proLékaře.cz | 12.7.2025

Obezita ako podhubie kardio-nefro-hepato-metabolických ochorení

Obesity as a cause of cardio-nephro-hepato-metabolic diseases

Ľubomíra Fábryová[1,2,3]

[1]MetabolKLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava
[2]Biomedicínske centrum Slovenskej Akadémie Vied, Bratislava
[3]Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Inštitút prevencie a intervencie, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH** | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručené do redakcie | Received 26. 2. 2023
Prijaté po recenzii | Accepted 6. 3. 2023

Abstrakt
Viscerálna obezita s endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva a chronickým adipogénnym a vaskulárnym (systémovým) subklinickým zápalom, inzulínovou rezistenciou a oxidačným stresom významne ovplyvňujú rozvoj kardio-metabolických, renálnych, hepatálnych a ďalších komorbidít obezity. Na rozvoji uvedených porúch sa okrem genetickej predispozície, rizikového životného štýlu (nadmerný kalorický príjem, fyzická inaktivita, sedavosť), starnutia (senescencia) podieľajú aj dysbióza črevnej mikrobióty, chronické infekcie, nedostatok spánku a xenobiotiká. Pre lepšie pochopenie, ako aj vývoj nových preventívnych a liečebných stratégií potrebujeme identifikovať a charakterizovať mechanizmy, ktoré sú základom vzťahu medzi obezitou a s ňou asociovanými chronickými ochoreniami. Prelomovým bol pred rokmi objav, že tukové tkanivo je aktívny endokrinný orgán produkujúci proteínové hormóny a množstvo ďalších látok s endokrinným, parakrinným, či autokrinným účinkom. Tieto látky sa významnou mierou podieľajú na regulácii glukózového a lipidového metabolizmu, príjmu potravy, modulácii imunitných a zápalových procesov. Mnohé z nich môžu predstavovať hľadané prepojenia medzi dysfunkciou tukového tkaniva pri obezite a kardio-metabolickými, renálnymi a hepatálnymi ochoreniami súvisiacimi s obezitou.

Kľúčové slová: chronický subklinický zápal – dysfunkčné tukové tkanivo – hepatálne ochorenia – inzulínová rezistencia – kardiovaskulárne ochorenia – obličkové ochorenia – viscerálna obezita

Abstract
Visceral obesity with endocrine dysfunction of adipose tissue and chronic adipogenic and vascular (systemic) subclinical inflammation, insulin resistance, oxidative stress significantly influence the development of cardiometabolic, renal, hepatic and other obesity comorbidities. In addition to genetic predisposition, risky lifestyle (excessive caloric intake, physical inactivity, sedentary life), aging (senescence), intestinal microbiota dysbiosis, chronic infections, lack of sleep and xenobiotics also contribute to the development of the mentioned disorders. For a better understanding, as well as the development of new preventive and treatment strategies, we need to identify and characterize the mechanisms underlying the relationship between obesity and its associated chronic diseases. A breakthrough years ago was the discovery that adipose tissue is an active endocrine organ producing protein hormones and a number of other substances with an endocrine, paracrine, or autocrine effect. These substances are significantly involved in the regulation of glucose and lipid metabolism, food intake, modulation of immune and inflammatory processes. Many of these may represent the sought-after links between adipose tissue dysfunction in obesity and obesity-related cardio-metabolic, renal, and hepatic diseases.

Key words: cardiovascular diseases – chronic subclinical inflammation – dysfunctional adipose tissue – insulin resistance – kidney diseases – liver diseases – visceral obesity

proLékaře.cz | 12.7.2025

Úvod

Obezita je chronické, progredujúce, relapsujúce metabolické ochorenie charakterizované abnormálnym alebo nadmerným hromadením telesného tuku. Má svoju etiológiu, príznaky a symptómy, vedie ku štrukturálnym a funkčným zmenám, ktoré kulminujú mnohopočetnými orgánovo špecifickými patologickými komplikáciami (metabolické, štrukturálne, zápalové, neoplastické, degeneratívne), ku ktorým prispieva priamymi a nepriamymi mechanizmami.

Musíme ju chápať jednak ako chronické ochorenie, ale aj ako rizikový faktor rozvoja ďalších závažných s obezitou asociovaných ochorení, ako je napr. diabetes mellitus 2. typu (DM2T – diabezita, 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou/obezitou), aterogénna dyslipidémia (aDLP), artériová hypertenzia (AHT), syndróm obštrukčného spánkového apnoe (OSA), chronická choroba obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease), metabolicky asociovaná tuková choroba pečene (MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease) a podobne, čo sú všetko preventabilné chronické ochorenia.

Viscerálna obezita s endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva a chronickým adipogénnym a vaskulárnym (systémovým) subklinickým zápalom, inzulínovou rezistenciou, oxidačným stresom významne ovplyvňujú rozvoj kardio-metabolických, renálnych, onkologických a ďalších komorbidít obezity. Na komplexnom „podhubí“ uvedených porúch sa okrem genetickej predispozície, nesprávneho – rizikového životného štýlu (nadmerný kalorický príjem, fyzická inaktivita, sedavosť), starnutia (senescencia), podieľajú aj dysbióza črevnej mikrobióty, chronické infekcie, nedostatok spánku a xenobiotiká. Toto komplexné podhubie ovplyvňuje aj morbiditu a mortalitu na uvedené metabolické a kardiovaskulárne (KV), onkologické (napr. hepatocelulárny karcinóm a iné) a neurodegeneratívne chronické ochorenia, ako aj kvalitu a dĺžku života obézneho jedinca.

Celosvetovo je obezita považovaná za globálnu epidémiu až pandémiu, vo všetkých vekových kategóriách, s rozsiahlymi zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami [1].

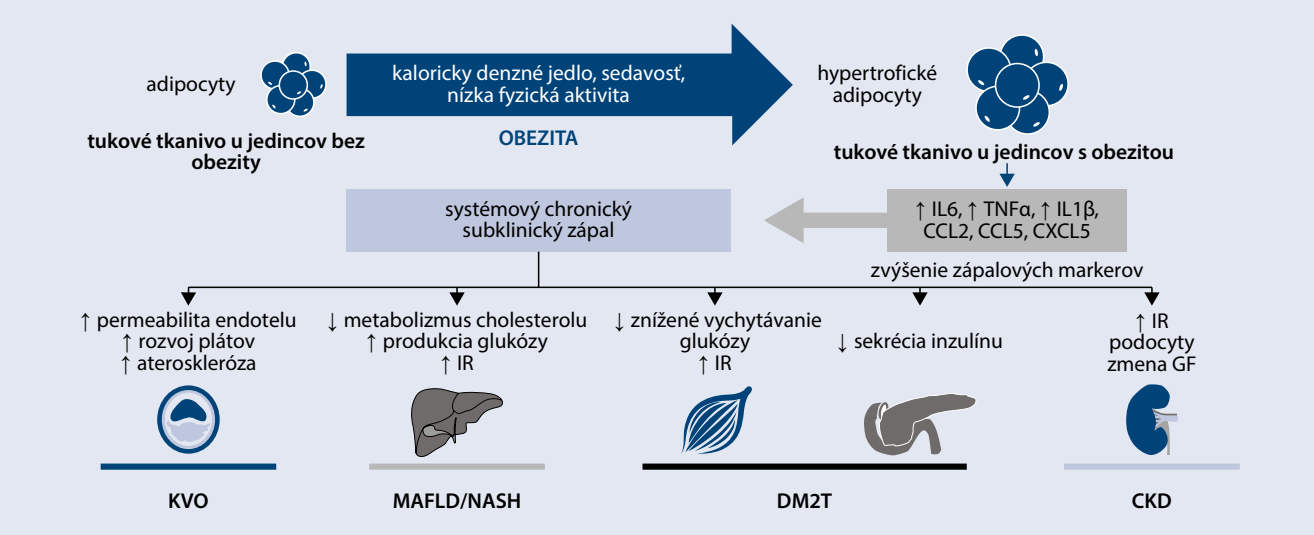
Pre lepšie pochopenie, ako aj vývoj nových preventívnych a liečebných stratégií potrebujeme identifikovať a charakterizovať molekulárne mechanizmy, ktoré sú základom vzťahu medzi obezitou a s ňou asociovanými chronickými ochoreniami. Napriek množstvu pribúdajúcich zaujímavých informácií stojíme viac-menej stále na začiatku. Prelomovým bol pred rokmi objav, že tukové tkanivo je aktívny endokrinný orgán produkujúci proteínové hormóny a množstvo ďalších látok s endokrinným, parakrinným, či autokrinným účinkom. Tieto látky sa významnou mierou podieľajú na regulácii glukózového a lipidového metabolizmu, príjmu potravy, modulácii imunitných a zápalových procesov. Mnohé z nich môžu predstavovať hľadané prepojenia medzi dysfunkciou tukového tkaniva pri obezite a kardio-metabolickými, renálnymi aj onkologickými ochoreniami súvisiacimi s obezitou [2,3], schéma 1.

Cesta od funkčného k dysfunkčnému tukovému tkanivu

Dysfunkcia tukového tkaniva sa rozvíja za podmienok chronickej kontinuálnej pozitívnej energetickej bilancie, patrí k včasným abnormalitám vo vývoji obezity a zdá sa byť dôležitým mechanizmom určujúcim individuálne riziko rozvoja kardio-metabolických komorbidít obezity.

U väčšiny pacientov s obezitou postupne dochádza k poškodeniu expandibility podkožného tukového tkaniva. Podkožné tukové tkanivo má vyššiu schopnosť an-

Schéma 1 | Patofyziológia s obezitou asociovaných komorbitíd. Upravené podľa [3]



IL6 – interleukín 6 **TNFα** – tumor nekrotizujúci faktor α (prozápalový cytokín) **IL1β** – interleukín 1 beta (prozápalový cytokín), **CCL2, CCL5, CXCL5** – chemokíny **DM2T** – diabetes mellitus 2. typu **CKD** – Chronic Kidney Disease/chronické obličkové ochorenie **IR** – inzulínová rezistencia **GF** – glomerulárna filtrácia **KVO** – kardiovaskulárne ochorenie **MAFLD** – Metabolic Associated Fatty Liver Disease/metabolicky asociovaná tuková choroba pečene **NASH** – Non Alcoholic Steato Hepatitis/nealkoholová steatohepatitída

proLékaře.cz | 12.7.2025

giogenézy ako viscerálne tukové tkanivo, avšak so zvyšujúcou sa akumuláciou tuku táto kapacita klesá. Zníženie schopnosti vaskularizačnej kapacity subkutánneho tukového tkaniva koreluje s inzulínovou rezistenciou. Neschopnosť ukladať „nadbytočné kalórie" v podkožnom tuku iniciuje ukladanie tuku vo viscerálnych depotoch, v pečeni, vo svale, v pankrease a iných bunkách so vznikom ektopického tukového tkaniva. Dochádza k hypertrofii adipocytov s rozvojom následnej hypoxie (znížená angiogenéza), stresu v endoplazmatickom retikule tukových buniek, k autofágii, apoptóze a zápalu. Tieto procesy prebiehajú postupne alebo aj paralelne a v konečnom dôsledku vedú k dysfunkcii tukového tkaniva. Dysfunkciu tukového tkaniva charakterizuje prevažne viscerálna (ektopická) akumulácia tuku, zmeny v bunkovom a intracelulárnom zložení tukového tkaniva, hypertrofia adipocytov, zvýšený počet imunitných buniek infiltrujúcich tukové tkanivo, autofágia, apoptóza, ako aj zmeny v expresii mRNA a proteínov v tukovom tkanive [4].

Endokrinná dysfunkcia tukového tkaniva, chronický systémový subklinický zápal a inzulínová rezistencia

Obezita vedie k rozvoju systémového chronického subklinického zápalu a inzulínovej rezistencie (IR).

Počas progresie nadhmotnosti/obezity sa vyvíja množstvo mechanizmov, ktoré zohrávajú významnú úlohu v rozvoji chronického subklinického zápalu. S nárastom hmotnosti sa zvyšuje veľkosť adipocytov a vďaka expanzii tukového tkaniva dochádza k neadekvátnemu zásobovaniu kyslíkom, čo vedie k hypoxii a zvýšenému odumieraniu adipocytov. Zväčšené adipocyty a tukové tkanivo vo zvýšenej miere uvoľňujú voľné mastné kyseliny (VMK), reaktívne formy kyslíka (ROS – Reactive Oxygen Species) a proinflamačné cytokíny. VMK aktivujú nukleárny faktor kappa B (NFκB) a mitogénom aktivovanú proteínkinázu (p38 MAPK) cez adaptorové proteíny MyD88 a TRIF s následnou aktiváciou expresie TLR4 (Toll-Like Receptor 4) v rezidentných adipocytoch a makrofágoch, čo vedie ku zvýšeniu stresu v endoplazmatickom retikule, k produkcii kyslíkových radikálov a zvýšenej sekrécii prozápalových cytokínov, ktoré sú uvoľňované do systémového obehu.

Tukové tkanivo jedincov s obezitou vylučuje viac typov prozápalových adipokínov, ako je monocytový chemotaktický proteín 1 (MCP1), tumor nekrotizujúci faktor α (TNFα), interleukín 1 beta (IL1β) a interleukín 6 (IL6). Sekrécia MCP1 vedie k nahromadeniu monocytov a ich väzbe na chemokínový receptor 2 (CCR2) v tukovom tkanive jedincov s obezitou. Po naviazaní monocytov na tukové tkanivo dochádza k ich diferenciácii na makrofágy, ktoré sa menia z protizápalového fenotypu M2 na prozápalový fenotyp M1. Prozápalové makrofágy M1 uvoľňujú cytokíny, vrátane MCP1, IL1p a IL6, čo vedie v závislosti od veľkosti adipocytov k ďalšiemu nahromadeniu monocytov. Interakcia makrofágov a adipocytov prebieha na parakrínnej úrovni. Makrofágy obklopujúce „mŕtve" adipocyty vytvárajú štruktúru podobnú korune (CLS – Crown-Like Structure), v ktorej sa zachytávajú lipidy z mŕtvych adipocytov, čo vedie k dysregulácii aktivity makrofágov. Vysoká prevalencia CLS je významne prepojená s metabolickou poruchou a chronickým subklinickým zápalom. V tukovom tkanive u obéznych jedincov makrofágy M1 a adipocyty uvoľňujú excesívne množstvo prozápalových cytokínov, čo vedie k ďalšiemu hromadeniu monocytov a k ich premene na makrofágy (percento makrofágov môže dosiahnuť > 50 %). Dysfunkčné tukové tkanivo pri chronickej nadvýžive a obezite vedie k nadmernej tvorbe VMK, oxidačného stresu a prozápalových látok, čo je vedie k rozvoju systémového chronického subklinického zápalu. Uvedené prozápalové dráhy priamo interferujú s inzulínovou signálnou kaskádou a vedú k oslabeniu inzulínovej signalizácie na postreceptorovej úrovni, ktorá sa prejaví znížením expresie hlavného glukózového transportného proteínu GLUT4 so vznikom inzulínovej rezistencie. Tieto mechanizmy predstavujú zásadné prepojenie medzi obezitou, zvýšeným rizikom rozvoja aterosklerózy a jej komplikácií [5,6].

Tukové tkanivo však nie je jediným miestom vzniku subklinického zápalu. Vplyvom ektopického ukladania lipidov a infiltrácie imunokompetentných buniek môže dôjsť k subklinickej zápalovej reakcii aj v pečeni, svale, pankrease a ďalších orgánoch.

Hoci mechanizmy súvisiace s rozvojom s obezitou asociovaných ochorení sú veľmi podobné, predsa len majú niektoré orgánové špecifiká. V ďalšom sa budeme venovať špecifikám s obezitou asociovaných kardiovaskulárnych ochorení (KVO), obličkových a hepatálnych ochorení.

Mechanizmy rozvoja s obezitou asociovaných KVO

Na populačnej úrovni niet pochybnosti, že nadhmotnosť/obezita veľmi úzko súvisia s nárastom KV-morbidity a mortality spojenej so skrátením očakávanej dĺžky života a viacero štúdií tieto súvislosti aj preukázalo.

V porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou vedie obezita k 2- až 4-násobnému zvýšení rizika rozvoja cerebro-KVO. Nárast indexu telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index,) o 5 kg/m^2 vedie k 30 % zvýšeniu celkovej mortality a k 40 % nárastu vaskulárnej mortality pre ischemickú chorobu srdca (ICHS), cievnu mozgovú príhodu (CMP) a ostatné vaskulárne ochorenia. Riziko úmrtia na KVO je 2-násobne vyššie pri BMI ≥ 35 kg/m^2.

Ako nadhmotnosť, tak i obezita sú spojené so zvýšenou celkovou mortalitou u ináč zdravých osôb. Obezita je po AHT, fajčení, hyperglykémii a fyzickej inaktivite v poradí 5. globálnym rizikovým faktorom pre celkovú mortalitu. Pri BMI 30–35 kg/m^2 sa medián prežívania skracuje o 2–4 roky, pri BMI 40–45 kg/m^2 o 8–10 rokov (podobne ako u fajčiarov) [7].

Obezita je rizikovým markerom, ale aj nezávislým rizikovým faktorom pre rozvoj KVO [8].

Obezitu ako rizikový marker KVO charakterizujú veľmi komplexné vzťahy, pretože je spojená s oveľa vyššou prevalenciou ochorení asociovaných s obezitou, ako je

proLékaře.cz | 12.7.2025

DM2T, AHT, metabolický syndróm, ktoré posúvajú špirálu rizika na vyššiu úroveň rozvoja KVO. Obezita je spojená so zvýšenou incidenciou rôznych cerebro-KVO, najmä s rozvojom aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnych ochorení (AS KVO), vrátane koronárnej artériovej choroby (KACH), periférneho artériového ochorenia (PAO), CMP, fibrilácie predsiení, srdcového zlyhávania (SZ), náhlej srdcovej smrti, čo sú hlavné príčiny KV-mortality [9].

Morbiditu a mortalitu na KVO zvyšuje nadhmotnosť/obezita priamymi a nepriamymi mechanizmami.

Priame mechanizmy sú sprostredkované obezitou indukovanými štrukturálnymi a funkčnými adaptáciami KV-systému na excesívny objem telesného tuku, ako aj účinkami adipocytokínov na faktory zápalu a vaskulárnej homeostázy, ktorých výsledkom je rozvoj a podpora zápalu a trombogenézy.

Nepriame pôsobenie je sprostredkované konkomitantnými KV-rizikovými faktormi, ako sú inzulínová rezistencia (IR), metabolický syndróm, DM2T, AHT, viscerálna adipozita a aterogénna (adipozopatická) dyslipidémia [10,11].

Obezita je nezávislým rizikovým faktorom rozvoja KVO aj pri absencii komorbidít. Je to v dôsledku štrukturálnych a funkčných zmien myokardu pri zvýšených depozitoch ektopického tukového tkaniva lokalizovaného intramyokardiálne, epikardiálne, perikardiálne, parakardiálne a perivaskulárne [9].

Pre komplexnosť je však potrebné povedať, že obezita je často spojená so zlepšením prežívania pri niektorých KVO, čo viedlo k vytvoreniu termínu „paradox obezity". Paradox prežívania pri obezite je však málo vysvetlený, týka sa len pacientov so SZ a nie je všeobecne uznávaný, pretože kachexia pri SZ je veľmi nepriaznivým prognostickým faktorom a tak osoby so stabilnou hmotnosťou relatívne dlhšie prežívajú [12].

Pri obezite, DM2T alebo ďalších stavoch spojených s IR pôsobia na myokard vysoké hladiny VMK a uhľohydrátov. V dôsledku nerovnováhy medzi vychytávaním a oxidáciou tukov sa lipidy ukladajú do vezikúl v myokarde za vzniku „srdcovej steatózy". VMK sú vychytávané alebo transportované rôznymi proteínmi (**FABPpm** – Fatty Acids Binding Protein **FAT** – Fatty Acids Translocase **FATP** – Fatty Acids Transport Protein). FAT je tiež zaujímavá pre AMP-aktivovanú proteín kinázu (AMPK), ktorá stimuluje vychytávanie VMK v kardiomyocytoch. Nasýtené mastné kyseliny s dlhým reťazcom, najmä kyselina palmitová (prevláda v epikardiálnom tukovom tkanive) prispievajú významnou mierou k systémovej lipotoxicite v porovnaní s mononenasýtenými mastnými kyselinami (kyselina olejová).

Hyperlipoproteinémia a hyperinzulinémia stimulujú transport VMK do kardiomyocytov, čo vedie prostredníctvom viacerých mechanizmov k rozvoju srdcovej dysfunkcie (oxidačný stres, zvýšená produkcia lipidových metabolitov – diacylglyceroly, ceramidy, acylkarnitíny). Uvedené metabolity ďalej zhoršujú inzulínovú signalizáciu, potláčajú kontraktilitu ovplyvnením sarkoplazmatických retikulárnych zásob Ca^{2+} a podporou mitochondriálnej dysfunkcie, stresu endoplazmatického retikula alebo apoptózy. Diacyglyceroly a ceramidy vedú k aktivácii rozličných izoforiem proteín kinázy C (PKC) s rozvojom zápalu, fibrózy, bunkovej smrti a kardiálnej dysfunkcie. Zvýšená koncentrácia diacyglycerolov vedie k aktivácii stresu endoplazmatického retikula, aktivácii PKC, k indukcii inzulínovej rezistencie a ku zníženiu produkcie oxidu dusnatého (NO). Ceramidy aktivujú PKC, inhibujú inzulínovú metabolickú Akt/PKB signalizáciu (Akt: fosfoinozitid dependentná kináza), downregulujú translokáciu glukózového transportéra 4 (GLUT4) s inhibíciou inzulínom stimulovaného príjmu glukózy v srdcovom tkanive u diabetikov. Inzulínová rezistencia má zásadný vplyv na metabolizmus a funkciu myokardu. Hyperglykémia urýchľuje produkciu reaktívnych foriem kyslíka, čo môže viesť sériou dejov k odchýleniu od glykolytickej dráhy k iným biochemickým procesom a ku hyperglykémiou vyvolanému poškodeniu buniek. Hyperglykémia vedie k zmene štruktúry a funkcie myokardu prostredníctvom posttranslačnej modifikácie proteínov extracelulárnej matrice a zhoršuje expresiu/funkciu intramyocelulárnych vápnikových kanálov, čím podporuje systolickú a diastolickú dysfunkciu [13].

Akumulácia lipidov v kardiomyocytoch, ako aj viscerálna adipozita sú spojené s expanziou epikardiálneho a perikardiálneho tuku. Tieto depoty lipidov môžu myokardu poskytovať substráty mastných kyselín, ale sú aj zdrojom prozápalových cytokínov a adipokínov, ktoré ovplyvňujú koronárnu a myokardiálnu funkciu. VMK sú dôležitými mediátormi zápalu sprostredkovaného makrofágmi a makrofágy môžu byť dôležitými mediátormi účinkov nasýtených VMK na srdcovú elektrickú remodeláciu. NFκB je rozhodujúci pre reguláciu srdcových zápalových signálnych dráh a podieľa sa na prestavbe srdca, ktorá vedie k rozvoju SZ. IL6 je pleiotropný cytokín stimulovaný odlišnými nasýtenými VMK v makrofágoch prostredníctvom aktivácie TLR4 a je indikátorom KV-rizika. V multietnickej štúdii aterosklerózy bola expresia IL6 zvýšená u obéznych pacientov a silne korelovala s výskytom SZ.

Infiltrácia zápalových buniek v myokarde, vrátane expresie prozápalových cytokínov (TNFα, IL6 a IL8, MCP1, ICAM-1 a VCAM-1), prispievajú k oxidačnému stresu, podporujú tvorbu reaktívnych foriem kyslíka srdca, alterujú metabolizmus vápnika, ovplyvňujú downregulácia SERCA2 (Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+}-ATPase) prostredníctvom IL1β, čím sa zhoršuje relaxácia myokardu v ranom štádiu kardiomyopatie. Pri vzniku fibrózy poškodený myokard vylučuje profibrotické molekuly (Ang II, TGF1β a IL1β) s aberantnou aktiváciou inflamazómu NLRP3/the Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-Like Receptor Pyrin domain containing 3, čo vedie k ďalšje potenciácii chronického subklinického zápalu [13].

Akumulácia lipidov v myokarde spôsobuje mitochondriálnu dysfunkciu, ktorá sa podieľa na rozvoji kardiomyopatie a SZ. Taktiež sa vo vyššej miere vytvárajú pro-

proLékaře.cz | 12.7.2025

dukty peroxidácie lipidov, ako je 4-hydroxynonenál (4-HNE), 4-hydroxyhexenál a oxidovaný mitochondriálny kardiolipín, ktoré poškodzujú bunkové membrány a menia funkciu bunkových organel.

Uvedené zápalové signálne dráhy sú zapojené do rozvoja mitochondriálnej dysfunkcie, stresu endoplazmatického retikula, remodelácie a srdcovej fibrózy, bunkovej smrti, ako aj diastolickej a systolickej dysfunkcie [13].

Mechanizmy rozvoja s obezitou asociovaného chronického obličkového ochorenia

Chronické ochorenie obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease) je jedným z hlavných problémov verejného zdravia a postihuje celosvetovo približne 13,4 % ľudí a obezita je nezávislým rizikovým faktorom pre rozvoj CKD. Prírastok hmotnosti s nárastom tukového tkaniva iniciuje aktiváciu viacerých dráh, ktoré paralelne poškodzujú obličky. Obézni pacienti s ochorením obličiek vykazujú glomerulomegáliu a mezangiálnu expanziu, ktoré sú dôsledkom zvýšeného prietoku krvi a hyperfiltrácie. Postupom času chronická aktivácia týchto dráh vedie k progresívnemu poškodeniu obličiek, k rozvoju albuminúrie, ktorá spolu s ďalšími mechanizmami vedie k poklesu glomerulárnej filtrácie a k rozvoju CKD. Rozvoj CKD úzko súvisí aj s ďalšími komorbiditami sprevádzajúcimi nárast hmotnosti [14].

V súvislosti s obezitou a s ňou spojenými obličkovými ochoreniami sa spomína viacero mechanizmov (hemodynamické mechanizmy, mechanizmy súvisiace s tukovým tkanivom a mechanizmy súvisiace s inzulínovou rezistenciou – hyperinzulinémiou). Tieto tri mechanizmy sa jednak vzájomne ovplyvňujú a súčasne sú modulované aj ďalšími faktormi spojenými s obezitou, ako je DM2T, IR – hyperinzulinémia, AHT, vek alebo pohlavie [15].

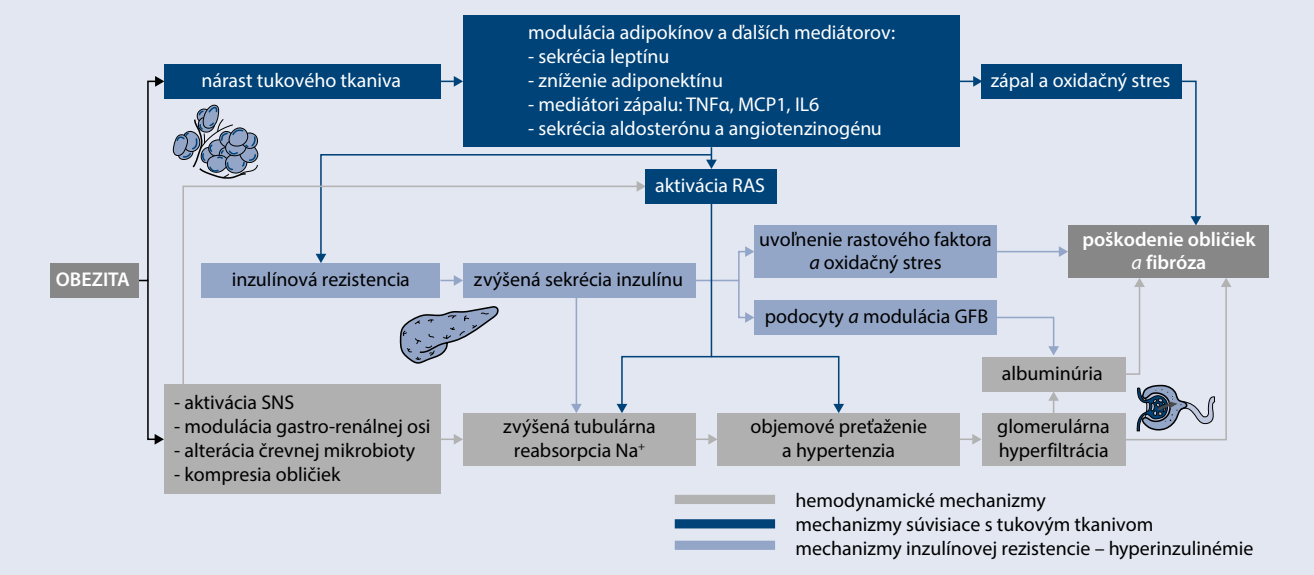
Čo sa týka hemodynamických mechanizmov, obezita zvyšuje tubulárnu reabsorpciu sodíka, čo vedie k objemovému preťaženiu a uľahčuje rozvoj AHT, ktorá neskôr prispieva ku glomerulárnej hyperfiltrácii a renálnemu mikrovaskulárnemu poškodeniu. Na rozvoji AHT a reabsorpcie sodíka sa podieľa aj aktivácia **renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)**. Niektoré štúdie predpokladajú, že pri obezite dochádza k reabsorpcii sodíka spočiatku v proximálnom tubule a vzostupnej časti Henleho slučky. Prísun sodíka do distálneho tubulu klesá, čo vedie k aktivácii tubulo-glomerulárnej spätnej väzby so zvýšením sekrécie renínu juxtaglomerulárnym aparátom (podobný mechanizmus prispieva k hyperfiltrácii u diabetikov) [15].

Obezita indikuje rozvoj IR, ktorá vedie ku kompenzačnej hyperinzulinémii, čo sa taktiež podieľa na zvýšenej reabsorpcii sodíka v proximálnom tubule a vzostupnej Henleho slučke. Nedávno bola opísaná v literatúre zaujímavá interakcia medzi črevom a obličkami. Gastrín po výdatnejšom požití sodíka v strave pôsobí v obličkách a zvyšuje vylučovanie sodíka v proximálnych tubulárnych bunkách cez inhibíciu NHE3 (sodium-hydrogen exchanger 3) a Na+/K+-ATP-ázy. U obéznych pacientov nevhodná strava bohatá na tuky a zvýšený prísun sodíka môžu interferovať s popísanou gastro-renálnou osou.

Na rozvoji ochorenia obličiek asociovaných s obezitou sa podieľajú cytokíny (adipokíny) ako napríklad leptín, adiponektín, TNFα alebo IL6. Zvýšená sekrécia leptínu tukovým tkanivom súvisí so zvýšenou činnosťou sympatikového nervového systému, čo prispieva k rozvoju AHT. Leptín podporuje aj oxidáciu VMK, zvýšenie oxidačného stresu a sekréciu prozápalových cytokínov ako MCP1.

Naopak, u pacientov s obezitou sú znížené hladiny adiponektínu, čo vedie k IR, poruche metabolizmu glu-

Obr. 2 | Mechanizmy zapojené do rozvoja chronického obličkového ochorenia súvisiaceho s obezitou. Upravené podľa [15]



GFB – glomerulárna filtračná bariéra **IL6** – interleukín 6 **MCP1** – monocytový chemotaktický proteín 1 **RAS** – renín angiotenzín systém **SNS** – sympatikový nervový systém **TNFα** – tumor nekrotizujúci faktor α

proLékaře.cz | 12.7.2025

kózy a mastných kyselín. Adiponektín sa podieľa na glomerulárnej filtrácii reguláciou bariérovej štruktúry. U adiponektínových knock-out myší bolo dokázané vyhladenie podocytových výbežkov so nárastom albuminúrie. Pridanie adiponektínu ku kultivovaným podocytom vedie k redukcii priepustnosti pre albumín a k redukcii oxidačného stresu prostredníctvom aktivácie AMP – **aktivovanej proteín kinázy** (AMPK) [15].

Tukové tkanivo tiež reguluje RAAS. V adipocytoch bola identifikovaná sekrécia aldosterónu a angiotenzinogénu. Aldosterón produkovaný tukovými bunkami sa podieľa na diferenciácii adipocytov a na rozvoji AHT asociovanej s obezitou.

Ďalším mechanizmom vo vzťahu obezitou indukovaného obličkového ochorenia je IR, ktorá podporuje kompenzačnú sekréciu inzulínu. Inzulín pôsobí priamo na funkciu podocytov moduláciou aktínového cytoskeletu cez samotné inzulínové receptory. Zvýšená sekrécia inzulínu ovplyvňuje selektivitu filtrácie vedúcej k proteinúrii, vedie k oxidačnému stresu v podocytoch, podporuje tvorbu transfomujúceho rastového faktora b (TFGb) a kolagénu IV, čo vedie k rozvoju tubulointersticiálnej fibrózy [15], schéma 2.

Mechanizmy rozvoja s obezitou asociovaného ochorenia pečene

Nealkoholové stukovatenie pečene (**NAFLD** – Nonalcoholic Fatty Liver Disease) zahŕňa spektrum ochorení pečene definovaných prítomnosťou akumulácie tuku v pečeni pri absencii sekundárnych príčin ochorenia pečene, ako je významná konzumácia alkoholu. Včasné štádium NAFLD je charakterizované izolovanou pečeňovou steatózou. S postupom ochorenia izolovaná steatóza pečene vedie k zápalu a poškodeniu hepatocytov s rozvojom nealkoholovej steatohepatitídy (NASH), fibrózy (NASH cirhóza) až hepatocelulárneho karcinómu [16].

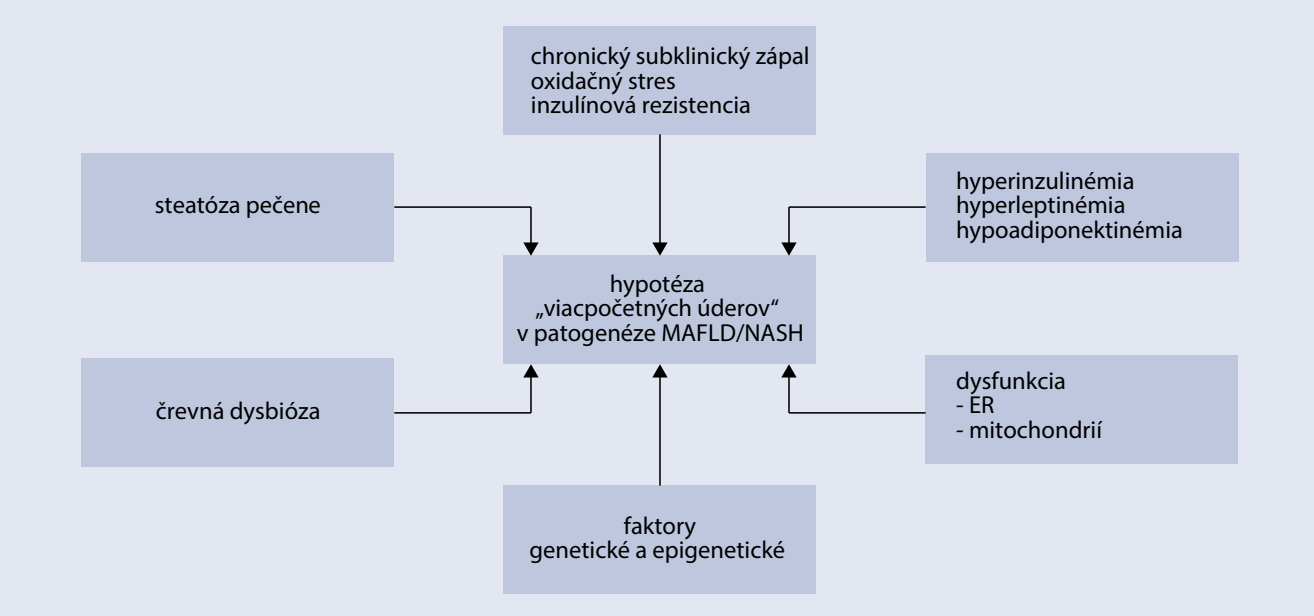
NAFLD je celosvetovo najčastejším chronickým ochorením pečene a jeho prevalencia sa zvyšuje ako priamy dôsledok zmien stravovacích návykov a sedavého životného štýlu. Nedávne odhady naznačujú prevalenciu až 45 % v USA a 25 % celosvetovo. Prevalencia NAFLD je u jedincov s obezitou, DM2T, diabezitou až 70–90 %, na rozdiel od 15–30 % prevalencie vo všeobecnej populácii [16].

Do nedávna sme predpokladali, že NAFLD je hepatálnym prejavom metabolického syndrómu, čo naznačovala jeho vysoká prevalencia u pacientov s obezitou a DM2T (diabezitou). Novšie výskumy však naznačujú, že ide multisystémové ochorenie vedúce k mnohým ďalším komplikáciám vrátane ochorenia koronárnych artérií, kardiomyopatie, CKD a IR. Kvôli týmto zmenám v našom chápaní navrhol panel odborníkov ako vhodnejší zastrešujúci termín tukové ochorenie pečene spojené s metabolickou dysfunkciou (**MAFLD** – Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease). Nedávno navrhnuté diagnostické kritériá pre MAFLD odporúčajú nasledujúcu definíciu: detekcia steatózy jednou z metodík (zobrazovacia metodika, krvný biomarker alebo histológia) s prítomnosťou jedného z troch kritérií: nadhmotnosť alebo obezita, DM2T alebo ďalšie metabolické abnormality [17].

Patofyziológia MAFLD a NASH je komplexná a multifaktoriálna. V roku 1998 vznikla s cieľom vysvetliť patogenézu MAFLD/NASH hypotéza „dvoch úderov". Prvý „úder" viedol k akumulácii lipidov v hepatocytoch a druhý „úder" k rozvoju chronického subklinického zápalu a oxidačného stresu s rozvojom fibrózy v pečeni.

V súčasnosti aj vzhľadom na pribúdanie vedomostí hepatológovia navrhli pre patogenézu MAFLD/NASH hypotézu „viacpočetných úderov". Tieto „údery" zahŕ-

Obr. 3 | Hypotéza „viacpočetných úderov" v patogenéze MAFLD. Upravené podľa [17]



ER – endoplazmatické retikulum

proLékaře.cz | 12.7.2025

ňajú faktory vonkajšieho prostredia (vysoký kalorický príjem, nevhodné zloženie stravy, nízka pohybová aktivita, vysoká miera sedavosti), chronický subklinický zápal, oxidačný stres, inzulínovú rezistenciu, hormonálnu dysbalanciu, črevnú dysbiózu, poškodenie integrity a funkcie bunkových organel, ako aj genetické a epigenetické faktory (schéma 3).

MAFLD sa začína rozvíjať vtedy, keď rýchlosť syntézy triacylglycerolov (TAG) v pečeni prevyšuje katabolizmus VMK, ktorý závisí od mitochondriálnej oxidácie a od ukladania TAG do VLDL (lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou). Nadmerná akumulácia VMK v pečeni vzniká pri nadmernej lipolýze tukového tkaniva, de novo lipogenézou a pri nadmernom príjme tukov a jednoduchých cukrov (fruktózy a glukózy) v potrave.

U obéznych inzulínorezistentných osôb sa tukové tkanivo chová ako endokrinný orgán, ktorý uvoľňuje zvýšené množstvo VMK a cytokínov.

V súčasnosti máme k dispozícii dôkazy o zníženej expresii acetyl-koenzým-A karboxylázy 1 (ACC1) – prvého kľúčového enzýmu v de novo lipogenéze a transformácii acetyl-koenzýmu-A na malonyl-koenzým A (CoA). Akumulácia malonyl-CoA vedie k inhibícii karnitín palmitoyltransferázy (CPT)-1 (zabezpečuje transport mastných kyselín do mitochondrií), čiže dochádza k redukcii oxidácie. U pacientov s MAFLD/NASH je upregulovaný enzým FAS (syntáza mastných kyselín), ktorý premieňa malonyl-CoA na kyselinu palmitovú. Stručne povedané, zmena enzýmov bráni syntéze TAG a vedie k hromadeniu lipotoxických medziproduktov metabolizmu VMK (ceramidy, diacylglyceroly, lyzofosfatidylcholín a ďalšie). V pečeňových bunkách dochádza aj ku hromadeniu voľného cholesterolu, ktorý v experimentálnych modeloch podporuje rozvoj zápalu a fibrózy v pečeni. U pacientov s MAFLD/NASH sú zvýšené aj SREBP-2 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2) a HMG-CoA (3-Hydroxy-3-Metyl-Glutaryl-Coenzyme A) reduktáza. SREBP-2 je transkripčný regulátor HMG-CoA reduktázy, čím obmedzuje rýchlosť de novo syntézy cholesterolu.

Nadmerný prísun glukózy a fruktózy v potrave vedie v pečeni jednak ku tvorbe glykogénu, ale predovšetkým ku tvorbe TAG v dôsledku de novo syntézy mastných kyselín.

Utilizácia fruktózy pro de novo tvorbu mastných kyselín nie je regulovaná (na rozdiel od určitej regulácie pri utilizácii glukózy).

MAFLD/NASH sa vyznačuje poruchou metabolizmu lipidov (kombinovanou dyslipidémiou) charakterizovanou zvýšenými hodnotami TAG, nízkymi hodnotami HDL-cholesterolu/HDL-C (lipoproteínu s vysokou hustotou) a zvýšeným LDL-cholesterolom/LDL-C (lipoproteín s nízkou hustotou).

Ako bolo uvedené vyššie, prozápalové mediátory ako leptín, rezistín, IL6 a TNFα vedú k dysregulácii tukového tkaniva a k rozvoju systémového stavu inzulínovej rezistencie. Leptín vykazuje profibrogénne účinky v pečeni u myší. U pacientov s MAFLD dochádza často k zvýšeniu IL6, hs-CRP (vysoko senzitívny C reaktívny proteín), IL1b, TNFα, chemokínov, rozpustných intracelulárnych adhezívnych molekúl 1 (ICAM-1) a ku zmene pomeru fenotypu makrofágov (M1/M2). Koncentrácie protizápalového adiponektínu a antilipogénneho adipokínu (inhibícia glukoneogenézy a adekvátna oxidácia VMK) sú u osôb a MAFLD/NASH znížené.

Pri NASH dochádza okrem zvýšenia prozápalových markerov aj k nárastu prokoagulačných faktorov (fibrínové, faktor VIII a inhibítor aktivátora plazminogénu 1 – PAI-1), prooxidačných molekúl (oxidovaný LDL-C, látky reagujúce s tiobarbiturovou kyselinou, nitrotyrozín) a profibrogénnych mediátorov (TGFβ1 – transformujúci rastový faktor beta 1, inzulínu podobný rastový faktor 1 – IGF1, endotelín 1). Fibróza je silným prediktorom progresie NASH a koncentrácie IL6 v sére a v tkanive pečene korelujú so zápalom a fibrózou. Hlavným stimulátorom hepatálnej fibrózy je TGFβ1. Ide o prozápalový a profibrogénny pleiotropný cytokín aktivujúci myofibroblastické hepatálne hviezdicové bunky (HSC) ku zvýšenej sekrécii proteínov extracelulárnej matrix, najmä kolagénu, čo vedie k fibróze v pečeni. HSC sa všeobecne v kľude vyskytujú v sínusoidoch susediacich s hepatocytmi a po ich aktivácii signálmi chronického poškodenia pečene sa transformujú na bunky podobné myofibroblastom, ktoré migrujú do miesta poškodenia a vedú k expresii cytokínov a chemokínov. Výsledkom je zhoršenie zápalu a spustenie fibrogenézy.

HSC, monocyty a Kupfferove bunky sú hlavnými producentmi TGFβ1; medzi zápalovými a fibrogénnymi bunkami teda existuje pozitívna spätná väzba, ktorá sa navzájom stimuluje pri zhoršujúcej sa fibróze. Pokročila fibróza je signifikantným prediktorom zvýšenej KV-mortality.

Do hry ďalej vstupujú mechanizmy ako hypoxia, oxidačný stres, stres endoplazmatického retikula, črevný mikrobióm, ako aj chronická smrť pečeňových buniek – nekroptóza.

Keďže adipocyty a tukové tkanivo rastú rýchlejšie ako cievne zásobovanie, v dôsledku zníženej angiogenézy dochádza k hypoxii, zvýšenej produkcii VKR s rozvojom oxidačného stresu.

Oxidačný stres má silný vplyv na patogenézu NASH a je generovaný aj nadmernou produkciou VMK v dôsledku obezity a inzulínovej rezistencie. Dochádza k lipidovej peroxidácii polynenasýtených mastných kyselín s tvorbou toxických aldehydových produktov zodpovedných za poškodenie bunkových organel, bunkovú smrť a aktiváciu hepatálnych hviezdicových buniek. Oxidačný stres je spojený aj s indukciou senescencie – starnutia hepatocytov [18].

Obezita vedie k rozvoju stresu ER, ktorý sa podieľa aj na progresii NASH. Dysfunkcia ER, deplécia ATP a aj ďalšie stimuly indukujú reakciu UPR (Unfolded Protein Response), ktorá zabraňuje akumulácii defektných proteínov a môže indukovať iniciáciu apoptózy. Stres ER je tiež zapojený do narušenia inzulínovej signalizácie a rozvoja diabetes mellitus a progresie MAFLD do NASH. Okrem toho JNK (c-Jun N-terminal Kinase) aktivuje SREBP-1c, ktorý zvyšuje akumuláciu tukov v pečeni s následným zhoršením stresu

proLékaře.cz | 12.7.2025

ER. Zhoršená autofágia sa spája s progresiou steatózy do NASH [17].

Dôležitým faktorom prispievajúcim ku progresii MAFLD a NASH je aj črevný mikrobióm, ktorý môže byť pri syndróme bakteriálneho prerastania, dysbióze, poruche črevnej bariéry a narušení črevnej imunity zdrojom bakteriálnych toxínov a ďalších látok ovplyvňujúcich a prehlbujúcich zápalovú reakciu.

Črevná mikroflóra sa tiež môže podieľať na progresii NASH, pretože črevná dysbióza môže byť spúšťačom črevného zápalu a narušenia črevnej bariéry, čo ovplyvňuje trávenie a vstrebávanie živín, imunitný systém hostiteľa a sekréciu črevných hormónov. Črevná mikroflóra pri MAFLD s pokročilou fibrózou pečene bola charakterizovaná prítomnosťou baktérií ako *Escherichia coli* a proteobaktérie. *Bacteroides* boli prítomné hlavne u osôb s NASH s konzumáciou stravy bohatej na tuky, živočíšne bielkoviny a cukry [19].

Záver

Celosvetovo je obezita považovaná za globálnu epidémiu až pandémiu vo všetkých vekových kategóriách s rozsiahlymi zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami.

Viscerálna obezita s endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva a chronickým adipogénnym a vaskulárnym (systémovým) subklinickým zápalom, inzulínovou rezistenciou a oxidačným stresom významne ovplyvňujú rozvoj kardio-metabolických, renálnych, onkologických a ďalších komorbidít obezity. Na komplexnom „podhubí" uvedených porúch sa okrem genetickej predispozície, nesprávneho – rizikového životného štýlu (nadmerný kalorický príjem, fyzická inaktivita, sedavosť), starnutia (senescencia), podieľajú aj dysbióza črevnej mikrobióty, chronické infekcie, nedostatok spánok a xenobiotiká. Toto komplexné podhubie ovplyvňuje aj morbiditu a mortalitu na uvedené metabolické, kardiovaskulárne, onkologické a neurodegeneratívne chronické ochorenia, ako aj kvalitu a dĺžku života obézneho jedinca.

Pre lepšie pochopenie, ako aj vývoj nových preventívnych a liečebných stratégií potrebujeme identifikovať a charakterizovať mechanizmy, ktoré sú základom vzťahu medzi obezitou a s ňou asociovanými chronickými ochoreniami. Prelomovým bol pred rokmi objav, že tukové tkanivo je aktívny endokrinný orgán produkujúci proteínové hormóny a množstvo ďalších látok s endokrinným, parakrinným, či autokrinným účinkom. Tieto látky sa významnou mierou podieľajú na regulácii glukózového a lipidového metabolizmu, príjmu potravy, modulácii imunitných a zápalových procesov. Mnohé z nich môžu predstavovať hľadané prepojenia medzi dysfunkciou tukového tkaniva pri obezite a kardio-metabolickými, renálnymi a hepatálnymi ochoreniami súvisiacimi s obezitou.

Literatúra

1. Fábryová Ľ et al. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v manažmente obézneho jedinca. MZSR: 2021. Dostupné z WWW: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>.

2. Fábryová Ľ. Obezita a jej manažment. In: Martinka E (ed) et al. 2021 Konsenzuálne odporúčania Slovenskej diabetologickej asociácie (SDiA) a Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS) pre liečbu diabetes mellitus 2. typu. Forum Diab 2021; 10(Suppl 2): 180–187.

3. Yao L, Herlea-Pana O, Heuser-Baker J et al. Roles of the chemokine system in development of obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. J Immunol Res 2014. 2014: 181450. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/181450>.

4. Guerreiro VA, Carvalho D, Freitas P. Obesity, Adipose Tissue, and Inflammation Answered in Questions. J Obes 2022; 2022: 2252516. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/2252516>.

5. Koenen M, Hill MA, Cohen P et al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. Circ Res 2021; 128(7): 951–968. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>.

6. Cai Z, Huang Y, He B. New Insights into Adipose Tissue Macrophages in Obesity and Insulin Resistance. Cells 2022; 11(9): 1424. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cells11091424>.

7. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373(9669): 1083–1096. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(09)60318–4>.

8. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. J Diabetes Res 2018; 2018: 3407306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3407306>.

9. Mandviwala T, Khlaid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? Curr Atheroscler Rep 2016; 18(5): 21. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883–016–0575–4>.

10. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. Metabolism 2019; 92: 98–107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>.

11. Fábryová Ľ. Obezita, diabetes mellitus (diabezita) a kardiovaskulárne ochorenia: nebezpečná metabolická triáda. Forum Diab 2019; 8(3): 178–183.

12. Elagizi A, Kachur S, Milani V et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. Prog Cardiovasc Dis 2018; 61(2): 142–150. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.003>.

13. Kim SH, Despres JP, Kon KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe?n Eur Heart J 2016; 37(48): 3560–3568. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv509>.

14. Câmara NO, Iseki K, Kramer H et al. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol 2017; 13(3): 181–190. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.191>.

15. García-Carro C, Vergara A, Bermejo S et al. A Nephrologist Perspective on Obesity: From Kidney Injury to Clinical Management. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 655871. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.655871>.

16. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. J Hepatol 2019; 70(3): 531–544. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>.

17. Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases. Int J Mol Sci 2021; 22(21): 11629. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222111629>.

18. Papatheodoridi AM, Chrysavgis L, Koutsilieris M et al. The Role of Senescence in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology 2020; 71(1): 363–374. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30834>.

19. Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. Curr Opin Gastroenterol 2017; 33(3): 128–133. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000349>.