–59.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
6. 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.
7. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–808.
8. Haffner SM Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61(Suppl 1): S9–S18.
9. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004; 53: 123–129.
10. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
11. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746–26749.
12. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697–10703.
13. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996; 120: 803–812.
14. Haluzik MM, Lacinova Z, Dolinkova M et al. Improvement of insulin sensitivity after peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist treatment is accompanied by paradoxical increase of circulating resistin levels. *Endocrinology* 2006; 147: 4517–4524.
15. Haluzik M. diponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 988–993.
16. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 12152–12162.
17. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–769.
18. Fasshauer M, Klein J, Neumann S et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084–1089.
19. Makimura H, Mizuno TM, Bergen H et al. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1266–E1271.
20. Puerta M, Abelenda M, Rocha M et al. Effect of acute cold exposure on the expression of the adiponectin, resistin and leptin genes in rat white and brown adipose tissues. *Horm Metab Res* 2002; 34: 629–634.
21. Housova J, Anderlova K, Krizova J et al. Serum adiponectin and resistin concentrations in patients with restrictive and binge/purge form of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1366–1370.
22. Schaffler A, Herfarth H, Paul G et al. Identification of influencing variables on adiponectin serum levels in diabetes mellitus type 1 and type 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 383–389.
23. Matsuda M, Shimomura I, Sata M et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487–37491.
24. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863–25866.
25. Kawanami D, Maemura K, Takeda N et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 415–419.
26. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057–1063.
27. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; 105: 2893–2898.
28. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2461–2468.
29. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 2767–2770.
30. Shibata R, Sato K, Pimentel DR et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005; 11: 1096–1103.
31. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3236–3240.
32. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *Faseb J* 2003; 17: 1434–1440.
33. Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–1599.
34. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–1935.

35. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126–1133.

36. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85–89.

37. Bahia L, Aguiar LG, Villela N et al. Adiponectin is associated with improvement

of endothelial function after rosiglitazone treatment in non-diabetic individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2006; E-pub (v tisku).

38. Majuri A, Santaniemi M, Rautio K et al. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 263–269.

39. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with

type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.

MUDr. Denisa Haluzíková

www.vfn.cz

e-mail: dhalu@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 2. 4. 2007

www.kardiologickeforum.cz