proLékaře.cz | 1.11.2026

Patogénne dráhy orgánového poškodenia pri metabolickom syndróme

Pathogenic paths of organ damage in metabolic syndrome

Peter Galajda, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.** | peter.galajda@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 12. 2. 2026
Prijaté po recenzii | Accepted 13. 3. 2026

Abstrakt
Metabolický syndróm (MS) sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických stavov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou, ako je hraničná glykémia nalačno, porušená glukózová tolerancia alebo hranične zvýšená hodnota glykovaného hemoglobínu HbA_{1c}, centrálna obezita, aterogénna dyslipidémia spojená so zvýšením hladiny triacylglycerolov a znížením hladiny HDL-lipoproteínov s vyššou denzitou, artériová hypertenzia a ďalšie faktory, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a kardiovaskulárnych ochorení (KVO), vrátane srdcového zlyhávania a fibrilácie predsiení. Táto klasická koncepcia MS sa aktuálne modifikovala zvýšeným rizikom ďalších ochorení zahŕňajúcich chronickú obličkovú chorobu a metabolickú dysfunkciu asociovanú s tukovou chorobou pečene s návrhom novej koncepcie kardio-reno-hepato-metabolického (CRHM – Cardio-Reno-Hepato-Metabolic) syndrómu ako tkaninovo špecifických prejavov spoločného patogenetického procesu. V etiopatogenéze CRHM-syndrómu sa uplatňuje expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, navodením subklinickej zápalovej reakcie a indukciou inzulínovej rezistencie zápalovými cytokínmi a lipidmi.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – inzulínová rezistencia – kardio-reno-hepato-metabolický (CRHM) syndróm – metabolický syndróm – subklinická zápalová reakcia – zápalová dysfunkcia tukového tkaniva

Abstract
Metabolic syndrome is defined as cluster of independent risk factors of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases including heart failure and atrial fibrillation such as prediabetic states associated with insulin resistance (impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and/or bordering increased glycosylated haemoglobin); central obesity, atherogenic dyslipidaemia with increasing of triglyceride levels and decreasing of high density lipoprotein levels and hypertension. This classical conception was modified by incorporation of other risk diseases including chronic kidney disease and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with proposal of conception of cardiovascular-renal-hepatic-metabolic (CRHM) syndrome such tissue specific manifestation of the same pathogenic process. Etiopathogenesis of CRHM syndrome implements expansion of dysfunctional adipose tissue with activation of immune system, induction of low grade inflammatory reaction and induction of insulin resistance by inflammatory cytokines and lipids.

Keywords: cardiovascular-renal-hepatic-metabolic (CRHM) syndrome – inflammatory dysfunction of adipose tissue – insulin resistance – low grade inflammatory reaction – metabolic syndrome – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Klasická koncepcia definuje metabolický syndróm (MS) ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických stavov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou (IR), centrálnou obezitou, aterogénnou dyslipidémiou spojenou so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG) a znížením hladiny HDL-lipoproteínov s vyššou denzitou, s artériovou hypertenziou a s ďalšími faktormi, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a kardiovaskulárnych (KV) ochorení (KVO). Prediabetické stavy zahŕňajú tri možnosti, a to hraničnú glykémiu nalačno (IFG – Impaired Fasting Glucose), porušenú glukó-

proLékaře.cz | 1.11.2026

zovú toleranciu (IGT – Impaired Glucose Tolerance) alebo hranične zvýšený glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}) [1]. Táto klasická koncepcia však v súčasnosti prechádza významnou revíziou v zmysle rozšírenia rizika ďalších ochorení a hľadania ich spoločného etiopatogenetického podkladu.

Nová koncepcia metabolického syndrómu

V posledných rokoch sa klasická koncepcia MS modifikovala zvýšeným kumulatívnym rizikom ďalších ochorení, ktoré okrem metabolických (DM2T) a kardiálnych, vrátane srdcového zlyhávania a fibrilácie predsiení, zahŕňajú aj renálne v zmysle chronickej obličkovej choroby (CKD – Chronic Kidney Disease) s návrhom koncepcie kardio-reno-metabolického (CRM) syndrómu [2,3]. Aktuálne vznikla potreba tieto ochorenia súvisiace s MS rozšíriť aj o metabolickú dysfunkciu asociovanú s tukovou chorobou pečene (MASLD – Metabolic dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease), čo je termín, ktorý nahradil donedávna používaný termín nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) a jej závažnejšiu manifestáciu nazvanú ako metabolická dysfunkcia asociovaná so steatohepatitídou (MASH – Metabolic dysfunction–Associated SteatoHepatitis) [4–6], Pre úzky súvis MASLD s komponentmi MS, ako aj s rizikom DM2T a KVO sa navrhlo ďalšie rozšírenie názvu na kardio-reno-hepato-metabolický (CRHM) syndróm, pričom literatúra používa aj synonymá ako **CARDIAL** (CArdio-Renal-DIAbetes-Liver)-MS, resp. **CaReMeLO** (Cardiovascular Renal Metabolic Liver and Obesity) [7,8].

V súčasnosti sa diskutuje, či pri tejto asociácii ochorení ide o komplikácie, komorbidity, alebo rôzne prejavy spoločného etiopatogenetického podkladu. Termín komplikácia je vhodnejší pre diabetes mellitus 1. typu (DM1T), pri ktorom kumulatívna expozícia glukózy pri dlhodobej hyperglykémii sa prejavuje v rôznych tkanivách ako albuminúria, retinopatia, neuropatia a kardiovaskulárne ochorenie (KVO). Títo pacienti najprv majú diagnostikovaný DM1T, ktorý čím dlhšie trvá a čím horšia je ich glykemická kontrola, tým väčšia je pravdepodobnosť, že kumulatívna expozícia celkového množstva glukózy vedie k progresívnej dysfunkcii koncových orgánov. Termín komorbidita označuje súčasnú prítomnosť jedného alebo viacerých odlišných ochorení, napr. u pacienta s DM2T, teda v prípade ich súbežného výskytu by bol vhodnejší termín **kardiometabolická multimorbidita**. Avšak ani jedna z týchto definícií nezachytáva vzájomnú prepojenosť týchto stavov, ich patogenézu a klinické dôsledky. V prípade DM2T je už problémom označiť spomínané ochorenia za komplikácie, pretože sú často prítomné už pred jeho diagnózou. Napríklad zvýšené KV-riziko existuje aspoň 15 rokov pred diagnózou DM2T nezávisle od obezity a ďalších konvenčných KV-rizikových faktorov Aspoň tretina osôb s novo diagnostikovaným DM2T už má CKD a väčšina už má aj MASLD. Pred rozvojom DM2T okrem postupne progredujúcej dysglykémie je u chorých prítomná viscerálna adipozita, inzulínová rezistencia (IR), aterogénna dyslipidémia a artériová hypertenzia, t. j. komponenty MS. Čiže DM2T nie je jednoduchou príčinou týchto ochorení, ale skôr prejavom toho istého patogénneho procesu, ktorý vedie ku všetkým týmto ochoreniam. Preto niektorí autori ich nazvali spoločným názvom CARAMELové (**CA**rdiac, **R**enal, **A**dipo-**M**etabolic, **E**ye and **L**iver) ochorenia vychádzajúce zo spoločného etiopatogenetického podkladu, zahŕňajúceho adipozopatiu dôsledkom nadbytočného príjmu energie a fyzickej inaktivity [9].

Etiopatogenetické aspekty metabolického syndrómu

Z historického hľadiska sa dlho diskutovalo, či vôbec existuje jeden zjednocujúci etiopatogenetický činiteľ, pričom pôvodná koncepcia MS považovala za jeho primárny etiopatogenetický faktor IR v oblasti glukoregulácie s následnou kompenzačnou hyperinzulinémiou (HI). Neskôr sa dokázalo, že IR a HI nevysvetľujú všetky jeho asociované abnormality a medzi primárne etiopatogenetické faktory sa zaradila aj viscerálna a ektopická adipozita, ktorá sa spája nielen s navodením IR, ale aj ďalšími mechanizmami nezávislými od IR. Následne ako tretí etiopatogenetický faktor MS bola zaradená aktivácia systému nešpecifickej imunity s následnou chronickou subklinickou zápalovou reakciou, ktorej markery ako C-reaktívny proteín (CRP) majú úzky vzťah k parametrom MS (vytvárajúc jeho centrálny komponent) a sú nezávislým prediktorom rizika vzniku KVO a DM2T. Spočiatku bola subklinická zápalová reakcia oficiálnymi štandardami zaraďovaná iba okrajovo k iným prispievajúcim faktorom, ale postupne sa získali dôkazy o jej významnom postavení v etiopatogenéze MS a jeho rizikových ochorení.

V súčasnosti sa preferuje tento imunometabolický pohľad na problematiku etiopatogenézy MS, na ktorého vzniku sa podieľa expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, s navodením systémovej subklinickej zápalovej reakcie a indukciou IR zápalovými cytokínmi a lipidmi. Zároveň sa poukazuje na skutočnosť, že mechanizmy vedúce k IR, zápalovej remodelácii tukového tkaniva a subklinickej zápalovej reakcii majú adaptačný význam pri akútnej obrannej reakcii proti mikroorganizmom, ale pri dlhodobom pôsobení dôsledkom expanzie tukového tkaniva pri obezite v súvislosti s fyzickou inaktivitou vedú k vzniku MS [10–13].

Tukové tkanivo ako imunometabolický orgán

Tukové tkanivo je podľa súčasných názorov nielen aktívny metabolický a endokrinný, ale aj imunitný (terciárny lymfoidný) orgán. Biele tukové tkanivo sa zúčastňuje obranných imunitných rekcií nielen ako zásobáreň energie, ale má aj významné imunomodulačné funkcie dôsledkom produkcie cytokínov a adipokínov so zápalovým, alebo protizápalovým účinkom. Jeho súčasťou

proLékaře.cz | 1.11.2026

sú polarizované imunitné bunky, ktoré z 80–90 % sú súčasťou vrodenej prirodzenej imunity. V tukovom tkanive a priľahlých štruktúrach už bolo identifikovaných okolo 30 rôznych typov a podtypov imunitných buniek. Zápalovo pôsobia rôzne typy tzv. M1-polarizovaných makrofágov, zápalových T-lymfocytov, zápalových prirodzených lymfoidných buniek a prirodzených (innate-like) T-lymfocytov, zápalových B-lymfocytov a granulocytov (neutrofily), tab. Pri obezite dochádza k zmnoženiu zápalových imunitných buniek v bielom tukovom tkanive. V závislosti od jednotlivých typov imunitných buniek rozpoznávajú imunitný signál, ako je napr. lipopolysacharid z črevných baktérií (metabolická endotoxémia) alebo metabolický signál, hlavne saturované mastné kyseliny (MK) imunitnými mechanizmami cez Toll-like receptory (TLR4; TLR-2) alebo inflamasómy, a následne produkujú zápalové adipocytokíny 1. typu, ako sú faktor nekrotizujúce nádory (TNFα), interleukín 1 beta (IL1β), IL6, interferón gama (IFNγ) a IL17, ktoré sa podieľajú na navodení subklinickej zápalovej reakcie a zápalom indukovanej IR [1,13–24].

Tab | Imunitné bunky v tukovom tkanive a priľahlých štruktúrach

I. imunitné bunky so zápalovým a inzulinorezistentným účinkom
zápalové M1-polarizované makrofágy
metabolicky aktivované MMe-makrofágy
zápalové (inflammatory) IM-makrofágy
LAM-makrofágy asociované s lipidmi
fagocytujúce nonLAM-makrofágy
zápalové T-lymfocyty
Th1-lymfocyty, Th17-lymfocyty, Th22-lymfocyty
cytotoxické $CD8^+$ Tc-lymfocyty (Tc1, Tc17, Tc22)
zápalové prirodzené lymfoidné bunky a prirodzené (innate-like) T-lymfocyty
ILC1-bunky, NK-bunky (iNK, mNK, trNK), ILC3 (LTi)–bunky; γδT-bunky
nekonvenčné T-lymfocyty iNKT1 a NKT II. typu
MAIT-bunky
B-lymfocyty
B1b-lymfocyty, B2-lymfocyty
granulocyty
neutrofily
II. imunitné bunky s protizápalovým a inzulinosenzitivujúcim účinkom
protizápalové M2-polarizované makrofágy
VAM-makrofágy asociované s vaskulatúrou
dvojito pozitívne $CD64^+CD11c^+$ DP-makrofágy
autooxidačné Mox-makrofágy
protizápalové T-lymfocyty
Treg lymfocyty (eVAT Treg)
Th2-lymfocyty, Th9-lymfocyty
protizápalové prirodzené lymfoidné bunky a prirodzené (innate-like) T-lymfocyty
ILC2-bunky
nekonvenčné T-lymfocyty iNKT10
B-lymfocyty
Breg-lymfocyty, B1a-lymfocyty
granulocyty
eozinofily

Protizápalovo v tukovom tkanive pôsobia rôzne typy tzv. M2-polarizovaných makrofágov, protizápalových T-lymfocytov, protizápalových prirodzených (innate-like) lymfoidných buniek a prirodzených T-lymfocytov, protizápalových B-lymfocytov a granulocytov (eozinofily), tab. V závislosti od jednotlivých bunkových línií produkujú protizápalové adipocytokíny 2. typu, ako IL10, transformačný rastový faktor (TGFβ), antagonista receptora pre interleukín 1 (IL1Ra), IL4 a IL13, ktoré antagonizujú efekt zápalových cytokínov a majú inzulinosenzitivujúci účinok. Pri obezite dochádza k poklesu množstva viacerých protizápalových imunitných buniek v tukovom tkanive, čo podporuje IR [1,13–24].

Pri obezite dôsledkom expanzie tukového tkaniva a jeho zápalovej infiltrácii dochádza ku chronickej aktivácii imunitného systému v úzkej korelácii s poruchami metabolizmu. Na rozdiel od klasického akútneho zápalu spojeného niekedy až s niekoľko 100-násobným zvýšením zápalových parametrov a vyšším metabolickým obratom, v tomto prípade dochádza k systémovej chronickej zápalovej reakcii mierneho stupňa (low grade inflammatoty reaction) iba s menším, 4- až 6-násobným zvýšením markerov zápalu a metabolický obrat je skôr redukovaný. Kým akútna zápalová rekcia je vyvolaná reakciou imunitného systému na mikrobiálne antigény alebo poškodenia tkaniva, v prípade subklinickej zápalovej reakcie imunitný systém odpovedá najmä na chronický nutričný signál (zápalovo pôsobiace saturované MK) spojený so zmenami črevnej mikrobioty s nadprodukciou endotoxínu z G-baktérií (metabolická endotoxémia) a so zápalovou reštrukturalizáciou tukového tkaniva. Vzhľadom na úzky a vysoko integrovaný vzťah imunitného a metabolického systému sa tento metabolický typ zápalu označuje aj ako **metaflamácia** [13,25].

Okrem cytokínov sa v tukovom tkanive vytvára niekoľko stoviek ďalších biologicky aktívnych molekúl (adipokínov) a pri viacerých z nich boli potvrdené aj imunomodulačné účinky. Zápalovú reakciu podporujú adipokíny, ako napr. leptín, rezistín, chemerín, visfatín, retinol viažuci proteín 4 (RBP4), progranulín a mastné kyseliny viažuci proteín 4 (FABP4), z ktorých väčšina sa zároveň podieľa aj na navodení IR. Protizápalovo s inzulinosenzitivujúcim účinkom pôsobia adipokíny, ako napr. adiponektín a ďalší členovia CTRP-rodiny (complement factor C1q/TNF-Related Protein): CTRP9, CTRP3 (CORS-26, cartducin), CTRP 12 (adipolín); ďalej omentín/intelektín; apelín, vaspín, lipokalicín 2, Zn-2-alfa glykoproteín (ZAG) a fibroblastový rastový faktor 21 (FGF21). V rámci kooperácie s intestinálnym a mezenteriálnym systémom sa aj v pečeni tvoria zápalové hepatokíny, ako napr. fetuitín A, folistatín, na leucín bohatý proteoglykan (tsukushi) a hepatokíny s IR-účinkom, ako napr. LECT-2 (LEukocyte cell-derived ChemoTaxin-2), fetuitín B, selenoproteín P a hepassocin. Na druhej strane hepatocyty produkujú protizápalové hepatokíny, ako napr. FGF21,

proLékaře.cz | 1.11.2026

SHBP (pohlavné hormóny viažuci proteín), apolipoproteín J a hepatokíny s inzulínsenzitivujúcim účinkom, ako napr. TSC22D4/LCN13 (transforming growth factor-stimulated clone). Okrem toho Kuppferove bunky v závislosti od M1/M2 polarizácie produkujú buď zápalové cytokíny a chemokíny 1. typu, alebo protizápalové cytokíny 2. typu. Vytvára sa tak komplexná orgánokínová sieť regulujúca vzájomné prepojenie metabolických a imunitných reakcií [1,26,27].

Špecializované tukové imunometabolické kompartmenty

Tukové tkanivo je funkčne heterogénne a z hľadiska imunometabolizmu v organizme vytvára viacero relatívne samostatných funkčných systémov. Imunometabolické funkcie plní hlavne viscerálne abdominálne tkanivo (VAT) s organizovaným imunitným tkanivom vo forme mliečnych škvŕn pri omentálnom tuku a tzv. lymfoidného tkaniva spojeného s tukom (FALC – **Fat-Associated Lymphoid Cluster**) v prípade mezenteriálneho tuku. Z hľadiska imunitných buniek mliečne škvrny tvoria makrofágy (50–70 %), B-lymfocyty, hlavne typu B_1, produkujúcich IgM a IgA protilátky (10–30 %), T-lymfocyty (10 %), v menšom množstve aj NK-bunky. FALC obsahujú hlavne B_1-lymfocyty produkujúce IgM, T-lymfocyty prevažne Th2 typu, produkujúce IL4 a IL13, prirodzené lymfoidné bunky ILC2 typu (nuocyty) a makrofágy. VAT pri obezite sa v porovnaní s podkožným tukovým tkanivom vyznačuje vyššou infiltráciou zápalovými imunitnými bunkami, vrátane zápalových M1-makrofágov, neutrofilov, Th1- a Th17-lymfocytov, cytotoxických $CD8^+$ Tc-lymfocytov, NK-buniek a prirodzených NKT-lymfocytov. Tieto špecializované súčasti tukového tkaniva sa podieľajú na obranných reakciách proti invadujúcim črevným patogénom a na navodení systémovej zápalovej reakcie a IR, hlavne v pečeni [1,12–24].

Mezentérium sa v súčasnosti považuje za samostatný orgán integrujúci nutričný postprandiálny metaflamačný signál (sterilná metaflamácia) a intestinálny mikrobiálny signál z 3–5 samostatných črevných imunometabolických kompartmentov, ako sú duodeno-jejunálny, ileálny (proximálny, distálny), kolonický (cekálny s apendixom, distálny kolonický), každý z nich so špecifickým metabolickým (enterocytovým), imunitným, neuroendokrinným a mikrobiálnym systémom. Vo funkčnom komplexe mikrobiota-intestinum-mezentérium sa zachytáva a integruje potravinový signál (zápalovo alebo protizápalovo pôsobiace zložky potravy), alebo signálne molekuly z črevných baktérií (napr. zápalovo pôsobiaci endotoxín, protizápalovo pôsobiace mastné kyseliny s krátkym reťazcom, sekundárne žlčové kyseliny). Zápalový alebo protizápalový molekulový signál je transportovaný 2 hlavnými signálnymi dráhami, a to vénami portálnej cirkulácie do pečene, kde je ďalej spracovaný bunkami v jednotlivých zónach (zóna 1–3) alebo lymfatickými cievami cez pľúca do periférnej cirkulácie, pričom dochádza aj k vycestovaniu aktivovaných imunitných buniek z mezentéria do sleziny a kostnej drene s modulačným účinkom na subklinickú zápalovú reakciu. Takýmto komplexným spôsobom dochádza k integrácii zápalového stimulu s navodením IR [28–30].

Imunometabolické funkcie má aj abdominálne tukové tkanivo s disperzným stromálnym perivaskulárnym imunitným systémom, ktoré kooperuje aj so subdermálnym imunitným systémom. Imunitné bunky v podkožnom tkanive na rozdiel od VAT nevytvárajú lymfoidné štruktúry, ale sú lokalizované v stróme v bezprostrednom kontakte s adipocytmi. Jeho najväčšou súčasťou sú polarizované makrofágy. V stróme podkožného tuku u štíhlych jedincov viac prevládajú bunkové populácie s protizápalovým a reparačným účinkom, ako sú M2-makrofágy, produkujúce protizápalové cytokíny IL4, IL10 a IL13, $CD4^+$ Treg a Th2-lymfocyty, Breg-lymfocyty a eozinofily. Nachádzajú sa tu aj menšie množstvá niektorých populácií prirodzených lymfocytov a lymfoidných buniek, ako sú ILC2-bunky, iNKT-bunky a NKT-bunky typu II. Samotné adipocyty vytvárajú heterogénnu populáciu buniek špecializovaných buď na metabolické, alebo imunitné funkcie v závislosti od stimulu [1,12–24].

Pri obezite centrálneho typu dochádza k infiltrácii podkožného abdominálneho tuku zápalovými M1-makrofágmi, ktorá koreluje s navodením systémovej periférnej IR. Vo včasných štádiách obezity je tukové tkanivo infiltrované neutrofilmi, Th1- a Tc-lymfocytmi produkujúcimi IFNγ, Th17-lymfocytmi produkujúcimi IL17, B_2-lymfocytmi, ILC1 a NK-bunkami a zápalovými NKT-bunkami typu II. Znižuje sa počet protizápalovo pôsobiacich eozinofilov, Treg- a Th2-lymfocytov, Breg-lymfocytov a iNKT-buniek, pričom v redukcii jednotlivých typov imunitných buniek existujú druhové rozdiely (napr. redukcia Treg-lymfocytov je významnejšia pri experimentálne navodenej obezite u hlodavcov). V neskorších štádiách dochádza k výraznej polarizácii makrofágov s prevahou zápalových M1-makrofágov a poklesom protizápalových M2-makrofágov. Dochádza tak k nepriaznivej zápalovej remodelácii a dysfunkcii tukového tkaniva, pričom zápalovo sa viac uplatňuje hlboké tukové tkanivo [1,12–24].

Adaptačný význam integrácie zápalu s inzulínovou rezistenciou

Zložitý systém kooperácie medzi adipocytmi a imunitnými bunkami v tukovom tkanive a spojitosť so zápalovo navodenou IR má predovšetkým adaptačný význam. Spojenie imunitných reakcií a metabolizmu je dôležité pre prežívanie infekcií. Súčasťou obrannej reakcie 1. typu proti intracelulárnym patogénom a 3. typu proti extracelulárnym patogénom je produkcia zápalových adipocytokínov a adipokínov v tukovom tkanive, ktoré sa podieľajú na navodení IR v metabolických tkanivách, potrebnej na presun glukózy k rýchlo proliferujúcim imunitným bunkám, využívajúcich aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus. Táto imunometabolická reakcia je intracelulárne riadená

proLékaře.cz | 1.11.2026

molekulovým systémom mTOR (mammalian Target Of Rapamycin).

Na druhej strane, na obrannej reakcii 2. typu proti mnohobunkovým červom, ako aj pri regulačných a reparačných dejoch sa tukové tkanivo zúčastňuje produkciou protizápalových adipocytokínov a adipokínov (napr. adiponektín), ktoré majú inzulinosenzitivujúci účinok a aktivujú oxidatívne systémy utilizácie glukózy a voľných MK. Tieto imunometabolické deje intracelulárne riadi AMPK (adenozínmonofosfátom aktivovaná proteínová kináza).

Pri akútnej infekcii dochádza k aktivácii systému prirodzenej imunity, ku ktorej sa po 2- až 3-dňovom období pridáva systém adaptívnej imunity, ktorého aktivita v predantibiotickom období pretrvávala 3–4 týždne až po definitívne zvládnutie a ukončenie infekcie. Funkcia imunitného systému je energeticky veľmi náročná a zásoby energie v tukovom tkanive pre jeho potreby vydržali približne na 3–5 týždňov v závislosti od ich množstva a závažnosti infekcie. V porovnaní s bazálnou energetickou spotrebou 2 500 kJ/deň v mozgu imunitný systém spotrebuje v pokoji 1 600 kJ/deň, pri miernej aktivácii 2 100 kJ/deň a pri väčšej okolo 3 000 kJ/deň. Pri závažných septických stavoch je to však až 15 000 kJ/deň, čo je viac ako potreba svalov pri väčšej fyzickej námahe a na porovnanie sa už blíži dennej potrebe energie pri extrémnom výcviku vojakov v arktickom prostredí alebo v džungli. Z hľadiska energetickej potreby sa koncepcia tzv. sebeckého mozgu (selfish brain) rozšírila na sebecký imunitný systém (selfish immune system). Kým rezidentské imunitné bunky v pokoji využívajú najmä oxidatívny metabolizmus glukózy a lipidov riadený AMPK systémom, pri proliferácii a aktivácii zápalových imunitných buniek dochádza k prepnutiu metabolizmu systémom mTOR na aeróbnu glykolýzu. K dôležitým adaptačným reakciám tak patrí zápalom navodená IR spojená s presunom glukózy pre potreby imunitného systému a zvýšené uvoľnenie MK z tukového tkaniva ako energetického substrátu pre glukoneogenézu v pečeni. V nasledujúcej reparačnej fáze sa energia pre imunitné bunky získava prepnutím na AMPK riadenú oxidatívnu fosforyláciu glukózy a voľných MK ak energeticky menej náročný proces. Z tohto dôvodu pre prežitie je dôležitá úzka kooperácia medzi imunitným a metabolickým systémom [1,11,12,31,32].

Význam hnedého a béžového tukového tkaniva v reparačných a remodelizačných procesoch

Imunometabolická reakcia 2. typu s protizápalovým a inzulínosenzitivujúcim účinkom je dôležitá nielen na reguláciu zápalovej rekcie 1. typu, ale aj pre reparáciu a remodeláciu poškodených tkanív. Na regulácii týchto procesov sa významne uplatňuje hnedé a béžové tukové tkanivo. Pôvodný názor, že hnedé tukové tkanivo špecializované na termoregulačné funkcie sa vyskytuje iba u novorodencov, sa zmenil pomocou moderných lokalizačných techník, ktoré dokázali jeho prítomnosť v limitovanom množstve aj u dospelých v okolí veľkých tepien krku a hrudníka, najmä v supraklavikulárnej oblasti, paravertebrálnej oblasti krčnej chrbtice, paraaortálnej oblasti mediastína, ale aj parakardiálne a perinefriticky. Hnedé tukové tkanivo je aktivované chladom, pričom pri opakovanom vystavovaní chladu sa u otužilcov zvyšuje aktivita hnedého tuku a celkový výdaj energie s priaznivým vplyvom na inzulínovú senzitivitu, glukózový a lipidový metabolizmu, ako aj na pokles telesnej hmotnosti. Hnedý tuk je aktivovaný aj pôsobením noradrenalínu zo sympatikového systému cez β-adrenergné receptory pri fyzickej aktivite a pôsobením hormónov štítnej žľazy. Naviac spomínané stimuly, zahŕňajúce pôsobenie chladu a pravidelnú fyzickú aktivitu, indukujú tzv. hnednutie progenitorov bieleho tukového tkaniva s následným vznikom tzv. béžových adipocytov, funkčne podobných hnedým adipocytom, hoci ich termoregulačná aktivita je 10-násobne nižšia [33].

Hnedý a béžový tuk sa okrem termoregulačnej funkcie významne podieľa na remodelizačných funkciách produkciou celej batérie adipokínov, špecificky nazvaných batokíny, ako sú napr. adiponektín, FGF21, rastový diferenciačný faktor (GDF15), meteorínu podobný proteín (METRNL), vaskulárny endotelový rastový faktor A (VEGFA), nervový rastový faktor (NGF), neuroregulín 4 a kyselina 12,13-dihydroxy-9Z-oktadecenová (12,13-diHOME). Ide o biologicky aktívne látky prevažne s protizápalovým inzulinosenzitivizujúcim a remodelizačným účinkom podporujúce rast svaloviny, angiogenézu a neurogenézu. Pre aktiváciu produkcie batokínov je dôležitá pravidelná fyzická aktivita, na ktorej sa spolu s kardiokínmi z myokardu, myokínmi (exerkínmi) z kostrového svalu a osteokínmi podieľajú na priaznivej remodelácii myokardu, kostrového svalstva a kostí [34–36].

Imunometabolické reakcie v regulácii remodelácie srdca

Imunometabolické reakcie 1. a 2. typu sa uplatňujú aj v remodelácii orgánov, ako sú srdce a obličky. Zápalová reakcia 1. typu zodpovedá za odstránenie poškodených a nekrotických tkanív makrofágmi, kým imunometabolická reakcia 2. typu sa podieľa na stimulácii rastu regenerujúceho tkaniva spolu s aktiváciou angiogenézy a neurogenézy. V myokarde srdca rezidentné makrofágy a imunitné bunky zodpovedajú nielen za odstránenie poškodených myocytov, ale podporujú aj remodeláciu a kontraktilitu myokardu pri fyzickej aktivite, zabezpečujú ochranu prevodového systému a jeho aktiváciu stimuláciou influxu vápnika cez priame spojenia, pričom makrofágy sa synchrónne kontrahujú spolu s myocytmi [37,38].

Na týchto procesoch sa podieľa aj epikardiálne tukové tkanivo, ktoré sa podobá hnedému tuku a produkuje rôzne protizápalové batokíny. Adipocyty epikardiálneho tukového tkaniva majú črty hnedého tuku a produkujú teplo potrebné pre termálnu ochranu srdca pred hypotermiou. Majú vysokú lipolytickú aktivitu a sú vý-

proLékaře.cz | 1.11.2026

znamným zdrojom energie pre kontrahujúci sa myokard vo forme voľných MK, ktorých β-oxidácia zodpovedá až za 50–70 % energetickej potreby srdca. Naopak, vychytávajú nadmerné množstvo voľných MK, a tak chránia srdce pred ich lipotoxickým a zápalovým účinkom. V epikardiálnom tuku sa nachádzajú aj mezenchýmové kmeňové bunky, ktoré sa môžu podieľať na regenerácii kardiomyocytov. ale pri nadbytku epikardiálneho tuku skôr prispievajú k fibrotizácii myokardu. Pri obezite dochádza k hypertrofickej expanzii epikardiálneho tuku, ktorý sa spája so zápalovou infiltráciou makrofágmi a zvýšenou tvorbou zápalových adipocytokínov a adipokínov, negatívne ovplyvňujúcich funkciu myokardu a koronárnych artérií. Expanzia epikardiálneho tukového tkaniva je jednou z čŕt MS a jeho veľkosť u pacientov s DM2T koreluje s parametrami IR a s hyperglykémiou.

Nadmerné množstvo masy epikardiálneho tuku pri obezite zvyšuje energetické nároky na kontrakciu srdca a prispieva k hypertrofii srdcovej svaloviny. Navyše dochádza k ektopickému ukladaniu tuku priamo v myokarde s negatívnym vplyvom na funkciu myocytov. Zápalové stimuly z expandovaného epikardiálneho tuku prispievajú aj k fibrotizácii svaloviny predsiení a komôr. Fyzická inaktivita a obezita sa spájú aj so systémovou aktiváciou zápalových mechanizmov, ktoré tkanivá myokardu vnímajú ako dlhodobý signál poškodenia, čím sa spúšťajú nepriaznivé remodelačné mechanizmy. Kompenzačne zvýšená produkcia protizápalových cytokínov (TGFβ, IL10) sa spája s aktiváciou fibroblastov a tieto fibrotické stimuly s presunom profibrotických mezenchýmových buniek do myokardu zhoršujú funkciu srdca ako jeden z mechanizmov vedúcich k srdcovému zlyhávaniu so zachovanou ejekčnou frakciou [39–41].

Imunometabolické reakcie v regulácii remodelácie obličiek

Obličky sa významným spôsobom podieľajú na homeostáze organizmu počas obrannej reakcie proti mikroorganizmom. Imunometabolická reakcia 1. typu ako súčasť obranných reakcií proti invadujúcim mikrobiálnym patogénom je funkčne spojená s nátriumretenčným fenotypom, ktorý je dôležitý pre zadržanie vody potrebnej pre proliferujúce imunitné bunky, metabolické procesy a kompenzáciu strát potením, vracaním alebo hnačkami. Hypertenzný nátrium-retenčný fenotyp sa vyznačuje zvýšenou akumuláciou špecifických imunitných buniek v obličkách, ako sú Th17-lymfocyty produkujúce IL17, cytotoxické $CD8^+$ Tc-lymfocyty, NK-bunky a γδ T-bunky, produkujúce IFNγ, a B-lymfocyty produkujúce IgG.

Th17-lymfocyty sa diferencujú z Th0-lymfocytov vplyvom soli (NaCl) cestou senzorového proteínu SGK1 (Serum and Glucocortikoid-regulated Kinase 1) a aktivujú sa angiotenzínom II cez AT_1-receptor. Produkovaný IL17 spolu s glukokortikoidmi a inzulínom stimulujú expresiu SGK1 v epitelových bunkách proximálneho a distálneho tubulu s následnou aktiváciou iónových kanálov a transportných systémov podporujúcich reabsorpciu sodíka a vody, vrátane epitelového Na^+ kanála ENaC, Na^+/H^+ výmenníka 3 (sodium-hydrogen exchanger 3) a Na^+/K^+ ATPázy. $CD8^+$ Tc-lymfocyty v obličkách sú aktivované aldosterónom cez minerálkortikoidný MR-receptor, ktorý zvyšuje produkciu IFNγ. Interakciou s bunkami distálneho tubulu zvyšujú aktivitu NaCl kotransportéra a Na^+/H^+ výmenníka 3, čím podporujú reabsorpciu sodíka a vody. Produkované protilátky typu IgG B-lymfocytmi cestou špecifických Fcγ receptorov aktivujú iónové kanály v tubuloch obličiek zahrnutých do reabsorpcie sodíka a vody. Tieto autoprotilátky môžu pôsobiť aj ako agonisty receptorov pre katecholamíny a angiotenzín II [1,12,42,43].

Expanzia perirenálneho tukového tkaniva mechanizmom tzv. renálnej tamponády sa spája s aktiváciou renín-angiotenzínového systému a produkciou zápalových adipokínov a následne vedie k poruche funkcie glomerulov a fibrotizácii tkaniva obličiek. Chronická subklinická zápalová reakcia pri obezite na jednej strane potenciuje nátriumretenčný fenotyp ako podklad artériovej hypertenzie, ale zároveň stimuluje kompenzačné reparačné procesy s nadprodukciou protizápalových cytokínov 2. typu (TGFβ), ktoré prispievajú k fibrotizácii obličiek a vzniku CKD [1,9].

Záver

Klasická koncepcia metabolického syndrómu ako spoločného výskytu prediabetických stavov súvisiacich s IR, centrálnej obezity, aterogénnej dyslipidémie a artériovej hypertenzie, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku metabolických ochorení (DM2T) a KVO, bola aktuálne rozšírená o zvýšené riziko ďalších ochorení zahŕňajúcich CKD a MASLD s návrhom novej koncepcie kardio-reno-hepato-metabolického (CRHM) syndrómu ako tkaninovo špecifických prejavov spoločného patogenetického procesu.

V etiopatogenéze CRHM syndrómu sa uplatňuje expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, navodením subklinickej zápalovej reakcie a indukciou inzulínovej rezistencie zápalovými cytokínmi a lipidmi. Nedostatočná fyzická aktivita spojená s kumuláciou bieleho tukového tkaniva sa spája s komplexnou dysfunkciou imunometabolizmu. Pri obezite dochádza k chronickej zápalovej aktivácii imunitného systému 1. typu v rámci osi intestinum-mikrobiota – mezentérium – pečeň s následnou metabolickou dysfunkciou (navodenie IR). Kompenzačne nadmerná stimulácia imunometabolických reakcií 2. typu sa potom podieľa na fibrotizácii a nepriaznivej remodelácii cieľových orgánov, ako sú srdce, obličky a pečeň.

Zo spoločného patogenetického podkladu vyplýva aj komplexný manažment týchto pacientov, pretože liečba jednotlivých ochorení bez komplexného ovplyvnenia všetkých komponentov už vo včasných štádiách nebude dostatočná na zvrátenie nepriaznivého trendu šírenia súčasnej kardiometabolickej pandémie.

proLékaře.cz | 1.11.2026

Literatúra

1. Galajda P, Mokáň M. Metabolický syndróm, diabetes mellitus a pridružené ochorenia. Vydavateľstvo QuickPrint: Martin 2020. ISBN 9788097259464.

2. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR et al. [American Heart Association]. A Synopsis of the evidence for the science and clinical management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2023; 148(20): 1636–1664. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>.

3. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. Curr Probl Cardiol 2024; 49(2): 102344. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102344>.

4. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10(4): 284–296. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(22)00003–1>.

5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al. [NAFLD Nomenclature consensus group]. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology 2023; 78(6): 1966–1986. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>.

6. [American Diabetes Association Professional Practice Committee]. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes 2025. Diabetes Care 2025; 49(Suppl 1): S59-S85. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc25-S004>.

7. Theodorakis N, Nikolaou M. From Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome to Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Proposing an expanded framework. Biomolecules 2025; 15(2): 213. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom15020213>.

8. Godoy-Matos AF, Valério CM, Júnior WSS et al. CARDIAL-MS (CArdio-Renal-DIAbetes-Liver-Metabolic Syndrome): a new proposition for an integrated multisystem metabolic disease. Diabetol Metab Syndr 2025; 17(1): 218. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098–025–01796–4>.

9. Thomas MC. The clustering of Cardiovascular, Renal, Adipo-Metabolic Eye and Liver disease with type 2 diabetes. Metabolism 2022; 128: 154961. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154961>.

10. Zatterale F, Longo M, Naderl J et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Frontiers Physiol 2020; 10: 1607. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>.

11. Pinheiro-Machado E, Gurgul-Convey E, Marzec MT. Immunometabolism in type 2 diabetes mellitus: tissue-specific interactions. Archi Med Sci 2020; 19(4): 895–911. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2020.92674>.

12. Galajda P, Mokáň M. Imunometabolický pohľad na komponenty metabolického syndrómu. Forum Diab 2021; 10(3): 167–174.

13. Galajda P, Mokáň M. Subklinická zápalová reakcia v patogenéze metabolického syndrómu. Forum Diab 2023; 12(2): 84–90.

14. Chng MHY, Alonso MN, Barnse SE et al. Adaptive immunity and antigen-specific activation in obesity-associated insulin resistance. Mediators of Inflammation 2015; 2015: 593075. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/593075>.

15. Apostolopoulos V, de Courten M, Stojanovska L et al. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. Mol Nutr Food Res 2016; 60(1): 43–57. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201500272>.

16. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by innate immune system. Nature Rew 2016; 12(1): 1–14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.189>.

17. Saetang J, Sangkhathat S. Role of innate lymphoid cells in obesity and metabolic disease. Mol Med Reports 2018; 17(1): 1403–1412. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.8038>.

18. Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, Toll-like receptor 4 and fatty acids. Nutrients 2018; 10(4): 432. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10040432>.

19. Khan S, Chan YT, Revelo XS et al. The immune landscape of visceral adipose tissue during obesity and aging. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 267. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00267>.

20. Trim WV, Lynch L. Immune and non-immune functions of adipose tissue leukocytes. Nat Rev Immunol 2022; 22(6): 371–386. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577–021–00635–7>.

21. Jacks RD, Lumeng CN. Macrophage and T cell networks in adipose tissue. Nat Rev Endocrinol 2024; 20(1): 50–61. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574–023–00908–2>.

22. Fei Q, Huang J, He Y et al. Immunometabolic interactions in obesity: Implications for therapeutic strategies. Biomedicines 2025; 13(6): 1429. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines13061429>.

23. Sinton MC, Kajimura S. From fat storage to immune hubs: the emerging role of adipocytes in coordinating the immune response to infection. FEBS J 2025; 292(8): 1868–1883. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/febs.17302>.

24. Higos R, Renzi G, Taillandier P et al. How adipocytes orchestrate inflammation within adipose tissue? Biomolecules 2025; 16(1): 59. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom16010059>.

25. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature 2017; 542(7640): 177–185. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature21363>.

26. Santos JPMD, Maio MC, Lemes MA et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and organokines: What is now and what will be in the future. Int J Mol Sci 2022; 23(1): 498. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23010498>.

27. Lim JY, Kim E. The role of organokines in obesity and type 2 diabetes and their functions as molecular transducers of nutrition and exercise. Metabolites 2023; 13(9): 979. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo13090979>.

28. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. Nat Rev Immunol 2014; 14(10): 667–685. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3738>.

29. Brown H, Esterházy D. Intestinal immune compartmentalization: implications of tissue specific determinants in health and disease. Mucosal Immunol 2021; 14(6): 1259–1270. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41385–021–00420–8>.

30. Yang K, Li G, Li Q et al. Distribution of gut microbiota across intestinal segments and their impact on human physiological and pathological processes. Cell Biosci 2025; 15(1): 47. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13578–025–01385-y>.

31. Pruimboom L, Raison CL, Muskiet FAJ. The selfish immune system when the immune system overrides the 'selfish' brain. J Immunol Clin Microbiol 2020; 5(1): 1–34. Dostupné z WWW: <https://dergipark.org.tr/en/pub/jicm/article/676988>.

32. Barthelemy J, Bogard G, Wolowczuk I. Beyond energy balance regulation: The underestimated role of adipose tissues in host defense against pathogens. Front Immunol 2023; 14: 1083191. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1083191>.

33. Hachemi I, U-Din M. Brown adipose tissue: activation and metabolism in humans. Endocrinol Metab (Seoul) 2023; 38(2): 214–222. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2023.1659>.

34. Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Cereijo R et al. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions. Rev Endocr Metab Disord 2022; 23(1): 31–41. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154–021–09640–6>.

35. Martins FF, Souza-Mello V, Aguila MB et al. Brown adipose tissue as an endocrine organ: updates on the emerging role of batokines. Horm Mol Biol Clin Investig 2022; 44(2): 219–227. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2022–0044>.

36. Martins FF, Martins BC, Teixeira AVS et al. Brown adipose tissue, batokines, and bioactive compounds in foods: An update. Mol Nutr Food Res 2024; 68(6): e2300634. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.202300634>.

37. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. Nat Rev Immunol 2018; 18(12): 733–744. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577–018–0065–8>.

38. Corker A, Neff LS, Broughton P et al. Organized chaos: Deciphering immune cell heterogeneity's Role in inflammation in the heart. Biomolecules 2021; 12(1): 11. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom12010011>.

39. Iacobellis G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. Prog Cardiovasc Dis 2023; 78: 27–33. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2023.04.006>.

proLékaře.cz | 1.11.2026

40. Ma ZY, Duan H, Han D et al. Epicardial fat in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2023; 167: 111056. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111056>.

41. Whitman J, Kozaily E, Michos ED et al. Epicardial fat in heart failure and preserved ejection fraction: Novel insights and future perspectives. Curr Heart Fail Rep 2025; 22(1): 13. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11897–025–00700–5>.

42. Jordan J, Birkenfeld AL. Cardiometabolic crosstalk in obesity associated arterial hypertension. Rev Endocr Metab Disord 2016; 17(1):19–28. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154–016–9348–1>.

43. Migueal CD, Rudemiller NP, Abbais JM et al. Inflammation and hypertension: New undertandings and potential therapeutic targets. Curr Hypertens Rep 2016: 17(1): 507. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906–014–0507-z>.

